

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju.

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) približno sadržava:

humani papilomavirus ¹ tip 6 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma.

¹humani papilomavirus = HPV.

²L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

³adsorbiran na adjuvans amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 miligrama Al).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gardasil suspenzija za injekciju.

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Prije protresanja, Gardasil može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je mutna bijela tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gardasil je cjepivo namijenjeno osobama od 9. godine starosti za prevenciju:

- premalignih genitalnih lezija (vrata maternice, vulve i vagine), premalignih analnih lezija te raka vrata maternice i raka anusa prouzročenih određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV)
- genitalnih bradavica (condylomata acuminata) prouzročenih posebnim tipovima HPV-a.

Za važne informacije i podatke koji podupiru ovu indikaciju, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Gardasil treba primjenjivati sukladno službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pojedinci u dobi od 9 do uključujući i 13 godina

Gardasil se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0 i 6 mjeseci) (vidjeti dio 5.1).

Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 6 mjeseci od primjene prve doze, tada se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Gardasil se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0, 2 i 6 mjeseci). Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primijeniti unutar godine dana.

Pojedinci u dobi od 14 godina i stariji

Gardasil treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0, 2 i 6 mjeseci).

Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primijeniti unutar godine dana.

Gardasil treba primjenjivati sukladno službenim preporukama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Gardasil u djece mlađe od 9 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Gardasil završe seriju cijepljenja također s cjepivom Gardasil (vidjeti dio 4.4).

Nije ustanovljena potreba za dozom docjepljivanja.

Način primjene

Cjepivo treba primijeniti intramuskularnom injekcijom. Najpogodnije mjesto za primjenu injekcije je deltoidno područje nadlaktice ili gornji dio anterolateralnog područja bedra.

Gardasil se ne smije primjenjivati intravaskularno. Supkutana i intradermalna primjena nisu ispitane. Takvi načini primjene se ne preporučuju (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari.

Osobe u kojih se nakon primitka doze cjepiva Gardasil jave simptomi koji ukazuju na preosjetljivost ne smiju primiti sljedeće doze cjepiva Gardasil.

Primjenu cjepiva Gardasil treba odgoditi u osoba koje imaju tešku akutnu bolest praćenu vrućicom. Međutim, manja infekcija poput blage upale gornjih dišnih puteva ili blage vrućice nisu kontraindikacije za imunizaciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prilikom odlučivanja o cijepljenju pojedinaca potrebno je uzeti u obzir i njihov dotadašnji rizik od kontakta s HPV-om i moguću korist od cijepljenja.

Kao i sa svim cjepivima koja se injiciraju uvijek je potrebno osigurati odgovarajući liječnički tretman u slučaju rijetkih anafilaktičkih reakcija nakon primjene cjepiva.

Sinkopa (nesvjestica) ponekad povezana s padom može uslijediti nakon, ili čak i prije svakog cijepljenja, osobito u adolescenata kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može biti popraćena s

nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko/klonički pokreti udova tijekom razdoblja oporavka. Stoga je cijepljenu osobu potrebno pažljivo nadgledati otprilike 15 minuta nakon primjene cjepiva. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

Kao i sa bilo kojim cjepivom, cijepljenje cjepivom Gardasil ne mora pružiti zaštitu svima koji su primili cjepivo.

Gardasil će zaštititi samo od onih bolesti koje su uzrokovane HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 i do određene granice od bolesti uzrokovanih nekim srodnim tipovima HPV-a (vidjeti dio 5.1). Stoga treba nastaviti primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Gardasil je namijenjen samo za profilaktičku primjenu i ne djeluje na aktivne HPV infekcije ili klinički razvijenu bolest. Nije utvrđeno da Gardasil djeluje terapijski. Stoga ovo cjepivo nije indicirano za liječenje raka vrata maternice, lezija visokog stupnja vrata maternice, stidnice i rodnice ili liječenje genitalnih bradavica. Također nije namijenjeno sprječavanju progresije drugih već postojećih lezija uzrokovanih HPV-om.

Gardasil neće spriječiti lezije uzrokovane tipom HPV-a koji je sadržan u cjepivu u osoba koje su u vrijeme primjene cjepiva zaražene tim tipom HPV-a (vidjeti dio 5.1).

Prilikom primjene cjepiva Gardasil u odraslih žena potrebno je uzeti u obzir razlike u prevalenciji tipova HPV-a na različitim geografskim područjima.

Cijepljenje nije zamjena za rutinski pregled vrata maternice. Budući da nijedno cjepivo nije 100 % učinkovito, ni Gardasil neće pružiti zaštitu od svih tipova HPV-a, ili od već postojećih HPV infekcija, rutinski pregled vrata maternice od ključne je važnosti i treba ga provoditi u skladu s lokalnim preporukama.

Sigurnost i imunogenost cjepiva ocijenjena je u pojedinaca u dobi od 7 do 12 godina u kojih je prisutna infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidjeti dio 5.1). Pojedinci s oštećenim imunološkim odgovorom zbog primjene snažne imunosupresivne terapije, genetske mane ili iz drugih razloga, možda neće odgovoriti na cjepivo.

Cjepivo treba oprezno primjenjivati u osoba s trombocitopenijom odnosno bilo kojim poremećajem u zgrušavanju krvi, budući da intramuskularna primjena cjepiva u ovih osoba može dovesti do krvarenja.

Provedena su ispitivanja s dugotrajnim praćenjem kako bi se odredilo trajanje zaštite (vidjeti dio 5.1).

Nema saznanja o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi govorili u prilog zamjenjivosti cjepiva Gardasil drugim cjepivima protiv HPV-a, koji ne sadrže iste HPV tipove. Stoga je važno da se tijekom cijelog režima doziranja propisuje isto cjepivo.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pojedinci koji su primili imunoglobulin ili pripravke dobivene iz krvi unutar 6 mjeseci prije prvoga cijepljenja bili su isključeni iz svih kliničkih ispitivanja.

Primjena s ostalim cjepivima

Istodobna primjena cjepiva Gardasil (ali s različitim mjestom primjene cjepiva koja se injiciraju) i cjepiva protiv hepatitisa B (rekombinantnog) nije utjecala na imunološki odgovor na HPV tipove. Nije došlo do promjena u stopama seroprotekcije (udio ispitanika koji su dosegli seroprotektivnu razinu

anti-HBs protutijela ≥ 10 mIU/ml) pri istodobnom cijepljenju bio je 96,5 %, odnosno 97,5 % samo s cjepivom protiv hepatitisa B. Srednji geometrijski titar protutijela na HBs bio je niži kod istodobne primjene, ali značaj ovog opažanja za kliničku primjenu nije poznat.

Gardasil se može primijeniti istodobno s kombiniranim cjepivom docjepljivanja koje sadrži difteriju (d) i tetanus (T) zajedno s pertusisom [acelularni, komponentni] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivirani] (IPV) (dT-IPV i dTap-IPV cjepiva), pri čemu odgovor protutijela na niti jednu komponentu jednog ili drugog cjepiva neće biti značajno promijenjen. Međutim, u skupini koja je istodobno primila ta cjepiva primijećen je trend sniženja srednjeg geometrijskog titra protutijela na HPV. Značaj ovog opažanja za kliničku primjenu nije poznat. Nalaz se temelji na rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem se kombinirano dTap-IPV cjepivo primijenilo istodobno s prvom dozom cjepiva Gardasil (vidjeti dio 4.8).

Nije ispitana istodobna primjena cjepiva Gardasil s ostalim cjepivima, osim gore navedenim.

Primjena s hormonskim kontraceptivima

U kliničkim ispitivanjima, 57,5 % žena u dobi od 16 do 26 godina i 31,2 % žena u dobi od 24 do 45 godina, cijepljenih cjepivom Gardasil uzimalo je hormonske kontraceptive tijekom perioda cijepljenja. Primjena hormonskih kontraceptiva nije vidljivo utjecala na imunološki odgovor na Gardasil.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja djelovanja cjepiva u trudnica. Tijekom programa kliničkog razvoja, 3819 žena (1894 cijepljenih naspram 1925 na placebo) prijavilo je barem jednu trudnoću. Nije bilo značajnih razlika u vrsti anomalija ili udjelu trudnoća s nepovoljnim ishodom između pojedinaca koji su primili Gardasil i koji su primili placebo. Ovi podaci o primjeni u trudnica (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ne ukazuju na malformirajuću niti fetoneonatalnu toksičnost.

Podaci o primjeni cjepiva Gardasil za trajanja trudnoće nisu ukazali na bilo koji sigurnosni signal. Ipak, ovi podaci nisu dovoljni da se preporuči primjena cjepiva Gardasil tijekom trudnoće. Cijepljenje je potrebno odgoditi do kraja trudnoće.

Dojenje

Za trajanja cijepljenja u okviru kliničkih ispitivanja bilo cjepivom Gardasil ili placebo, stope nuspojave u dojilja i dojene dojenčadi bile su podjednake u skupinama koje su primile cjepivo i onima koje su primile placebo. Dodatno, imunogenost cjepiva je bila usporediva između majki dojilja i majki koje nisu dojile za vrijeme cijepljenja.

Gardasil se stoga može koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravni ili neizravni učinak na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije utvrđen učinak na plodnost mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U 7 kliničkih ispitivanja (6 placebom kontroliranih) ispitanici su primili Gardasil odnosno placebo na dan uključanja u ispitivanje i otprilike 2 i 6 mjeseci nakon toga. Nekoliko ispitanika (0,2 %) je prekinulo ispitivanje zbog nuspojava. Sigurnost je procijenjena bilo u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju (6 ispitivanja), bilo u unaprijed određenoj podskupini (jedno ispitivanje) populacije u ispitivanju praćene pomoću kartice za izvještavanje o cijepljenju kroz 14 dana nakon svake injekcije cjepiva Gardasil odnosno placeba. Ukupno je 10 088 ispitanika koji su nadzirani pomoću kartice za izvještavanje o cijepljenju primilo je Gardasil (6995 žena u dobi od 9 do 45 godina i 3093 muškaraca u dobi od 9 do 26 godina u trenutku uključanja), dok je 7995 ispitanika (5692 žena i 2303 muškaraca) primilo placebo.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su nuspojave na mjestu injiciranja (u 77,1 % cijepljenih osoba unutar 5 dana nakon bilo kojeg cijepljenja) i glavobolja (16,6 % cijepljenih osoba). Ove nuspojave su obično bile blage do umjerenog intenziteta.

