

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gardasil injekčná suspenzia
Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 dávka (0,5 ml) obsahuje približne:

L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 6	20 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 11	40 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 16	40 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 18	20 mikrogramov

¹ľudský papilomavírus = HPV

²L1 proteín vo forme častíc podobných vírusu produkovaný v bunkách kvasiniek (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmeň 1895)) technológiou rekombinantnej DNA

³adsorbovaný na adjuvans amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 miligramov Al)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gardasil injekčná suspenzia.
Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke.

Pred pretrepaním môže Gardasil vyzerat' ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. Po dôkladnom pretrepaní to je biela zakalená kvapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Gardasil je očkovacia látka na použitie od veku 9 rokov na prevenciu:

- premalígnych genitálnych lézií (cervikálnych, vulválnych a vaginálnych), premalígnych análnych lézií, cervikálnych karcinómov a análnych karcinómov príčinne súvisiacich s určitými onkogénnymi typmi ľudského papilomavírusu (HPV),
- genitálnych bradavíc (condylomata acuminata) príčinne súvisiacich so špecifickými typmi HPV.

Dôležité informácie o údajoch podporujúcich túto indikáciu pozri v častiach 4.4 a 5.1.

Použitie očkovacej látky Gardasil má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Osoby vo veku od 9 do 13 rokov vrátane

Očkovacia látka Gardasil sa môže podať podľa 2-dávkovej očkovacej schémy (0,5 ml v 0., 6. mesiaci) (pozri časť 5.1).

Ak je druhá dávka očkovacej látky podaná skôr ako 6 mesiacov po prvej dávke, má sa vždy podať tretia dávka.

Alternatívne sa môže očkovacia látka Gardasil podať podľa 3-dávkovej (0,5 ml v 0., 2., 6. mesiaci) očkovacej schémy. Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka.

Osoby vo veku 14 rokov a staršie

Očkovacia látka Gardasil sa má podať podľa 3-dávkovej (0,5 ml v 0., 2., 6. mesiaci) očkovacej schémy.

Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka.

Použitie očkovacej látky Gardasil má byť v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť očkovacej látky Gardasil u detí mladších ako 9 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku očkovacej látky Gardasil, dokončili očkovaciu schému s očkovacou látkou Gardasil (pozri časť 4.4).

Potreba posilňovacej dávky nebola stanovená.

Spôsob podávania

Očkovacia látka sa má podať intramuskulárnou injekciou. Uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna.

Gardasil sa nesmie aplikovať intravaskulárne. Subkutánne ani intradermálne podanie sa neskúmalo. Tieto spôsoby podania sa neodporúčajú (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

Osoby, u ktorých po podaní dávky očkovacej látky Gardasil vznikli príznaky svedčiace o precitlivenosti, nesmú dostať ďalšie dávky očkovacej látky Gardasil.

Podanie očkovacej látky Gardasil sa má odložiť u osôb s akútnym ťažkým febrilným ochorením. Prítomnosť miernej infekcie, ako ľahká infekcia horných dýchacích ciest alebo nižšia horúčka, však nie je kontraindikáciou pre imunizáciu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Pri rozhodovaní o očkovaní osoby sa má brať do úvahy riziko predchádzajúcej expozície HPV a možný prínos z očkovania.

Tak ako u všetkých injekčných očkovacích látok, vždy musí byť pohotovo k dispozícii príslušná liečba pre prípad zriedkavých anafylaktických reakcií po podaní očkovacej látky.

Ako psychogénna odpoveď na vpichnutie injekčnej ihly môže najmä u dospievajúcich po akomkoľvek očkovaní alebo dokonca pred očkovaním dôjsť k synkope (mdlobe), niekedy spojená s pádom. Toto môže byť sprevádzané niekoľkými neurologickými znakmi, ako napr. prechodné poruchy zraku, parestézia a tonicko-klonické kŕče končatiny počas zotavovania sa. Očkované osoby majú byť preto po podaní očkovacej látky sledované počas približne 15 minút. Je dôležité zabezpečiť opatrenia, aby sa predišlo poraneniu pri pádoch.

Tak ako pri iných očkovacích látkach, očkovanie očkovacou látkou Gardasil nemusí viesť k ochrane u všetkých očkovaných osôb.