Tablični prikaz nuspojava

Klinička ispitivanja

Tablica 1 prikazuje nuspojave povezane s cjepivom, koje su opažene u osoba koje su primile Gardasil, s učestalošću od najmanje 1,0 %, i s većom učestalošću nego u ispitanika koji su primili placebo. Svrstane su u kategorije učestalosti prema sljedećim stupnjevima:

[vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)]

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 1 također uključuje dodatne štetne događaje koji su bili spontano prijavljeni nakon stavljanja cjepiva Gardasil u promet u svijetu. Budući da su ovi događaji prijavljeni na dobrovoljnoj osnovi iz populacije neodređene veličine, nije uvijek moguće sa sigurnošću procijeniti njihovu učestalost niti utvrditi uzročno-posljedičnu povezanost s izlaganjem cjepivu. Prema tome, učestalost tih štetnih događaja je kvalificirana kao "nepoznato".

Tablica 1: Štetni događaji zabilježeni nakon primjene cjepiva Gardasil tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem nakon stavljanja u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	nepoznato	celulitis na mjestu injiciranja *
Poremećaji krvi i limfnog sustava	nepoznato	idiopatska trombocitopenična purpura*, limfadenopatija*
Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije*
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	nepoznato	akutni diseminirani encefalomijelitis*, omaglica ¹ *, Guillain-Barréov sindrom*, sinkopa ponekad popraćena toničko-kloničkim pokretima*
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina
	nepoznato	povraćanje*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	bol u ekstremitetima
	nepoznato	artralgija*, mialgija*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	na mjestu injiciranja: eritem, bol, oticanje
	često	pireksija na mjestu injiciranja: hematoma, pruritus
	manje često	čvorić na mjestu injiciranja
	nepoznato	astenija*, zimica*, umor*, malaksalost*

* štetni događaji nakon stavljanja u promet (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka).

¹ Za vrijeme kliničkih ispitivanja, omaglica je opažena kao česta nuspojava u žena. U muškaraca, omaglica nije češće opažena u osoba koje su primile cjepivo u odnosu na osobe koje su primile placebo.

Dodatno, u kliničkim ispitivanjima zapažene su nuspojave s učestalošću manjom od 1 %, za koje su ispitivači ocijenili da su povezane s cjepivom odnosno placebo:

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Vrlo rijetko: bronhospazam.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: urtikarija.

U Gardasil skupini prijavljeno je 9 slučajeva urtikarije (0,06 %), a u skupini placeba s adjuvansom 20 slučajeva (0,15 %).

U kliničkim ispitivanjima, ispitanici iz populacije u kojoj je praćena sigurnost primjene prijavljivali su bilo koje nove tegobe. Unutar 15 706 ispitanika koji su primili Gardasil te 13 617 ispitanika koji su primili placebo, prijavljeno je 39 slučajeva nespecifičnog artritisa/artropatije, 24 u Gardasil skupini i 15 u placebo skupini.

U kliničkom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 843 zdravih adolescenata oba spola u dobi od 11 do 17 godina u kojih se prva doza cjepiva Gardasil primijenila istodobno s docjepljivanjem kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, pertusisa [acelularno, komponentno] i poliomijelitisa [inaktivirano] pokazalo se da je nakon istodobne primjene bilo prijavljeno više oticanja na mjestu primjene cjepiva i glavobolja. Primijećene razlike bile su <10 %, a u većine su ispitanika zabilježeni štetni događaji bili blagotvorni do umjerenog intenziteta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi primjene veće doze cjepiva Gardasil od preporučene.

Općenito, zabilježeni štetni događaji vezani uz predoziranje bili su slični onima vezanim uz preporučene doze cjepiva Gardasil.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BM01

Mehanizam djelovanja

Gardasil je adjuvantno neinfektivno četverovalentno rekombinantno cjepivo pripremljeno od visoko pročišćenih čestica nalik virusu glavnog L1 proteina kapside HPV-a tipova 6, 11, 16 i 18. Ove čestice nalik virusu ne sadrže virusnu DNA, ne mogu inficirati stanice, umnožavati se ili uzrokovati bolest. HPV inficira samo ljude, no ispitivanja analognih papilomavirusa u životinja upućuju na to da je djelotvornost cjepiva s L1 česticama nalik virusu povezana s razvojem humoralnog imunološkog odgovora.

Procjenjuje se da su HPV 16 i 18 odgovorni za oko 70 % slučajeva raka vrata maternice i 75-80 % slučajeva raka anusa; 80 % adenokarcinoma *in situ* (AIS); 45-70 % cervikalnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja (CIN 2/3); 25 % cervikalnih intraepitelnih neoplazija niskoga stupnja (CIN 1); oko 70 % vulvarnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja povezanih s HPV-om (VIN 2/3) odnosno vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja (VaIN 2/3) te 80 % analnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3) povezanih s HPV-om. HPV tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90 % slučajeva genitalnih bradavica te 10 % cervikalnih intraepitelnih neoplazija niskoga stupnja (CIN 1). CIN 3 i AIS općenito se smatraju izravnim prethodnicima invazivnog raka vrata maternice.

Izraz "premaligne genitalne lezije" iz dijela 4.1 odnosi se na cervikalnu intraepitelnu neoplaziju visokoga stupnja (CIN 2/3), vulvarnu intraepitelnu neoplaziju visokoga stupnja (VIN 2/3) odnosno vaginalnu intraepitelnu neoplaziju visokoga stupnja (VaIN 2/3).

Izraz "premaligne analne lezije" u dijelu 4.1 odgovara analnoj intraepitelnoj neoplaziji visokog stupnja (AIN 2/3).

Ova se indikacija temelji na djelotvornosti koju je Gardasil pokazao u žena u dobi od 16 do 45 godina i u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina i na imunogenosti koju je Gardasil pokazao u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina.

Klinička ispitivanja

Djelotvornost u žena u dobi od 16 do 26 godina

Djelotvornost cjepiva Gardasil u žena u dobi od 16 do 26 godina ocijenjena je u 4 placebom kontrolirana, dvostruko slijepa, randomizirana klinička ispitivanja faze II i III obuhvaćajući ukupno 20 541 žena, koje su uključene i cijepljene bez prethodnoga probirnog testiranja na infekciju HPV-om.

Primarni ishodi djelotvornosti obuhvatili su lezije povezane s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 stidnice i rodnice (genitalne bradavice, VIN, VaIN), CIN bez obzira na stupanj i karcinome vrata maternice (Protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS i karcinom vrata maternice povezane s HPV tipovima 16 ili 18 (Protokol 015, FUTURE II), perzistentnu infekciju i bolest povezanu s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 (Protokol 007) te perzistentnu infekciju povezanu s HPV-om tipa 16 (Protokol 005). Primarne analize djelotvornosti s obzirom na tipove HPV-a sadržane u cjepivu (HPV 6, 11, 16 i 18) provedene su u populaciji kod koje je ispitivanje djelotvornosti provedeno u skladu s planom ispitivanja [engl. *per-protocol efficacy* (PPE)] (tj. sve 3 doze cjepiva primijenjene su u roku od 1 godine od uključanja, nije bilo velikih odstupanja od plana ispitivanja, sudionice ispitivanja nisu bile izložene relevantnim tipovima HPV-a prije 1. prve doze i do mjesec dana nakon 3. doze (7. mjesec)).

Prikazani rezultati djelotvornosti objedinjuju analize više protokola ispitivanja. Djelotvornost protiv CIN-a 2/3 povezanog s HPV tipovima 16 i 18 odnosno AIS-a temelji se na podacima iz protokola 005 (ishodi vezani samo uz tip 16), 007, 013 te 015. Djelotvornost za ostale ishode temelji se na protokolima 007, 013 i 015. Medijan trajanja praćenja iznosio je 4,0 godina u protokolu 005, 3,0 godina u protokolu 007, 3,0 godina u protokolu 013 te 3,0 godina u protokolu 015. Medijan trajanja praćenja u svim protokolima (005, 007, 013 i 015) zajedno iznosio je 3,6 godina. Rezultati pojedinačnih ispitivanja potvrđuju rezultate dobivene objedinjenom analizom. Gardasil se pokazao djelotvornim protiv bolesti uzrokovanih bilo kojim od četiri tipova HPV-a sadržanih u cjepivu. Na kraju ispitivanja, ispitanici uključeni u dva ispitivanja III faze (protokoli 013 i 015) praćeni su do 4 godine (medijan 3,7 godina).

U kliničkim su se ispitivanjima cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) stupnja 2/3 (umjerena do teška displazija) te adenokarcinom *in situ* (AIS) koristili kao zamjenski markeri raka vrata maternice.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 015, praćeno je 2536 žena cijepljenih cjepivom Gardasil koje su uključene u temeljno ispitivanje u dobi od 16 do 23 godine. U PPE populaciji nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (visoki stupanj CIN-a povezan s tipovima HPV-a 6/11/16/18) u razdoblju od približno 14 godina (medijan trajanja praćenja od 11,9 godina). U tom je ispitivanju statistički pokazano da zaštita traje približno 12 godina.

Djelotvornost u žena koje nisu bile izložene relevantnim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu

Djelotvornost se počela mjeriti nakon posjeta u 7-om mjesecu ispitivanja. Pri uključenju u ispitivanje sveukupno 73 % žena nije bilo izloženo nijednom od 4 tipa HPV-a (PCR negativno i seronegativno).

U Tablici 2 prikazani su rezultati ispitivanja djelotvornosti s obzirom na relevantne ishode analizirane 2 godine nakon uključenja u ispitivanje i na kraju ispitivanja (medijan trajanja praćenja = 3,6 godina) u populaciji koja je završila ispitivanje po protokolu.

U dopunskoj analizi ocijenjena je djelotvornost cjepiva Gardasil protiv CIN-a 3 i AIS-a povezanih s HPV tipovima 16 i 18.