Gardasil bude chrániť iba proti ochoreniam, ktoré sú spôsobené typmi 6, 11, 16 a 18 HPV a v obmedzenom rozsahu proti ochoreniam spôsobeným určitými príbuznými typmi HPV (pozri časť 5.1). Preto sa má pokračovať v používaní príslušných opatrení proti sexuálne prenosným chorobám.

Gardasil je len na profylaktické použitie a nemá žiaden účinok na aktívne HPV infekcie alebo preukázané klinické ochorenie. Nepreukázalo sa, že Gardasil má liečebný účinok. Očkovacia látka preto nie je indikovaná na liečbu cervikálneho karcinómu, cervikálnych, vulválnych a vaginálnych dysplastických lézií vysokého stupňa alebo genitálnych bradavíc. Takisto nie je určená na prevenciu progresie iných zistených lézií súvisiacich s HPV.

Gardasil nezabráni vzniku lézií spôsobených vakcínovým typom HPV u osôb, ktoré sú v čase očkovania infikované daným typom HPV (pozri časť 5.1).

Pri použití očkovacej látky Gardasil u dospelých žien sa má vziať do úvahy variabilita prevalencie typov HPV v rôznych geografických oblastiach.

Očkovanie nie je náhradou rutinného cervikálneho skríningu. Keďže žiadna očkovacia látka nie je 100 % účinná a Gardasil nezabezpečuje ochranu proti každému typu HPV alebo proti existujúcim HPV infekciám, rutinný cervikálny skrínig zostáva zásadne dôležitý a má sa riadiť lokálnymi odporúčaniami.

Bezpečnosť a imunogenita očkovacej látky sa hodnotili u osôb vo veku od 7 do 12 rokov, o ktorých bolo známe, že sú infikované vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (pozri časť 5.1). Osoby s poškodenou schopnosťou imunitnej odpovede, buď v dôsledku používania silnej imunosupresívnej liečby, genetickej chyby alebo z iných príčin, nemusia odpovedať na očkovaciu látku.

Táto očkovacia látka sa má podávať s opatnosťou osobám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek koagulačnou poruchou, pretože u týchto osôb môže dôjsť po intramuskulárnom podaní ku krvácaniu.

Na určenie dĺžky trvania ochrany sa uskutočnili štúdie dlhodobého sledovania (pozri časť 5.1).

Neexistujú údaje o bezpečnosti, imunogenite alebo účinnosti na podporu zámenny za iné HPV očkovacie látky, ktoré neobsahujú rovnaké typy HPV počas očkovania očkovacou látkou Gardasil. Je preto dôležité predpísať rovnakú očkovaciu látku počas celej očkovacej schémy.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Osoby, ktoré dostali počas 6 mesiacov pred prvou dávkou očkovacej látky imunoglobulín alebo krvné deriváty, boli zo všetkých klinických skúšok vylúčené.

Použitie s inými očkovacími látkami

Podanie očkovacej látky Gardasil v rovnakom čase (ale, pre injekčné očkovacie látky, do rôznych miest podania) ako podanie očkovacej látky proti hepatitíde B (rekombinantná) nenarušilo imunitnú odpoveď na typy HPV. Miera séroprotektie (pomer osôb, ktoré dosiahli séroprotektívnu hladinu anti-HBs > 10 mIU/ml) nebola ovplyvnená (96,5 % pre súbežné očkovanie a 97,5 % pre samotnú očkovaciu látku proti hepatitíde B). Geometrické priemery titrov (GMT) protilátok anti-HBs boli nižšie pri súbežnom podaní, ale klinická významnosť tohto pozorovania nie je známa.

Gardasil sa môže podať súbežne s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu (d) a tetanu (T) a buď čiernemu kašľu [nebunková komponentná] (ap) a/alebo detskej obrne [inaktivovaná] (IPV) (očkovacie látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významného ovplyvnenia protilátkovej odpovede na ktorúkoľvek zložku oboch očkovacích látok. V skupine so súbežným podaním sa však pozorovala tendencia nižších anti-HPV GMT. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy. Toto pozorovanie je založené na výsledkoch z klinického skúšania, v ktorom sa kombinovaná očkovacia látka dTap-IPV podávala súbežne s prvou dávkou očkovacej látky Gardasil (pozri časť 4.8).