Tablica 2: Analiza djelotvornosti cjepiva Gardasil protiv lezija visokog stupnja vrata maternice u PPE populaciji

	Gardasil	Placebo	% djelotvornosti nakon 2. godine (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% djelotvornosti*** na kraju ispitivanja (95 % CI)
	Broj slučajeva	Broj slučajeva		Broj slučajeva	Broj slučajeva	
	Broj ispitanika*	Broj ispitanika*		Broj ispitanika*	Broj ispitanika*	
CIN 2/3 ili AIS povezani s HPV-om tipa 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 3 povezan s HPV-om tipa 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)
AIS povezan s HPV-om tipa 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

*Ispitanici s najmanje jednim kontrolnim pregledom nakon 7. mjeseca ispitivanja

**Na temelju virološkog nalaza, prvi slučaj CIN-a 3 u bolesnice kronično inficirane HPV-om tip 52 vjerojatno je uzročno povezan s HPV-om tip 52. Od 11 uzoraka samo u jednome je pronađen HPV tip 16 (u 32,5 mjesecu praćenja) te nije pronađen u tkivu dobivenom elektrokirurškom ekscizijom s pomoću petlje (LEEP). U drugom CIN 3 slučaju zabilježenom u bolesnice inficirane tipom 51 HPV-a 1. dana ispitivanja (u 2 od 9 uzoraka), ustanovljeni su HPV 16 biopsijom u 51-om mjesecu (u 1 od 9 uzoraka) i HPV 56 u 3 od 9 uzoraka u 52-om mjesecu u tkivu uzetom ekscizijom tijekom LEEP.

***Bolesnici su bili praćeni do 4 godine (medijan 3,6 godina)

Napomena: Točke procjene i intervali pouzdanosti prilagođeni su osobi-vremenu praćenja.

Na kraju ispitivanja i u kombiniranim protokolima;

- djelotvornost cjepiva Gardasil protiv CIN-a 1 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 95,9 % (95 % CI: 91,4; 98,4),
- djelotvornost cjepiva Gardasil protiv CIN-a (1, 2, 3) ili AIS-a povezanih s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2),

- djelotvornost cjepiva Gardasil protiv VIN-a 2/3 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 100 % (95 % CI: 67,2; 100) i za VaIN-a 2/3 povezanog s istim tipovima virusa 100 % (95 % CI: 55,4; 100),
- djelotvornost cjepiva Gardasil protiv genitalnih bradavica povezanih s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9).

U Protokolu 012, djelotvornost cjepiva Gardasil protiv 6 mjesecne perzistentne infekcije [uzorci pozitivni na dva ili više uzastopnih pregleda u razmaku od 6 mjeseci (± 1 mjesec) ili dulje] povezane s tipom 16 HPV-a iznosila je 98,7 % (95 % CI: 95,1; 99,8), a protiv infekcije tipom 18 HPV-a iznosila je 100,0 % (95 % CI: 93,2; 100,0) nakon razdoblja praćenja u trajanju do 4 godine (prosječno 3,6 godina). Kod perzistentne infekcije u trajanju od 12 mjeseci, djelotvornost protiv tipa 16 HPV-a iznosila je 100,0 % (95 % CI: 93,9; 100,0), a protiv tipa 18 HPV-a 100,0 % (95 % CI: 79,9; 100,0).

Djelotvornost u žena s infekcijom ili bolešću izazvanom HPV-om tipova 6, 11, 16 ili 18 dokazanom 1. dana ispitivanja

Nije bilo dokaza o zaštiti od bolesti prouzročene tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu na koje su žene bile PCR pozitivne 1. dana ispitivanja. Žene koje su prije cijepljenja već bile inficirane jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u cjepivu bile su zaštićene od kliničke bolesti prouzročene preostalim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu.

Djelotvornost u žena s ili bez prethodne infekcije ili bolesti izazvane HPV-om tipova 6, 11, 16 ili 18

Modificiranu populaciju predviđenu za liječenje (ITT) činile su žene bez obzira na njihov HPV status 1. dana ispitivanja, koje su primile barem jednu dozu cjepiva i u kojih je brojanje slučajeva počelo 1 mjesec nakon 1. doze. Ova je populacija slična općoj populaciji žena s obzirom na prevalenciju infekcije ili bolesti izazvane HPV-om u trenutku uključivanja. Rezultati ispitivanja sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3: Djelotvornost cjepiva Gardasil spram cervikalnih lezija visokog stupnja u modificiranoj ITT populaciji uključujući žene bez obzira na početni HPV status

	Gardasil	Placebo	% djelotvornosti** nakon 2 godine (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% djelotvornosti** na kraju ispitivanja (95 % CI)
	Broj slučajeva Broj ispitanica*	Broj slučajeva Broj ispitanica*		Broj slučajeva Broj ispitanica*	Broj slučajeva Broj ispitanica*	
CIN 2/3 ili AIS povezan s tipom HPV 16 HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
CIN 3 povezan s HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)
AIS povezan s HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

*Ispitanice s najmanje jednim kontrolnim pregledom 30 dana nakon 1. dana ispitivanja.

**Postotak djelotvornosti izračunat temeljem svih protokola zajedno. Djelotvornost za CIN 2/3 ili AIS povezanih s tipom 16/18 HPV-a temelji se na podacima iz protokola 005 (ishodi povezani samo s tipom 16), 007, 013 i 015. Bolesnici su bili praćeni do 4 godine (medijan = 3,6 godina)

Napomena: Točke procjene i intervali pouzdanosti prilagođeni su osobi-vremenu praćenja.

Djelotvornost protiv VIN-a 2/3 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 73,3 % (95 % CI: 40,3; 89,4), protiv VaIN-a 2/3 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 85,7 % (95 % CI: 37,6; 98,4), a protiv genitalnih bradavica povezanih s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 80,3 % (95 % CI: 73,9; 85,3) na kraju ispitivanja u svim protokolima zajedno.

Ukupno je 12 % populacije iz svih ispitivanja imalo 1. dana ispitivanja patološke nalaze Papa testa koji su ukazivali na CIN. Među ženama s patološkim nalazima Papa testa 1. dana ispitivanja, djelotvornost cjepiva pokazala se visokom u onih koje do ulaska u ispitivanje nisu bile izložene

odgovarajućim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu. Nije zamijećeno zaštitno djelovanje cjepiva među ženama s patološkim nalazima Papa testa prvoga dana ispitivanja koje su pri ulasku u ispitivanje već bile inficirane odgovarajućim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu.

Zaštita od ukupnoga opterećenja bolešću vrata maternice uzrokovane HPV-om u žena u dobi od 16 do 26 godina

Utjecaj cjepiva Gardasil na ukupni rizik od bolesti vrata maternice uzrokovane HPV-om (tj. bolest uzrokovana bilo kojim tipom HPV-a) procijenjen je u 17 599 ispitanika uključenih u dva ispitivanja djelotvornosti faze III (Protokoli 013 i 015), počevši 30 dana nakon primitka prve doze cjepiva. Primjena cjepiva Gardasil u žena koje nikad nisu bile izložene nekom od 14 čestih tipova HPV-a i s negativnim nalazima Papa testa 1. dana ispitivanja, smanjila je incidenciju CIN-a 2/3 odnosno AIS-a uzrokovanog HPV-om, bez obzira radi li se o tipovima sadržanim u cjepivu ili ne, za 42,7 % (95 % CI: 23,7; 57,3) te genitalnih bradavica za 82,8 % (95 % CI: 74,3; 88,8) na kraju ispitivanja.

U modificiranoj ITT populaciji, korist od cijepljenja s obzirom na ukupnu incidenciju CIN-a 2/3 odnosno AIS-a (uzrokovanih bilo kojim tipom HPV-a) te na genitalne bradavice, bila je znatno manja, sa smanjenjem od 18,4 % (95 % CI: 7,0; 28,4) za CIN 2/3 i AIS odnosno 62,5 % (95 % CI: 54,0; 69,5) za genitalne bradavice, budući da Gardasil ne utječe na tijek infekcije odnosno bolesti koje su bile prisutne na početku cijepljenja.

Utjecaj na konačne postupke terapije vrata maternice

Utjecaj cjepiva Gardasil na stope konačnih postupaka terapije vrata maternice bez obzira koji je tip HPV-a uzročnik, procijenjen je u 18 150 ispitanika obuhvaćenih Protokolima 007, 013 i 015. U populaciji koja nikada nije bila izložena HPV-u (bez prethodnog kontakta s 14 uobičajenih tipova HPV-a i s negativnim Papa testom 1. dana ispitivanja), Gardasil je smanjio udio žena koje su bile podvrgnute konačnim postupcima terapije vrata maternice (elektrokirurškoj eksciziji s pomoću petlje ili klasičnoj konizaciji) za 41,9 % (95 % CI: 27,7; 53,5) na kraju ispitivanja. U populaciji predviđenoj za liječenje ovo je smanjenje iznosilo 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Djelotvornost ukrižene zaštite

Nakon medijana trajanja praćenja od 3,7 godine (na kraju ispitivanja), analizirani su objedinjeni podaci ispitivanja faze III (N = 17 599) u kojima je ispitana djelotvornost cjepiva Gardasil protiv CIN-a (bez obzira na stupanj) i CIN-a 2/3 ili AIS-a uzrokovanih s 10 HPV tipova koji nisu sadržani u cjepivu (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) strukturno povezanih s HPV-om 16 odnosno 18. Izmjerena je djelotvornost s obzirom na ishode bolesti uzrokovane unaprijed određenim kombinacijama HPV tipova koji nisu sadržani u cjepivu. Ispitivanja nisu imala snagu da ocijene djelotvornost protiv bolesti uzrokovanih pojedinim tipovima HPV-a.

Glavna je analiza provedena u populacijama s obzirom na određeni tip virusa, u kojima su žene morale imati negativne nalaze za analizirani tip, ali su mogle imati pozitivne nalaze za ostale tipove HPV-a (96 % ukupne populacije). Analiza primarne vremenske točke nakon 3 godine nije pokazala statističku značajnost za sve unaprijed određene ishode. U Tablici 4 prikazani su konačni rezultati s kraja ispitivanja koji objedinjuju incidenciju CIN-a 2/3 i AIS-a u ovoj populaciji nakon medijana trajanja praćenja od 3,7 godina. Za složene ishode, statistički značajna djelotvornost protiv bolesti utvrđena je za tipove HPV-a koji su filogenetski srodni s HPV-om 16 (ponajviše HPV 31), dok za tipove HPV-a filogenetski povezane s HPV-om 18 (uključujući HPV 45) statistički značajna djelotvornost nije utvrđena. Za 10 pojedinih tipova HPV-a, statistička značajnost utvrđena je jedino za HPV 31.