Súbežné podanie očkovacej látky Gardasil s inými očkovacími látkami ako sú uvedené vyššie, sa neštudovalo.

Použitie s hormonálnymi kontraceptívami

V klinických štúdiách 57,5 % žien vo veku 16 až 26 rokov a 31,2 % žien vo veku 24 až 45 rokov, ktoré dostali Gardasil, používalo počas očkovacej fázy hormonálne kontraceptíva. Ukázalo sa, že použitie hormonálnych kontraceptív nemalo vplyv na imunitnú odpoveď na Gardasil.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Špecifické štúdie očkovacej látky u gravidných žien sa nevykonali. Počas klinického vývojového programu hlásilo 3 819 žien (očkovacia látka = 1 894 oproti placebo = 1 925) najmenej jednu graviditu. U osôb očkovaných očkovacou látkou Gardasil alebo placebo neboli žiadne významné rozdiely v typoch anomálií alebo v podiele gravidít s nežiaducim výsledkom. Tieto údaje o gravidných ženách (viac ako 1 000 exponovaných výsledkov) nenaznačujú malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu.

Údaje o očkovacej látke Gardasil podanej počas gravidity nepreukázali žiadny bezpečnostný signál. Tieto údaje sú však nedostatočné na odporúčanie použitia očkovacej látky Gardasil počas gravidity. Očkovanie má byť odložené až do ukončenia gravidity.

Dojčenie

U dojčiacich matiek, ktorým sa počas očkovacej fázy klinických skúšaní podal Gardasil alebo placebo, bol výskyt nežiaducich reakcií u matky a dojčeného dieťaťa medzi očkovanou skupinou a skupinou s placebo porovnateľný. Imunogenita očkovacej látky bola navyše porovnateľná u dojčiacich matiek a žien, ktoré počas podávania očkovacej látky nedojčili.

Gardasil sa preto môže používať počas dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U potkanov sa nepozorovali účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

A. Súhrn bezpečnostného profilu

V 7 klinických skúšaní (6 placebom kontrolovaných) sa osobám podal Gardasil alebo placebo v deň zaradenia do štúdie a následne približne po 2 a 6 mesiacoch. Niekoľko osôb (0,2 %) prerušilo skúšanie v dôsledku nežiaducich reakcií. Bezpečnosť sa hodnotila buď v celej populácii štúdie (6 štúdií) alebo vo vopred zadaných podskupinách (jedna štúdia) populácie štúdie počas 14 dní po každej injekcii očkovacej látky Gardasil alebo placebo prostredníctvom dohľadu pomocou karty hlásenia o očkovaní (vaccination report card, VRC). Monitorovanie osôb prostredníctvom dohľadu pomocou VRC zahŕňalo 10 088 osôb (6 995 dievčat a žien vo veku 9 až 45 rokov a 3 093 chlapcov a mužov vo veku 9 až 26 rokov pri zaradení do štúdie), ktoré dostali Gardasil, a 7 995 osôb (5 692 dievčat a žien a 2 303 chlapcov a mužov), ktoré dostali placebo.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami boli nežiaduce reakcie v mieste podania (77,1 % očkovaných osôb počas 5 dní po ktorejkoľvek návšteve z dôvodu očkovania) a bolesť hlavy (16,6 % očkovaných osôb). Tieto nežiaduce reakcie boli zvyčajne miernej až stredne závažnej intenzity.

B. Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Klinické skúšania

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie súvisiace s očkovacou látkou, ktoré sa pozorovali u príjemcov očkovacej látky Gardasil s frekvenciou aspoň 1,0 % a zároveň s vyššou frekvenciou, ako sa pozorovali u príjemcov placeba. Sú zoradené podľa stupňa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie:

[Veľmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)]

Skúsenosti po uvedení očkovacej látky na trh

Tabuľka 1 tiež zahŕňa ďalšie nežiaduce udalosti, ktoré sa spontánne hlásili počas celosvetového používania očkovacej látky Gardasil po jej uvedení na trh. Pretože sa tieto udalosti hlásia dobrovoľne z populácie neistej veľkosti, nie vždy je možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo stanoviť kauzálny vzťah k expozícii očkovacej látky. V dôsledku toho je frekvencia týchto nežiaducich udalostí definovaná ako „neznáma“.