Tablica 4: Rezultati za CIN 2/3 odnosno AIS u pojedinaca koji nisu bili izloženi specifičnom tipu HPV-a[†] (konačni rezultati ispitivanja)

Nisu bili izloženi ≥ 1 HPV tipu				
Složeni ishod	Gardasil slučajevi	Placebo slučajevi	% djelotvornosti	95 % CI
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1, 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6, 42,5
10 tipova HPV-a koji nisu sadržani u cjepivu	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
Tipovi povezani s HPV-om 16 (vrsta A9)	111	157	29,1 %	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2, 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0, 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0, 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0, 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0, 61,0 [†]
Tipovi povezani s HPV-om 18 (vrsta A7)	34	46	25,9 %	<0, 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0, 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0, 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0, 76,8 [†]
Vrsta A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0, 48,5 [†]
Vrsta A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0, 32,5 [†]

[†] Ispitivanja nisu imala takvu snagu da bi se mogla procijeniti djelotvornost protiv bolesti prouzročenih pojedinim tipovima HPV-a.

[‡] Djelotvornost se temeljila na smanjenju broja CIN-a 2/3 odnosno AIS-a povezanih s tipom HPV-a 31

[§] Djelotvornost se temeljila na smanjenju broja CIN-a 2/3 odnosno AIS-a povezanih s tipovima HPV-a 31, 33, 52 i 58

^{||} Uključuje tipove HPV-a 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 utvrđene pretragom, a koji nisu obuhvaćeni cjepivom.

Djelotvornost u žena u dobi od 24 do 45 godina

Djelotvornost cjepiva Gardasil u žena u dobi od 24 do 45 godina ocijenjena je u 1 placebo kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju III faze (Protokol 019, FUTURE III) koje je obuhvatilo ukupno 3817 žena, koje su bile uključene i cijepljene bez prethodnog probirnog testiranja na prisutnost infekcije HPV-om.

Primarni ishodi djelotvornosti bili su kombinirana incidencija perzistentne infekcije (koja traje 6 mjeseci), genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 i kombinirana incidencija tih promjena povezanih s tipom 16 ili tipom 18 HPV-a. Medijan trajanja praćenja u ovom ispitivanju iznosio je 4,0 godina.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 019, praćeno je 685 žena cijepljenih cjepivom Gardasil koje su uključene u temeljno ispitivanje u dobi od 24 do 45 godina. U PPE populaciji, nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (bilo koji stupanj CIN-a povezan s HPV tipovima 6/11/16/18 i genitalne bradavice) tijekom 10,1 godine (medijan praćenja od 8,7 godina).

Djelotvornost u žena koje nisu bile izložene odgovarajućem(im) tipu(ovima) HPV-a iz cjepiva

Primarne analize djelotvornosti provele su se u populaciji prema protokolu za djelotvornost (PPE) (tj. sva 3 cijepljenja u roku od 1 godine od uključanja, bez većih odstupanja od protokola i bez kontakta s odgovarajućim tipom/tipovima HPV-a prije 1. doze cjepiva pa do 1 mjesec nakon 3. doze (7. mjesec ispitivanja). Djelotvornost se mjerila počevši s kontrolnim pregledom u 7. mjesecu ispitivanja.

Ukupno 67 % žena nije bilo izloženo (PCR negativni i seronegativni nalazi) niti jednom od 4 tipa HPV-a u trenutku uključivanja u ispitivanje.

Djelotvornost cjepiva Gardasil s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 88,7 % (95 % CI: 78,1; 94,8).

Djelotvornost cjepiva Gardasil s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s tipovima HPV-a 16 ili 18 iznosila je 84,7 % (95 % CI: 67,5; 93,7).

Djelotvornost u žena sa i bez prethodne infekcije ili bolesti prouzročene HPV-om 6, 11, 16 ili 18

Analiza cjelokupne populacije (tzv. populacije predviđene za liječenje - ITT) uključuje žene bez obzira na njihov HPV status 1. dana ispitivanja, koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva i u kojih je brojenje slučajeva počelo 1. dana. Ta je populacija u trenutku uključivanja bila slična općoj populaciji žena s obzirom na prevalenciju infekcije ili bolesti prouzročene HPV-om.

Djelotvornost cjepiva Gardasil obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s HPV-om 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 47,2 % (95 % CI: 33,5; 58,2).

Djelotvornost cjepiva Gardasil s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s HPV-om 16 ili 18 iznosila je 41,6 % (95 % CI: 24,3; 55,2).

Djelotvornost u žena (u dobi od 16 do 45 godina) s dokazanom prethodnom infekcijom tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu (seropozitivne), čija se prisutnost nije mogla utvrditi na početku cijepljenja (PCR negativne)

U *post hoc* analizama žena (koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva) s dokazanom prethodnom infekcijom tipom HPV-a iz cjepiva (seropozitivne) koja se nije mogla utvrditi (PCR negativne) na početku cijepljenja, djelotvornost cjepiva Gardasil u sprječavanju povratka istog tipa HPV-a bila je 100 % (95 % CI: 62,8; 100,0; 0 naspram 12 slučajeva [n = 2572 iz svih ispitivanja u mladih žena]) kad se radilo o CIN-u 2/3, VIN-u 2/3, VaIN-u 2/3 i genitalnim bradavicama povezanim s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 26 godina. Djelotvornost je bila 68,2 % (95 % CI: 17,9; 89,5; 6 naspram 20 slučajeva [n= 832 iz ispitivanja u mladih i odraslih žena zajedno]) kad se radilo o perzistentnoj infekciji prouzročenoj HPV-om 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 45 godina.

Djelotvornost u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

Ocijenjena je djelotvornost protiv HPV tipova 6,11,16 i 18 povezanih s pojavom vanjskih genitalnih bradavica, intraepitelijalne neoplazije penisa/perinealne/perianalne regije (PIN) stupnjeva 1/2/3 i perzistentne infekcije.

Djelotvornost primjene cjepiva Gardasil u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina procijenjena je u 1 placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju faze III (Protokol 020) koje je obuhvatilo ukupno 4055 muškaraca koji su bili uključeni i cijepljeni bez prethodnog testiranja na prisutnost HPV infekcije. Medijan trajanja praćenja iznosio je 2,9 godina.

U podskupini od 598 muškaraca (GARDASIL=299; placebo= 299) u Protokolu 020 koji su sami označili da su imali spolne odnose sa muškarcima (MSM), bila je procijenjena djelotvornost cjepiva protiv analne intraepitelijalne neoplazije (AIN stupanj 1/2/3) i karcinoma anusa, te intraanalne perzistentne infekcije.

U muškaraca koji imaju spolne odnose sa drugim muškarcima postoji veći rizik od analne HPV infekcije u odnosu na opću populaciju; očekuje se da će potpuna korist od cijepljenja opće populacije u smislu prevencije analnog karcinoma biti vrlo niska.

HIV infekcija bila je isključni kriterij (vidjeti dio 4.4).

Djelotvornost u muškaraca koji do sada nisu bili u kontaktu s relevantnim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu

Primarne analize djelotvornosti, s obzirom na tipove HPV-a sadržane u cjepivu (HPV 6, 11, 16, 18) provedene su u populaciji kod koje je ispitivanje provedeno u skladu s protokolom za djelotvornost (PPE) (tj. primili su sve 3 doze cjepiva unutar jedne godine od uključenja, bez devijacija u protokolu i koji nisu imali infekciju s relevantnim tipovima HPV-a prije primjene 1. doze i do mjesec dana nakon primjene 3. doze (7. mjesec)). Djelotvornost se počela mjeriti nakon pregleda u 7-om mjesecu ispitivanja. U vrijeme uključivanja sveukupno 83 % muškaraca (87 % heteroseksualnih muškaraca i 61 % muškaraca koji su imali spolne odnose sa drugim muškarcima) nije imalo infekciju (PCR negativni i seronegativni) s niti jednim od 4 HPV tipa.

Analna intraepitelijalna neoplazija (AIN) stupnja 2/3 (srednje teška do teška displazija) korištena je u kliničkim ispitivanjima kao zamjenski marker za karcinom anusa.

Podaci o djelotvornosti za relevantne ishode analizirani na kraju ispitivanja (medijan trajanja praćenja 2,4 godine) u populaciji koja je završila ispitivanje u skladu s protokolom prikazani su u Tablici 5. Djelotvornost protiv PIN-a stupnjeva 1/2/3 nije bila prikazana.

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva Gardasil protiv vanjskih genitalnih lezija u PPE populaciji, muškarci u dobi od 16 do 26 godina*

Ishod	Gardasil		Placebo		% Djelotvornosti (95 %CI)
	N	Broj slučajeva	N	Broj slučajeva	
vanjske genitalne lezije povezane s HPV-om tipova 6/11/16/18					
Vanjske genitalne lezije	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitalne bradavice	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52,1; 100.0)

*Pojedinci iz PPE populacije koji su primili sve 3 doze cjepiva unutar jedne godine nakon uključenja, nisu imali većih devijacija u protokolu i nikada prije nisu bili u kontaktu s relevantnim tipom(ovima) HPV-a prije primanja prve doze cjepiva i do mjesec dana nakon primitka 3. doze cjepiva (mjesec 7).

Na kraju analize podataka iz ispitivanja analnih lezija u populaciji muškaraca koji su imali spolne odnose sa drugim muškarcima (medijan trajanja praćenja 2,15 godina), preventivni učinak protiv AIN 2/3 povezanih s HPV 6, 11, 16, 18 bio je 74,9 % (95 % CI 8,8; 95,4; 3/194 naspram 13/208) a protiv AIN 2/3 povezanih s HPV 16 i 18 bio je 86,6 % (95 % CI 0,0; 99,7 u 1/194 naspram 8/208).

Trajanje zaštite protiv raka anusa trenutno nije poznato. U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 020, praćeno je 917 muškaraca cijepljenih cjepivom Gardasil koji su uključeni u temeljno ispitivanje u dobi od 16 do 26 godina. U PPE populaciji nisu bili opaženi slučajevi genitalnih bradavica povezanih s HPV tipovima 6/11, vanjskih genitalnih lezija povezanih s HPV tipovima 6/11/16/18 ili AIN-a visokog stupnja povezanog s HPV tipovima 6/11/16/18 u muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima tijekom 11,5 godina (medijan praćenja od 9,5 godina).

Djelotvornost u muškaraca s ili bez prethodne infekcije ili bolesti uzrokovane HPV-om 6, 11, 16 ili 18

Analiza cjelokupne uključene populacije uključivala je muškarce bez obzira na njihov početni HPV status 1. dana ispitivanja, koji su primili barem jednu dozu cjepiva i u kojih je računanje započelo 1. dana. S obzirom na prevalenciju HPV infekcija i bolesti prilikom uključenja ova je populacija približno slična općoj populaciji muškaraca.

Djelotvornost cjepiva Gardasil protiv vanjskih genitalnih bradavicama povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16, 18 bila je 68,1 % (95 % CI: 48,8; 79,3).

Djelotvornost cjepiva Gardasil protiv AIN 2/3 povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16, 18 bila je 54,2 % (95 % CI: 18,0; 75,3; 18/275 u usporedbi s 39/276 slučajeva) dok je djelotvornost cjepiva protiv AIN 2/3 povezanih s HPV tipovima 16 ili 18, u podispitivanju s muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima, bila 57,5 % (95 % CI: -1,8; 83,9; 8/275 u usporedbi s 19/276 slučajeva).

Zaštita od cjelokupnog opterećenja HPV bolesti u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

Utjecaj cjepiva Gardasil protiv cjelokupnog rizika od vanjskih genitalnih lezija procjenjivan je nakon primjene prve doze u 2545 osoba uključenih u Fazu III ispitivanja djelotvornosti (Protokol 020). Među muškarcima koji do sada nisu imali infekciju s 14 uobičajenih HPV tipova, primjena cjepiva Gardasil smanjila je incidenciju vanjskih genitalnih lezija uzrokovanih HPV tipovima iz cjepiva ili HPV tipovima koji nisu povezani s cjepivom za 81,5 % (95 % CI: 58,0; 93,0). U analizi cjelokupne uključene populacije korist od cjepiva u odnosu na cjelokupnu incidenciju pojave vanjskih genitalnih lezija bila je niža, uz smanjenje od 59,3 % (95 % CI: 40,0; 72,9) pošto Gardasil ne utječe na tijek infekcije ili bolesti prisutne na početku cijepljenja.

Utjecaj na biopsiju i konačne terapijske postupke

Utjecaj cjepiva Gardasil na stope biopsije i liječenje vanjskih genitalnih lezija bez obzira na HPV tipove koji ih uzrokuju procjenjivana je u 2545 osoba koje su bile uključene u Protokol 020. U populaciji koja do sada nije imala HPV infekciju (bez infekcije s bilo kojim od 14 HPV tipova), Gardasil je smanjio udio muškaraca koji su imali biopsiju za 54,2 % (95 % CI: 28,3; 71,4) i onih koji su bili liječeni za 47,7 % (95 % CI: 18,4; 67,1) na kraju ispitivanja. U populaciji cjelokupnog seta analize, odgovarajuće smanjenje bilo je 45,7 % (95 % CI: 29,0; 58,7) i 38,1 % (95 % CI: 19,4; 52,6).

Imunogenost

Testovi za mjerenje imunološkog odgovora

Za cjepiva protiv HPV-a dosada nije utvrđena najniža razina protutijela povezana sa zaštitnim djelovanjem.

Imunogenost cjepiva Gardasil ispitala se u 20 132 (Gardasil n = 10 723; placebo n = 9409) djevojaka i žena u dobi od 9 do 26 godina, 5417 (Gardasil n = 3109; placebo n = 2308) dječaka i muškaraca u dobi od 9 do 26 godina i 3819 žena u dobi od 24 do 45 godina (Gardasil n = 1911, placebo n = 1908).

Za procjenu imunološkog odgovora na svaki pojedini tip obuhvaćen cjepivom rabljeni su imunotestovi specifični za pojedine tipove i kompetitivni cLIA test (engl. *competitive Luminex-based immunoassay*), oslanjajući se na standarde za svaki pojedini tip. Ovaj test mjeri protutijela na jedan neutralizacijski epitop za svaki pojedini tip HPV-a.

Imunološki odgovori na Gardasil 1 mjesec nakon 3. doze

U kliničkim ispitivanjima u žena u dobi od 16 do 26 godina, 99,8 % postalo ih je seropozitivno na HPV 6, 99,8 % na HPV 11, 99,8 % na HPV 16 te 99,5 % na HPV 18 mjesec dana nakon 3. doze. U kliničkom ispitivanju u žena u dobi od 24 do 45 godina, 98,4 %, žena koje su primile Gardasil postalo je seropozitivno na HPV 6, 98,1 % na HPV 11, 98,8 % na HPV 16 i 97,4 % na HPV 18 mjesec dana nakon 3. doze. U kliničkom ispitivanju u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina, 98,9 % postalo je seropozitivno na HPV 6, 99,2 % na HPV 11, 98,8 % na HPV 16 te 97,4 % na HPV 18 mjesec dana nakon 3. doze. Gardasil je izazvao povećanje geometrijskog srednjeg titra (GMT) anti-HPV protutijela mjesec dana nakon 3. doze u svih ispitivanih dobni skupina.

Kao što se i očekivalo u žena u dobi od 24 do 45 godina (Protokol 019), opaženi titri protutijela bili su niži od onih u žena u dobi od 16 do 26 godina.

Razine protutijela na HPV u ispitanika koji su primili placebo, a koji su preboljeli HPV infekciju (seropozitivni s negativnim PCR nalazom) bile su značajno niže nego li one potaknute cjepivom. Nadalje, razine anti-HPV protutijela (GMT) u cijepljenih ispitanika zadržale su se na graničnoj vrijednosti ili iznad nje tijekom dugotrajnog praćenja u ispitivanjima faze III (vidjeti niže, *Trajnost imunološkog odgovora na Gardasil*).

Ekstenzija (engl. *bridging*) dokaza o djelotvornosti cjepiva Gardasil u mladih žena na djevojčice

U kliničkome ispitivanju (Protokol 016) uspoređena je imunogenost cjepiva Gardasil između skupine djevojčica u dobi od 10 do 15 godina i skupine mladih žena u dobi od 16 do 23 godine. Od osoba koje su primile cjepivo, njih 99,1 % do 100 % postali su seropozitivni na sve serotipove cjepiva unutar mjesec dana od 3. doze.

U Tablici 6 uspoređuju se geometrijski srednji titri protutijela na HPV tipa 6, 11, 16 i 18 u djevojčica od 9 do 15 godina starosti te u mladih žena u dobi od 16 do 26 godina izmjerenih mjesec dana nakon 3. primljene doze cjepiva.

Tablica 6: Povezivanje dokaza imunogenosti između mladih žena u dobi 16-26 godina i djevojčica u dobi 9-15 godina (populacija prema protokolu) na temelju titra izmjerenog cLIA testom

	Djevojčice 9-15 godina (Protokoli 016 i 018)		Žene 16-26 godina (Protokoli 013 i 015)	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT - geometrijski srednji titar izražen u mMU/ml (mMU = mili-Merck jedinice)

Odgovor na HPV u djevojčica u dobi od 9 do 15 godina u 7. mjesecu ispitivanja nije bio inferioran od onoga u mladih žena u dobi od 16 do 26 godina u kojih je zaštitna djelotvornost cjepiva utvrđena u III. fazi ispitivanja. Mjerenja provedena u 7. mjesecu ispitivanja ukazala su na povezanost dobi i imunogenosti budući da su razine protutijela na HPV bile značajno više u osoba mlađih od 12 godina nego li u starijih od 12 godina.

Djelotvornost cjepiva Gardasil u djevojčica u dobi od 9 do 15 godina pokazana je na temelju ove ekstenzije podataka imunogenosti.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 018, praćeno je 369 djevojčica cijepljenih cjepivom Gardasil koje su uključene u temeljno ispitivanje u dobi od 9 do 15 godina. U PPE populaciji nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (bilo koji stupanj CIN-a povezan s HPV tipovima 6/11/16/18 i genitalne bradavice) tijekom 10,7 godina (medijana praćenja od 10,0 godina).

Ekstenzija (engl. *bridging*) dokaza o djelotvornosti cjepiva Gardasil u mladih muškaraca na dječake

Tri su se klinička ispitivanja (Protokoli 016, 018 i 020) koristila za usporedbu imunogenosti cjepiva Gardasil u dječaka u dobi od 9 do 15 godina i mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina. U skupini koja je primila cjepivo, 97,4 do 99,9 % ispitanika postalo je seropozitivno na sve serotipove do mjesec dana nakon 3. doze cjepiva.

U tablici 7. prikazana je usporedba geometrijskog srednjeg titra HPV tipova 6, 11, 16 i 18 mjesec dana nakon primjene 3. doze cjepiva u dječaka u dobi od 9 do 15 godina i mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina.

Tablica 7: Povezivanje dokaza imunogenosti između mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina i dječaka u dobi od 9-15 godina (populacija prema protokolu) na temelju titra izmjerenog cLIA

	Dječaci u dobi od 9 do 15 godina		Muškarci u dobi od 16 do 26 godina	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT - geometrijski srednji titar izražen u mMU/ml (mMU = mili-Merck jedinice)

Odgovor na HPV u dječaka u dobi od 9 do 15 godina u 7. mjesecu ispitivanja nije bio inferioran od onog u mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina u kojih je zaštitna djelotvornost cjepiva utvrđena u ispitivanjima faze III. Mjerenja provedena u 7. mjesecu ispitivanja ukazala su na povezanost dobi i imunogenosti budući da su razine protutijela na HPV bile značajno više u mladih pojedinaca.

Djelotvornost cjepiva Gardasil u dječaka u dobi od 9 do 15 godina pokazana je na temelju ove ekstenzije podataka imunogenosti.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 018, praćeno je 326 dječaka cijepljenih cjepivom Gardasil koji su uključeni u temeljno ispitivanje u dobi od 9 do 15 godina. U PPE populaciji nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (vanjske genitalne lezije povezane s HPV tipovima 6/11/16/18) tijekom 10,6 godina (medijan praćenja od 9,9 godina).