Tabuľka 1: Nežiaduce udalosti po podaní očkovacej látky Gardasil z klinických skúšaní a dohľadu po jej uvedení na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce udalosti
Infekcie a nákazy	Neznáma	celulitída v mieste podania injekcie*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáma	idiopatická trombocytopenická purpura*, lymfadenopatia*
Poruchy imunitného systému	Neznáma	hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií*
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	bolesť hlavy
	Neznáma	akútna diseminovaná encefalomyelitída*, závrat ¹ *, Guillainov-Barrého syndróm*, synkopa niekedy sprevádzaná tonicko-klonickými pohybmi*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	nauzea
	Neznáma	vracanie*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	bolesť v končatine
	Neznáma	artralgia*, myalgia*

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce udalosti
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	v mieste podania injekcie: erytém, bolesť, opuch
	Časté	pyrexia v mieste podania injekcie: hematóm, pruritus
	Neznáme	asténia*, triaška*, únava*, nevoľnosť*

* Nežiaduce udalosti po uvedení očkovacej látky na trh (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov).

¹ Počas klinických skúšaní sa ako častá nežiaduca reakcia u dievčat a žien pozoroval závrat. U chlapcov a mužov sa nepozorovala vyššia frekvencia výskytu závratu u príjemcov očkovacej látky ako u príjemcov placebo.

V klinických skúšaní boli navyše nežiaduce reakcie, ktoré investigátor štúdie zhodnotil ako súvisiace s očkovacou látkou alebo placebom, pozorované pri frekvenciách nižších ako 1 %:

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Veľmi zriedkavé: bronchospazmus.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Zriedkavé: urtikária.

Deväť prípadov (0,06 %) urtikárie sa hlásilo v skupine s očkovacou látkou Gardasil a 20 prípadov (0,15 %) sa pozorovalo v skupine s placebom obsahujúcim adjuvans.

V klinických štúdiách hlásili osoby v populácii, v ktorej sa počas sledovania sledovala bezpečnosť, akékoľvek nové zdravotné ťažkosti. Medzi 15 706 osobami, ktoré dostali Gardasil a 13 617 osobami, ktoré dostali placebo, sa hlásilo 39 prípadov nešpecifickej artritídy/artropatie, 24 prípadov v skupine s očkovacou látkou Gardasil a 15 prípadov v skupine s placebom.

V klinickom skúšaní u 843 zdravých dospelých chlapcov a dievčat vo veku 11 - 17 rokov podanie prvej dávky očkovacej látky Gardasil súbežne s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu (nebunková komponentná) a detskej obrne (inaktivovaná) preukázalo, že po súbežnom podaní sa hlásilo viac prípadov opuchu v mieste podania injekcie a bolesti hlavy. Pozorované rozdiely boli < 10 % a u väčšiny osôb bola intenzita nežiaducich udalostí hlásená ako mierna až stredne silná.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Hlásilo sa podanie vyšších dávok očkovacej látky Gardasil, než sú odporúčané.

Profil nežiaducich udalostí hlásených pri predávkovaní bol všeobecne porovnateľný s profilom pri odporúčaných jednotlivých dávkach očkovacej látky Gardasil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Očkovacie látky, vírusové očkovacie látky, ATC kód: J07BM01

Mechanizmus účinku

Gardasil je neinfekčná rekombinantná štvorvalentná očkovacia látka s adjuvantom pripravená z vysoko čistených častíc podobných vírusu (virus-like particles, VLP) hlavného kapsidového L1 proteínu HPV typov 6, 11, 16 a 18. VLP neobsahujú žiadnu vírusovú DNA, nemôžu infikovať bunky, rozmnožovať sa, ani spôsobiť ochorenie. HPV infikuje iba ľudí, ale štúdie na zvieratách s analogickými papilomavírusmi naznačujú, že účinnosť očkovacích látok s L1 VLP je sprostredkovaná rozvojom humorálnej imunitnej odpovede.

Odhaduje sa, že HPV 16 a HPV 18 sú zodpovedné za približne 70 % cervikálnych karcinómov a 75 – 80 % análnych karcinómov; 80 % adenokarcinómov in situ (AIS); 45 - 70 % cervikálnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (CIN 2/3); 25 % cervikálnych intraepiteliálnych neoplázií nízkeho stupňa (CIN 1); približne 70 % s HPV súvisiacich vulválnych (VIN 2/3) a vaginálnych (VaIN 2/3) intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa a 80 % s HPV súvisiacich análnych intraepiteliálnych neoplázií vysokého stupňa (AIN 2/3). HPV 6 a 11 sú zodpovedné za približne 90 % genitálnych bradavíc a 10 % cervikálnych intraepiteliálnych neoplázií nízkeho stupňa (CIN 1). CIN 3 a AIS sa uznali ako bezprostredné prekuzory invazívneho cervikálneho karcinómu.

Termín „premalígne genitálne lézie“ v časti 4.1 zodpovedá cervikálnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (CIN 2/3), vulválnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (VIN 2/3), vaginálnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (VaIN 2/3).

Termín „premalígne análne lézie“ v časti 4.1 zodpovedá análnej intraepiteliálnej neoplázii vysokého stupňa (AIN 2/3).

Indikácia je založená na dôkaze účinnosti očkovacej látky Gardasil u žien vo veku 16 až 45 rokov a u mužov vo veku 16 až 26 rokov a na dôkaze imunogenity očkovacej látky Gardasil u detí a dospievajúcich vo veku 9 až 15 rokov.

Klinické štúdie

Účinnosť u žien vo veku 16 až 26 rokov

Účinnosť očkovacej látky Gardasil u 16- až 26-ročných žien sa hodnotila v 4 placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených, randomizovaných klinických štúdiách II. a III. fázy zahŕňajúcich celkovo 20 541 žien, ktoré boli zaradené a očkované bez predchádzajúceho skríningu na prítomnosť HPV infekcie.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali vulválne a vaginálne lézie (genitálne bradavice, VIN, VaIN) a CIN akéhokoľvek stupňa a cervikálne karcinómy súvisiace s HPV 6, 11, 16 alebo 18 (Protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 a AIS a cervikálne karcinómy súvisiace s HPV 16 alebo 18 (Protokol 015, FUTURE II), perzistentnú infekciu a ochorenie súvisiace s HPV 6, 11, 16 alebo 18 (Protokol 007) a perzistentnú infekciu súvisiacu s HPV 16 (Protokol 005). Primárne analýzy účinnosti s ohľadom na vakcínové typy HPV (HPV 6, 11, 16 a 18) sa uskutočnili v populácii per-protokolovej účinnosti (PPE) (t.j. všetky 3 očkovania v priebehu 1 roka od zaradenia do štúdie, žiadne závažné odchýlky od protokolu a bez skúsenosti s relevantnými typmi HPV pred 1. dávkou a až do 1 mesiaca po 3. dávke (7. mesiac)).

Výsledky účinnosti sú popísané pre kombinovanú analýzu protokolov štúdií. Účinnosť proti CIN 2/3 alebo AIS súvisiacim s HPV 16/18 je založená na údajoch z Protokolov 005 (len cieľové ukazovatele súvisiace s HPV 16), 007, 013 a 015. Účinnosť na všetky ostatné cieľové ukazovatele je založená na Protokoloch 007, 013 a 015. Medián dĺžky sledovania v týchto štúdiách bol 4,0 rokov pre Protokol 005, 3,0 rokov pre Protokol 007, 3,0 rokov pre Protokol 013 a 3,0 rokov pre Protokol 015. Medián dĺžky sledovania pre kombinované protokoly (005, 007, 013 a 015) bol 3,6 rokov. Výsledky jednotlivých štúdií podporujú výsledky z kombinovanej analýzy. Gardasil bol účinný proti ochoreniu HPV spôsobenému každým zo štyroch vakcínových typov HPV. Na konci štúdie sa osoby zaradené do dvoch štúdií III. fázy (Protokol 013 a Protokol 015) sledovali až počas 4 rokov (medián 3,7 rokov).

V klinických skúšaní sa ako náhradný marker pre cervikálny karcinóm použili cervikálna intraepiteliálna neoplázia (CIN) stupňa 2/3 (dysplázia stredného až vysokého stupňa) a adenokarcinóm in situ (AIS).

V dlhodobej rozšírenej štúdií Protokolu 015 sa sledovalo 2 536 žien, ktoré boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil v základnej štúdií vo veku 16-23 rokov. V PPE populácii sa nepozorovali žiadne prípady ochorenia HPV (CIN vysokého stupňa súvisiaca s HPV typmi 6/11/16/18) po dobu až do približne 14 rokov (medián sledovania 11,9 rokov). Dlhodobá ochrana sa v tejto štúdií štatisticky preukázala počas približne 12 rokov.