Trajnost imunološkog odgovora na Gardasil

Podskupina osoba uključenih u ispitivanja faze III bila je praćena tijekom dugotrajnog razdoblja zbog sigurnosti, imunogenosti i učinkovitosti. Uz cLIA test, za procjenu trajnosti imunološkog odgovora koristio se i Luminex imunološki test za određivanje ukupnih IgG (IgG LIA).

U svim populacijama (žene u dobi od 9 do 45 godina, muškarci u dobi od 9 do 26 godina), vršni anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 i anti-HPV 18 GMT-ovi na cLIA testu bili su opaženi u 7. mjesecu ispitivanja. Nakon toga, GMT-ovi su opadali od 24. do 48. mjeseca i potom se općenito stabilizirali. Trajanje imunosti nakon serije od 3 doze opaženo je do 14 godina nakon cijepljenja.

Djevojčice i dječaci cijepljeni cjepivom Gardasil u dobi od 9 do 15 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 018 bili su praćeni u produžetku ispitivanja. Ovisno o tipu HPV-a, 60-96 % ispitanika bilo je seropozitivno na cLIA testu, a 78-98 % na IgG LIA testu 10 godina nakon cijepljenja (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Podaci o dugotrajnoj imunogenosti (populacija prema protokolu) na temelju postotka seropozitivnih ispitanika izmjerenog cLIA i IgG LIA testovima (Protokol 018) nakon 10 godina među djevojčicama i dječacima u dobi od 9 do 15 godina

	cLIA		IgG LIA	
	n	% seropozitivnih ispitanika	n	% seropozitivnih ispitanika
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Žene cijepljene cjepivom Gardasil u dobi od 16 do 23 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 015 praćene su u produžetku ispitivanja. Četrnaest godina nakon cijepljenja, 91 % bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 91 % na tip 11; 98 % na tip 16 i 52 % na tip 18, na temelju nalaza cLIA testa, a na temelju nalaza IgG LIA testa 98 % bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 98 % na tip 11;

100 % na tip 16 i 94 % na tip 18.

Žene cijepljene cjepivom Gardasil u dobi od 24 do 45 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 019 bile su praćene u produžetku ispitivanja. Deset godina nakon cijepljenja, 79 % bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 85 % na tip 11, 94 % na tip 16 i 36 % na tip 18, na temelju nalaza cLIA testa, a na temelju nalaza IgG LIA testa 86 % bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 79 % na tip 11, 100 % na tip 16 i 83 % na tip 18.

Muškarci cijepljeni cjepivom Gardasil u dobi od 16 do 26 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 020 bili su praćeni u produžetku ispitivanja. Deset godina nakon cijepljenja, 79 % bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 80 % na tip 11; 95 % na tip 16 i 40 % na tip 18, na temelju nalaza cLIA testa, a na temelju nalaza IgG LIA testa 92 % bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 92 % na tip 11; 100 % na tip 16 i 92 % na tip 18.

U tim su ispitivanjima osobe u kojih je cLIA test pokazao da su seronegativne na tipove HPV-a 6, 11, 16 i 18 i dalje bile zaštićene od kliničke bolesti nakon 14 godina praćenja žena u dobi od 16 do 23 godine, 10 godina praćenja žena u dobi od 24 do 45 godina te 10 godina praćenja muškaraca u dobi od 16 do 26 godina.

Dokazi anamnestičkoga odgovora (imunološkog pamćenja)

Anamnestički je odgovor zamijećen u cijepljenih žena sa seropozitivnim nalazima na odgovarajuće tipove HPV-a prije cijepljenja. Usto je u jednoj podskupini cijepljenih žena koje su primile provokacijsku dozu (eng. *challenge dose*) cjepiva Gardasil 5 godina nakon početka cijepljenja zamijećen brz i snažan anamnestički odgovor koji je bio viši od geometrijskog srednjeg titra protutijela na HPV zabilježenog mjesec dana nakon 3. doze cjepiva.

Osobe zaražene virusom HIV

U 126 osoba u dobi od 7 do 12 godina zaraženih virusom HIV (od kojih je 96 primilo Gardasil) provedeno je akademsko ispitivanje koje je dokumentiralo sigurnost i imunogenost cjepiva Gardasil. Serokonverzija na sva 4 antigena javila se u više od 96 % ispitanika. Geometrijski srednji titar bio je nešto niži nego geometrijski srednji titar zabilježen u drugim ispitivanjima u osoba iste dobi koje nisu zaražene virusom HIV. Klinička značajnost slabijeg odgovora nije poznata. Sigurnosni profil bio je sličan onome zabilježenom u drugim ispitivanjima u osoba koje nisu zaražene virusom HIV. Cijepljenje nije utjecalo na CD4 % ili HIV RNA u plazmi.

Imunološki odgovori na Gardasil prema rasporedu cijepljenja sa 2 doze u pojedinaca u dobi od 9 do 13 godina

Jedno kliničko ispitivanje pokazalo je da, u djevojčica koje su primile 2 doze cjepiva protiv HPV-a razmaku od 6 mjeseci, odgovor protutijela na 4 tipa HPV-a mjesec dana nakon posljednje doze nije bio inferioran odgovoru u mladim ženama koje su primile 3 doze cjepiva unutar 6 mjeseci.

U 7. mjesecu ispitivanja, u populaciji prema protokolu, imunološki odgovor u djevojčica u dobi od 9 do 13 godina (n=241) koje su primile 2 doze cjepiva Gardasil (prema rasporedu 0 i 6 mjeseci) bio je neinferioran i brojčano viši od imunološkog odgovora žena u dobi od 16 do 26 godina (n=246) koje su primile 3 doze cjepiva Gardasil (prema rasporedu 0, 2, 6 mjeseci).

Nakon 36 mjeseci praćenja, GMT u djevojčica (2 doze, n=86) ostao je neinferioran GMT-u u ženama (3 doze, n=86) za sva 4 tipa HPV-a.

U istom ispitivanju u djevojčica u dobi od 9 do 13 godina imunološki odgovor nakon cijepljenja sa 2 doze bio je brojčano niži nego nakon cijepljenja sa 3 doze (n=248 u 7. mjesecu ispitivanja; n=82 u 36. mjesecu). Nije poznata klinička važnost ovih nalaza.

Provedene su *post-hoc* analize nakon 120 mjeseci praćenja u djevojčica (2 doze, n = 35; 3 doze, n = 38) i žena (3 doze, n = 30). Omjeri GMT-a (djevojčice koje su primile 2 doze / žene koje su primile 3 doze) kretali su se od 0,99 do 2,02 za sva 4 tipa HPV-a. Omjeri GMT-a (djevojčice koje su primile 2 doze / djevojčice koje su primile 3 doze) kretali su se od 0,72 do 1,21 za sva 4 tipa HPV-a. Donja granica 95 % CI za sve omjere GMT-a ostala je > 0,5 do 120. mjeseca (osim za HPV 18 u djevojčica koje su primile 2 doze / djevojčica koje su primile 3 doze).

Stope seropozitivnosti u djevojčica i žena iznosile su > 95 % za HPV 6, 11 i 16, dok su stope seropozitivnosti za HPV 18 iznosile > 80 % u djevojčica koje su primile 2 doze, > 90 % u djevojčica koje su primile 3 doze te > 60 % u žena koje su primile 3 doze, na temelju nalaza cLIA testa.

Prevenција juvenilnog oblika rekurentne respiratorne papilomatoze (engl. *juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*, JoRRP) cijepljenjem djevojčica i žena reproduktivne dobi

JoRRP je uzrokovana infekcijom gornjih dišnih putova prvenstveno tipovima 6 i 11 HPV-a, stečenih vertikalnim prijenosom (s majke na dijete) tijekom poroda. Opservacijska ispitivanja provedena u SAD-u i Australiji pokazala su da je uvođenje cjepiva Gardasil od 2006. godine smanjilo incidenciju JoRRP-a na razini cjelokupne populacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Gardasil je potaknuo specifični odgovor protutijela na HPV tipova 6, 11, 16 i 18 kod skotnih ženki štakora, nakon jednokratne, odnosno višekratne intramuskularne injekcije. Protutijela na sva četiri tipa HPV-a prenijela su se na mladunčad za vrijeme gestacije, a moguće i za vrijeme dojenja. Nije zamijećen učinak cjepiva na razvoj, ponašanje, razmnožavanje odnosno plodnost mladunčadi.

Primjena cijele ljudske doze (ukupno 120 mg proteina) cjepiva Gardasil mužjacima štakora nije imala učinak na reproduktivnu sposobnost, uključujući plodnost, broj i pokretljivost spermija i nije uzrokovala patoanatomske ili histomorfološke promjene na testisima ili imala učinak na težinu testisa povezane s primjenom cjepiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
histidin
polisorbat 80 (E433)
boraks (E285)
voda za injekcije

Za adjuvans vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Gardasil suspenzija za injekciju:

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Gardasil se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz hladnjaka.

Podaci iz ispitivanja stabilnosti pokazuju da su komponente cjepiva stabilne 96 sata kad se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 40 °C. Na kraju tog razdoblja, Gardasil treba primijeniti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Gardasil se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz hladnjaka.

Podaci iz ispitivanja stabilnosti pokazuju da su komponente cjepiva stabilne 96 sata kad se čuvaju na temperaturi od 8 °C do 40 °C. Na kraju tog razdoblja, Gardasil treba primijeniti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Gardasil suspenzija za injekciju:

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo) s čepom (klorobutil elastomer obložen FluroTecom ili Teflonom) i plastičnim "flip-off" zatvaračem (s aluminijskim prstenom) u pakiranjima od 1, 10 ili 20 bočica.

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom klipa (silikonizirani bromobutil elastomer obložen FluroTecom ili neobloženi klorobutil elastomer) i zatvaračem vrha (bromobutil), bez igle ili s jednom ili dvije igle, u pakiranjima od 1, 10 ili 20.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Gardasil suspenzija za injekciju:

- Prije nego što se promućka, Gardasil može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije primjene dobro protresite kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito promućka, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promjenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice ili promjenu boje.
- Pomoću sterilne igle i štrcaljke izvucite 0,5 ml doze cjepiva iz jednodozne bočice.

- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu cjepiva.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

- Prije nego što se promućka, Gardasil može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije primjene dobro protresite napunjenu štrcaljku kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito promućka, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice ili promjenu boje.
- U pakiranju su priložene dvije igle različitih duljina. Odaberite odgovarajuću iglu ovisno o veličini i težini bolesnika kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primjenu .
- Iglu spojite zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto spojena sa štrcaljkom. Primijenite cijelu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu cjepiva.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gardasil suspenzija za injekciju:

EU/1/06/357/001
 EU/1/06/357/002
 EU/1/06/357/018

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

EU/1/06/357/003
 EU/1/06/357/004
 EU/1/06/357/005
 EU/1/06/357/006
 EU/1/06/357/007
 EU/1/06/357/008
 EU/1/06/357/019
 EU/1/06/357/020
 EU/1/06/357/021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2006.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI
Gardasil suspenzija za injekciju – jednodozna bočica, pakiranje od 1, 10, 20**

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:
HPV tip 6 L1 protein 20 µg
HPV tip 11 L1 protein 40 µg
HPV tip 16 L1 protein 40 µg
HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, boraks, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju.
Jednodozna bočica, 0,5 ml.
10 jednodoznih bočica, svaka 0,5 ml.
20 jednodoznih bočica, svaka 0,5 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).
Prije uporabe dobro protresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/357/001 – pakiranje od 1

EU/1/06/357/002 – pakiranje od 10

EU/1/06/357/018 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NA NALJEPNICI BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza, 0,5 ml

6. DRUGO

MSD

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI**

Gardasil suspenzija za injekciju– napunjena štrcaljka bez igle, pakiranje od 1, 10, 20

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 6 L1 protein 20 µg

HPV tip 11 L1 protein 40 µg

HPV tip 16 L1 protein 40 µg

HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, boraks, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 doza, napunjena štrcaljka od 0,5 ml bez igle.

10 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml bez igala.

20 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml bez igala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).

Prije uporabe dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/357/003 – pakiranje od 1

EU/1/06/357/004 – pakiranje od 10

EU/1/06/357/019 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI**

Gardasil suspenzija za injekciju– napunjena štrcaljka s 1 iglom, pakiranje od 1, 10, 20

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 6 L1 protein 20 µg

HPV tip 11 L1 protein 40 µg

HPV tip 16 L1 protein 40 µg

HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, boraks, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 doza, napunjena štrcaljka od 0,5 ml s 1 iglom.

10 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka sa po 1 iglom.

20 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka sa po 1 iglom.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).

Prije uporabe dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/357/005 – pakiranje od 1

EU/1/06/357/006 – pakiranje od 10

EU/1/06/357/020 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI**
Gardasil suspenzija za injekciju– napunjena štrcaljka s 2 igle, pakiranje od 1, 10, 20

1. NAZIV LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (0,5 ml) sadržava:
HPV tip 6 L1 protein 20 µg
HPV tip 11 L1 protein 40 µg
HPV tip 16 L1 protein 40 µg
HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, histidin, polisorbat 80, boraks, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
1 doza, napunjena štrcaljka od 0,5 ml s 2 igle.
10 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka s 2 igle.
20 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka s 2 igle.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).
Prije uporabe dobro protresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/357/007 – pakiranje od 1

EU/1/06/357/008 – pakiranje od 10

EU/1/06/357/021 – pakiranje od 20

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
Tekst na naljepnici napunjene štrcaljke

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gardasil suspenzija za injekciju
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza, 0,5 ml.

6. DRUGO

MSD

**B. UPUTA O LIJEKU
(BOČICA)**

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gardasil suspenzija za injekciju

cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gardasil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil
3. Kako primjenjivati Gardasil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gardasil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gardasil i za što se koristi

Gardasil je cjepivo. Svrha cijepljenja cjepivom Gardasil je zaštita od bolesti uzrokovanih ljudskim papilomavirusom (HPV) tipova 6, 11, 16 i 18.

Te bolesti uključuju oštećenja sluznice ženskoga spolovila (vrata maternice, stidnice i rodnice) koja prethode raku (prekancerozne lezije); prekancerozne lezije anusa (čmara) i bradavice na spolovilu u muškaraca i žena; rak vrata maternice i anusa. Tipovi HPV-a 16 i 18 odgovorni su za oko 70 % oboljenja od raka vrata maternice, 75-80 % slučajeva raka anusa; 70 % prekanceroznih lezija stidnice i rodnice povezanih s HPV-om; te 80 % prekanceroznih lezija anusa povezanih s HPV-om. Tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90 % slučajeva bradavica na spolovilu.

Gardasil je namijenjen sprječavanju tih bolesti. To se cjepivo ne koristi u liječenju bolesti koje izaziva infekcija HPV-om. Gardasil nema nikakvog učinka u osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u cjepivu, Gardasil i dalje može zaštititi od bolesti prouzročenih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Gardasil ne može prouzročiti bolesti od kojih Vas štiti.

Gardasil potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa i, kako je pokazano u kliničkim ispitivanjima, sprječava bolesti uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 45 godina i u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina. Cjepivo također potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina.

Gardasil se mora primjenjivati u skladu sa službenim smjernicama.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil

Nemojte primiti Gardasil

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na bilo koju djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Gardasil (naveden pod "drugi sastojci" pogledajte dio 6.).

- ako ste Vi ili Vaše dijete razvili alergijsku reakciju nakon primljene doze cjepiva Gardasil
- ako Vi ili Vaše dijete patite od bolesti koju prati visoka tjelesna temperatura (vrućica). Međutim, blaga vrućica ili blaga infekcija gornjih dišnih putova (kao npr. prehlada) nije razlog za odgađanje cijepljenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite dulje nego li je normalno) kao što je hemofilija
- imate oslabljen imunološki sustav, npr. zbog prirođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav.

Nesvjestica, ponekad povezana s padom, može se javiti (većinom u adolescenata) nakon bilo kojeg uboda iglom. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnjih injekcija.

Kao i ostala cjepiva, Gardasil neće nužno zaštititi sve osobe koje su primile cjepivo.

Gardasil Vas neće zaštititi od svih tipova ljudskog papilomavirusa. Stoga i dalje treba primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Gardasil ne štiti od drugih bolesti koje ne uzrokuje ljudski papilomavirus.

Cijepljenje ne može zamijeniti rutinski pregled vrata maternice. I dalje morate slijediti liječničke savjete vezane uz pretrage cervikalnog razmaza/Papa testa te preventivne i zaštitne mjere.

Što još važno Vi ili Vaše dijete morate znati o cjepivu Gardasil

Provedena su dugoročna ispitivanja kako bi se odredilo trajanje zaštite cijepljenjem. Nije ustanovljena potreba za dozom docjepljivanja.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Gardasil

Gardasil se može primijeniti istovremeno s cjepivom protiv hepatitisa B ili kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije (d) i tetanusa (T) zajedno s cjepivom protiv hripavca [acelularno, komponentno] (ap) i/ili poliomijelitisa [inaktivirano] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV cjepiva), ali u različito mjesto injiciranja (drugi dio tijela, npr. u drugu ruku ili nogu), i to tijekom istog posjeta liječniku.

Djelovanje cjepiva Gardasil možda neće biti optimalno ako:

- se daje s lijekovima koji potiskuju djelovanje imunološkog sustava.

U kliničkim ispitivanjima oralna ili druga sredstva za sprječavanje trudnoće (npr. pilula) nisu smanjile razinu zaštite koju pruža Gardasil.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Cjepivom Gardasil mogu se cijepiti žene koje doje ili namjeravaju dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Gardasil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Gardasil

Gardasil Vam daje liječnik injekcijom. Gardasil je namijenjen adolescentima i odraslima od 9 godina starosti nadalje.

Ako ste u dobi od 9 do uključujući i 13 godina

Gardasil se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 6 mjeseci od primjene prve doze, tada se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Gardasil se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

Ako ste u dobi od 14 godina i stariji

Gardasil treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Gardasil završe seriju cijepljenja također s cjepivom Gardasil.

Gardasil se daje u obliku injekcije kroz kožu u mišić (po mogućnosti u mišić nadlaktice ili bedra).

Cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima i otopinama u istoj štrcaljki.

Ako ste zaboravili primiti jednu dozu cjepiva Gardasil

Propustite li dogovoreno cijepljenje, liječnik će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu. Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre vezano uz ponovne posjete i cijepljenja narednim dozama. Zaboravite li ili propustite posjet liječniku u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Nakon što se prvi put cijepite cjepivom Gardasil, trebate dovršiti cijepljenje cjepivom Gardasil, a ne nekim drugim cjepivom protiv HPV-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže navedene nuspojave mogu se pojaviti nakon cijepljenja cjepivom Gardasil:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: bol, oticanje i crvenilo. Zamijećena je i glavobolja.

Česte (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: modrice, svrbež, bolove u udovima. Također su prijavljene vrućica i mučnina.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): kvržica (čvorić) na mjestu primjene injekcije.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): koprivnjača (urtikarija).

Vrlo rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): zabilježeno je otežano disanje (bronhospazam).

Kad se Gardasil davao istovremeno kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca [acelularna komponenta] i poliomijelitisa [inaktivirano] prilikom istog posjeta liječniku, bilo je više glavobolja i otoka na mjestu primjene injekcije.

Nakon stavljanja u promet bile su zabilježene sljedeće nuspojave:

Zabilježena je nesvjestica, ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću. Premda nesvjestice nisu uobičajene, osobu koja je bila cijepljena treba pratiti 15 minuta nakon što se cijepi cjepivom protiv HPV-a.

Zabilježene su alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, piskanje pri disanju (bronhospazam), koprivnjaču i osip. Neke od ovih reakcija bile su teške.

Kao i pri primjeni svih drugih cjepiva, nuspojave zabilježene tijekom opće primjene cjepiva uključivale su: otečene žlijezde (vrat, pazuh ili prepone); mišićna slabost, poremećaj osjeta, trnci u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela, ili smetenost (Guillain-Barréov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis); omaglica, povraćanje, bolni zglobovi, tupi bolovi u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, zimice, opće loše osjećanje i veća sklonost krvarenju i modricama nego obično, infekcija kože na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gardasil

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na vanjskom pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gardasil sadrži

Djelatne tvari su: visoko pročišćeni neinfektivni protein svakog pojedinog tipa humanog papilomavirusa (6, 11, 16 i 18).