Účinnosť u žien, ktoré nemali skúsenosť s relevantnými typmi HPV očkovacej látky

Účinnosť sa začala merať po kontrole v 7. mesiaci. Celkovo 73 % žien nemalo pri zaradení do štúdie skúsenosť so žiadnym zo 4 typov HPV (PCR negatívne a séronegatívne).

Výsledky účinnosti pre relevantné cieľové ukazovatele analyzované 2 roky po zaradení do štúdie a na konci štúdie (medián dĺžky sledovania = 3,6 rokov) v per-protokolovej populácii sú uvedené v tabuľke 2.

V doplnujúcej analýze sa hodnotila účinnosť očkovacej látky Gardasil proti CIN 3 a AIS súvisiacim s HPV 16/18.

Tabuľka 2: Analýza účinnosti očkovacej látky Gardasil proti cervikálnym léziám vysokého stupňa v PPE populácii

	Gardasil	placebo	% účinnosti po 2 rokoch (95 % IS)	Gardasil	placebo	% účinnosti*** na konci štúdie (95 % IS)
	počet prípadov počet osôb*	počet prípadov počet osôb*		počet prípadov počet osôb*	počet prípadov počet osôb*	
CIN 2/3 alebo AIS súvisiace s HPV 16/18	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 3 súvisiaca s HPV 16/18	0 8 487	29 8 460	100 (86,5; 100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4; 99,6)
AIS súvisiaci s HPV 16/18	0 8 487	6 8 460	100 (14,8; 100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6; 100,0)

* Počet osôb s minimálne jednou kontrolnou návštevou po 7. mesiaci.

** Na základe virologického dôkazu je pravdepodobné, že prvý prípad CIN 3 u pacientky chronicky infikovanej HPV 52 kauzálne súvisí s HPV 52. HPV 16 sa našiel len v 1 z 11 vzoriek (v 32,5. mesiaci) a nezistil sa v tkanive odobratom počas LEEP (slučková elektroexcízia, loop electro-excision procedure). V druhom prípade CIN 3 pozorovanom u pacientky infikovanej v deň 1 HPV 51 (v 2 z 9 vzoriek) bol HPV 16 zistený pri biopsii v 51. mesiaci (v 1 z 9 vzoriek) a v 52. mesiaci bol v tkanive odobratom počas LEEP v 3 z 9 vzoriek zistený HPV 56.

*** Pacienti boli sledovaní až počas 4 rokov (medián 3,6 rokov).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spoľahlivosti sú upravené na osobočas sledovania.

Na konci štúdie a v kombinovaných protokoloch

- bola účinnosť očkovacej látky Gardasil proti CIN 1 súvisiacej s HPV 6, 11, 16, 18 95,9 % (95 % IS: 91,4; 98,4),

- bola účinnosť očkovacej látky Gardasil proti CIN (1, 2, 3) alebo AIS súvisiacich s HPV 6, 11, 16, 18 96,0 % (95 % IS: 92,3; 98,2),
- bola účinnosť očkovacej látky Gardasil proti VIN 2/3 a VaIN 2/3 súvisiacich s HPV 6, 11, 16, 18 100,0 % (95 % IS: 67,2; 100) a 100 % (95 % IS: 55,4; 100) v uvedenom poradí,
- bola účinnosť očkovacej látky Gardasil proti genitálnym bradaviciam súvisiacich s HPV 6, 11, 16, 18 99,0 % (95 % IS: 96,2; 99,9).

Po sledovaní trvajúcim do 4 rokov (priemer 3,6 rokov) bola v Protokole 012 účinnosť očkovacej látky Gardasil proti 6-mesačnej definícii perzistentnej infekcie [pozitívne vzorky počas dvoch alebo viacerých za sebou nasledujúcich návštev s odstupom 6 mesiacov (± 1 mesiac) alebo dlhším] súvisiacej s HPV 16 98,7 % (95 % IS: 95,1; 99,8) a s HPV 18 100,0 % (95 % IS: 93,2; 100,0). Pre 12-mesačnú definíciu perzistentnej infekcie bola účinnosť proti HPV 16 100,0 % (95 % IS: 93,9; 100,0) a proti HPV 18 100,0 % (95 % IS: 79,9; 100,0).

Účinnosť u žien s dôkazom infekcie alebo ochorenia HPV 6, 11, 16 alebo 18 v deň 1

Nebol dôkaz ochrany pred chorobou spôsobenou vakcínovými typmi HPV, na ktoré boli ženy v deň 1 PCR pozitívne. Ženy, ktoré už boli infikované jedným alebo viacerými vakcínovými typmi HPV pred očkovaním, boli chránené pred klinickým ochorením spôsobeným zvyšnými vakcínovými typmi HPV.

Účinnosť u žien s predchádzajúcou infekciou alebo ochorením a bez predchádzajúcej infekcie alebo ochorenia v dôsledku HPV 6, 11, 16 alebo 18

Modifikovaná populácia podľa liečebného zámeru (intention to treat, ITT) zahŕňala ženy bez ohľadu na východiskový stav HPV v deň 1, ktoré dostali aspoň jedno očkovanie a u ktorých sa sledovanie prípadov začalo 1 mesiac po 1. dávke. Táto populácia sa z hľadiska prevalencie HPV infekcie alebo ochorenia pri zaradení do štúdie približuje bežnej populácii žien. Výsledky sú sumarizované v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti cervikálnym léziám vysokého stupňa v modifikovanej ITT populácii zahŕňajúcej ženy bez ohľadu na východiskový stav HPV

	Gardasil	placebo	% účinnosti** po 2 rokoch (95 % IS)	Gardasil	placebo	% účinnosti** na konci štúdie (95 % IS)
	počet prípadov počet osôb*	počet prípadov počet osôb*		počet prípadov počet osôb*	počet prípadov počet osôb*	
CIN 2/3 alebo AIS súvisiace s HPV 16 alebo HPV 18	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1; 60,7)
CIN 3 súvisiaca s HPV 16/18	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0; 57,9)
AIS súvisiaci s HPV 16/18	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0; 87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (< 0; 87,3)

* Počet osôb s minimálne jednou kontrolnou návštevou po 30 dňoch po 1. dni.

** Percentuálna účinnosť je počítaná z kombinovaných protokolov. Účinnosť proti CIN 2/3 alebo AIS súvisiacich s HPV 16/18 je založená na údajoch z Protokolov 005 (len cieľové ukazovatele súvisiace s HPV 16), 007, 013 a 015. Pacienti boli sledovaní až počas 4 rokov (medián 3,6 rokov).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spoľahlivosti sú upravené na osobočas sledovania.

Účinnosť proti VIN 2/3 súvisiacej s HPV 6, 11, 16, 18 bola 73,3 % (95 % IS: 40,3; 89,4), proti VaIN 2/3 súvisiacej s HPV 6, 11, 16, 18 bola 85,7 % (95 % IS: 37,6; 98,4) a proti genitálnym bradaviciam súvisiacim s HPV 6, 11, 16, 18 bola 80,3 % (95 % IS: 73,9; 85,3) v kombinovaných protokoloch na konci štúdie.

Celkovo malo 12 % kombinovanej študovanej populácie abnormálny Pap test svedčiaci o CIN v deň 1. U žien s abnormálnym Pap testom v deň 1, ktoré nemali skúsenosť s relevantnými vakcínovými typmi HPV v deň 1, pretrvávala vysoká účinnosť očkovacej látky. U žien s abnormálnym Pap testom v deň 1, ktoré už boli infikované relevantnými vakcínovými typmi HPV v deň 1, sa nepozorovala žiadna účinnosť očkovacej látky.

Ochrana proti celkovej záťaži cervikálnym HPV ochorením u 16- až 26-ročných žien

Vplyv očkovacej látky Gardasil na celkové riziko cervikálneho HPV ochorenia (t.j. ochorenie spôsobené ktorýmkoľvek typom HPV) sa začal hodnotiť 30 dní po prvej dávke u 17 599 osôb zaradených do dvoch skúšaní účinnosti III. fázy (Protokoly 013 a 015). Medzi ženami, ktoré nemali skúsenosť so 14 bežnými typmi HPV a mali negatívny Pap test v deň 1, podanie očkovacej látky Gardasil znížilo na konci štúdie incidenciu CIN 2/3 alebo AIS spôsobených vakcínovými alebo nevakcínovými typmi HPV o 42,7 % (95 % IS: 23,7; 57,3) a genitálnych bradavíc o 82,8 % (95 % IS: 74,3; 88,8).