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

humani papilomavirus ¹ tip 6 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma

¹ humani papilomavirus = HPV.

² L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

³ adsorbiran na amorfnu aluminijsku hidroksifosfat sulfat adjuvans (0,225 miligrama Al).

Amorfni aluminijski hidroksifosfat sulfat uključen je u ovo cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi su tvari koje se uključuju u sastav određenih cjepiva kako bi se ubrzali, poboljšali i/ili produljili zaštitni učinci cjepiva.

Drugi sastojci suspenzije cjepiva su:

Natrijev klorid, histidin, polisorbat 80 (E433), boraks (E285) te voda za injekcije.

Kako Gardasil izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna doza Gardasil suspenzije za injekciju sadrži 0,5 ml.

Prije protresanja, Gardasil može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je bijela mutna tekućina.

Gardasil je dostupan u pakiranju od 1, 10 ili 20 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 277 050 000

dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@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.E.E.
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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjepivo se mora primijeniti u dostavljenom obliku; nije ga potrebno razrjeđivati ili rekonstituirati. Mora se primijeniti cijela preporučena doza cjepiva. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prije primjene dobro protresti. Potrebno je dobro protresti neposredno prije primjene kako bi se održala suspenzija cjepiva.

Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenili boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice i/ili promjenu boje.

**B. UPUTA O LIJEKU
(NAPUNJENA ŠTRCALJKA)**

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gardasil suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki

cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama ili Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gardasil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil
3. Kako primjenjivati Gardasil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gardasil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gardasil i za što se koristi

Gardasil je cjepivo. Svrha cijepljenja cjepivom Gardasil je zaštita od bolesti uzrokovanih ljudskim papilomavirusom (HPV) tipova 6, 11, 16 i 18.

Te bolesti uključuju oštećenja sluznice ženskoga spolovila (vrata maternice, stidnice i rodnice) koja prethode raku (prekancerozne lezije); prekancerozne lezije anusa (čmara) i bradavice na spolovilu u muškaraca i žena; rak vrata maternice i anusa. Tipovi HPV-a 16 i 18 odgovorni su za oko 70 % oboljenja od raka vrata maternice; 75-80 % slučajeva raka anusa; 70 % prekanceroznih lezija stidnice i rodnice povezanih s HPV-om; te 80 % prekanceroznih lezija anusa povezanih s HPV-om. Tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90 % slučajeva bradavica na spolovilu.

Gardasil je namijenjen sprječavanju tih bolesti. To se cjepivo ne koristi u liječenju bolesti koje izaziva infekcija HPV-om. Gardasil nema nikakvog učinka u osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u cjepivu, Gardasil i dalje može zaštititi od bolesti prouzročenih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Gardasil ne može prouzročiti bolesti od kojih Vas štiti.

Gardasil potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa i, kako je pokazano u kliničkim ispitivanjima, sprječava bolesti uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 45 godina i u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina. Cjepivo također potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina.

Gardasil se mora primjenjivati u skladu sa službenim smjernicama.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Gardasil

Nemojte primiti Gardasil

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na bilo koju djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Gardasil (naveden pod "drugi sastojci" pogledajte dio 6.).

- ako ste Vi ili Vaše dijete razvili alergijsku reakciju nakon primljene doze cjepiva Gardasil
- ako Vi ili Vaše dijete patite od bolesti koju prati visoka tjelesna temperatura (vrućica). Međutim, blaga vrućica ili blaga infekcija gornjih dišnih putova (kao npr. prehlada) nije razlog za odgađanje cijepljenja.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite dulje nego li je normalno) kao što je hemofilija
- imate oslabljen imunološki sustav, npr. zbog prirođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav.

Nesvjestica, ponekad povezana s padom, može se javiti (većinom u adolescenata) nakon bilo kojeg uboda iglom. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnjih injekcija.

Kao i ostala cjepiva, Gardasil neće nužno zaštititi sve osobe koje su primile cjepivo.

Gardasil Vas neće zaštititi od svih tipova ljudskog papilomavirusa. Stoga i dalje treba primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Gardasil ne štiti od drugih bolesti koje ne uzrokuje ljudski papilomavirus.

Cijepljenje ne može zamijeniti rutinski pregled vrata maternice. I dalje morate slijediti liječničke savjete vezane uz pretrage cervikalnog razmaza/Papa testa te preventivne i zaštitne mjere.

Što još važno Vi ili Vaše dijete morate znati o cjepivu Gardasil

Provedena su dugoročna ispitivanja kako bi se odredilo trajanje zaštite cijepljenjem. Nije ustanovljena potreba za dozom docjepljivanja.

Drugi lijekovi ili cjepiva i Gardasil

Gardasil se može primijeniti istovremeno s cjepivom protiv hepatitisa B ili kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije (d) i tetanusa (T) zajedno s cjepivom protiv hripavca [acelularno, komponentno] (ap) i/ili poliomijelitisa [inaktivirano] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV cjepiva), ali u različito mjesto injiciranja (drugi dio tijela, npr. u drugu ruku ili nogu), i to tijekom istog posjeta liječniku.

Djelovanje cjepiva Gardasil možda neće biti optimalno ako:

- se daje s lijekovima koji potiskuju djelovanje imunološkog sustava.

U kliničkim ispitivanjima oralna ili druga sredstva za sprječavanje trudnoće (npr. pilula) nisu smanjile razinu zaštite koju pruža Gardasil.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Cjepivom Gardasil mogu se cijepiti žene koje doje ili namjeravaju dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Gardasil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Gardasil

Gardasil Vam daje liječnik injekcijom. Gardasil je namijenjen adolescentima i odraslima od 9 godina starosti nadalje.

Ako ste u dobi od 9 do uključujući i 13 godina

Gardasil se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 6 mjeseci od primjene prve doze, tada se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Gardasil se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

Ako ste u dobi od 14 godina i stariji

Gardasil treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Gardasil završe seriju cijepljenja također s cjepivom Gardasil.

Gardasil se daje u obliku injekcije kroz kožu u mišić (po mogućnosti u mišić nadlaktice ili bedra).

Cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima i otopinama u istoj štrcaljki.

Ako ste zaboravili primiti jednu dozu cjepiva Gardasil

Propustite li dogovoreno cijepljenje, liječnik će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu. Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre vezano uz ponovne posjete i cijepljenja narednim dozama. Zaboravite li ili propustite posjet liječniku u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Nakon što se prvi put cijepite cjepivom Gardasil, trebate dovršiti cijepljenje cjepivom Gardasil, a ne nekim drugim cjepivom protiv HPV-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, ovo cjepivo može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže navedene nuspojave mogu se pojaviti nakon cijepljenja cjepivom Gardasil:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: bol, oticanje i crvenilo. Zamijećena je i glavobolja.

Česte (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba): nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: modrice, svrbež, bolove u udovima. Također su prijavljene vrućica i mučnina.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): kvržica (čvorić) na mjestu primjene injekcije.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): koprivnjača (urtikarija).

Vrlo rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba): zabilježeno je otežano disanje (bronhospazam).

Kad se Gardasil davao istovremeno kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca [acelularna komponenta] i poliomijelitisa [inaktivirano] prilikom istog posjeta liječniku, bilo je više glavobolja i otoka na mjestu primjene injekcije.

Nakon stavljanja u promet bile su zabilježene sljedeće nuspojave:

Zabilježena je nesvjestica, ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću. Premda nesvjestice nisu uobičajene, osobu koja je bila cijepljena treba pratiti 15 minuta nakon što se cijepi cjepivom protiv HPV-a.

Zabilježene su alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, piskanje pri disanju (bronhospazam), koprivnjaču i osip. Neke od ovih reakcija bile su teške.

Kao i pri primjeni svih drugih cjepiva, nuspojave zabilježene tijekom opće primjene cjepiva uključivale su: otečene žlijezde (vrat, pazuh ili prepone); mišićna slabost, poremećaj osjeta, trnci u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela, ili smetenost (Guillain-Barréov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis); omaglica, povraćanje, bolni zglobovi, tupi bolovi u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, zimice, opće loše osjećanje i veća sklonost krvarenju i modricama nego obično, infekcija kože na mjestu primjene injekcije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gardasil

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i na vanjskom pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gardasil sadrži

Djelatne tvari su: visoko pročišćeni neinfektivni protein svakog pojedinog tipa humanog papilomavirusa (6, 11, 16 i 18).

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

humani papilomavirus ¹ tip 6 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 11 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 16 L1 protein ^{2,3}	40 mikrograma
humani papilomavirus ¹ tip 18 L1 protein ^{2,3}	20 mikrograma

¹ humani papilomavirus = HPV.

² L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

³ adsorbiran na amorfni aluminijski hidroksifosfat sulfat adjuvans (0,225 miligrama Al).

Amorfni aluminijski hidroksifosfat sulfat uključen je u ovo cjepivo kao adjuvans. Adjuvansi su tvari koje se uključuju u sastav određenih cjepiva kako bi se ubrzali, poboljšali i/ili produljili zaštitni učinci cjepiva.

Drugi sastojci suspenzije cjepiva su:

Natrijev klorid, histidin, polisorbat 80 (E433), boraks (E285) te voda za injekcije.

Kako Gardasil izgleda i sadržaj pakiranja

Jedna doza Gardasil suspenzije za injekciju sadrži 0,5 ml.

Prije protresanja, Gardasil može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je bijela mutna tekućina.

Gardasil je dostupan u pakiranju od 1, 10 ili 20 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@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.E.E.
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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Gardasil je dostupan u napunjenoj štrcaljki spremnoj za primjenu u mišić (i.m.), poželjno u deltoidno područje nadlaktice.
- Ukoliko se u pakiranju nalaze 2 igle različite duljine, odaberite odgovarajuću iglu ovisno o veličini i tjelesnoj težini bolesnika kako biste osigurali i.m. primjenu.
- Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenili boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice i/ili promjenu boje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prije primjene dobro protresti. Pričvrstite iglu okrećući je u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude sigurno pričvršćena na štrcaljku. Ubrizgajte cijelu dozu prema standardnom protokolu.