V modifikovanej ITT populácii bol prínos očkovacej látky s ohľadom na celkovú incidenciu CIN 2/3 alebo AIS (spôsobených ktorýmkoľvek typom HPV) a genitálnych bradavíc oveľa menší, so znížením o 18,4 % (95 % IS: 7,0; 28,4) a 62,5 % (95 % IS: 54,0; 69,5) v uvedenom poradí, keďže Gardasil neovplyvňuje priebeh infekcií alebo ochorenia, ktoré sú prítomné na začiatku očkovania.

Vplyv na procedúry definitívnej cervikálnej liečby

Vplyv očkovacej látky Gardasil na podiel procedúr definitívnej cervikálnej liečby bez ohľadu na kauzálne typy HPV sa hodnotil u 18 150 osôb zaradených v Protokole 007, Protokoloch 013 a 015. V populácii, ktorá nemala skúsenosť s HPV (bez skúsenosti so 14 bežnými typmi HPV a negatívny Pap test v deň 1), Gardasil znížil na konci štúdie podiel žien, ktoré podstúpili procedúru definitívnej cervikálnej liečby (slučkovú elektroexcíziu alebo konizáciu skalpelom), o 41,9 % (95 % IS: 27,7; 53,5). V ITT populácii bolo zodpovedajúce zníženie 23,9 % (95 % IS: 15,2; 31,7).

Účinnosť skríženej ochrany

Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti CIN (akéhokoľvek stupňa) a CIN 2/3 alebo AIS zapríčinených 10 typmi HPV neobsiahnutými v očkovacej látke (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) štruktúrne príbuznými s HPV 16 alebo HPV 18 sa hodnotila v databáze kombinovanej účinnosti III. fázy (N = 17 599) po mediáne sledovania 3,7 rokov (na konci štúdie). Merala sa účinnosť proti cieľovým ukazovateľom ochorenia zapríčinených vopred špecifikovanými kombináciami typov HPV neobsiahnutých v očkovacej látke. Štúdie neboli určené na hodnotenie účinnosti proti ochoreniu spôsobenému samostatnými typmi HPV.

Primárna analýza sa vykonala na typovo špecifických populáciách, pre ktoré sa vyžadovalo, aby boli ženy negatívne na analyzovaný typ, ale mohli byť pozitívne na iné typy HPV (96 % celkovej populácie). Analýza v primárnom časovom bode po 3 rokoch nedosiahla štatistickú významnosť pre žiadny z vopred špecifikovaných cieľových ukazovateľov. Záverečné výsledky na konci štúdie pre kombinovanú incidenciu CIN 2/3 alebo AIS v tejto populácii po mediáne sledovania 3,7 rokov sú zobrazené v tabuľke 4. Pri kompozitných cieľových ukazovateľoch bola štatisticky významná účinnosť proti ochoreniu preukázaná proti typom HPV fylogeneticky príbuzným s HPV 16 (primárne HPV 31), zatiaľ čo pre typy HPV fylogeneticky príbuzné s HPV 18 (vrátane HPV 45) sa nepozorovala štatisticky významná účinnosť. Pri 10 samostatných typoch HPV sa štatistická významnosť dosiahla len pre HPV 31.

Tabuľka 4: Výsledky pre CIN 2/3 alebo AIS u typovo špecifických osôb bez skúsenosti s HPV (výsledky na konci štúdie)*

Bez skúsenosti s ≥ 1 typom HPV				
kompozitný cieľový ukazovateľ (HPV 31/45) [‡]	Gardasil	placebo	% účinnosti	95 % IS
	prípady	prípady		
	34	60	43,2 %	12,1; 63,9

Bez skúsenosti s ≥ 1 typom HPV				
kompozitný cieľový ukazovateľ	Gardasil	placebo	% účinnosti	95 % IS
	prípady	prípady		
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 typov HPV neobsiahnutých v očkovacej látke	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
typy príbuzné s HPV 16 (druhy 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 [†]
typy príbuzné s HPV 18 (druhy 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 [†]
druhy A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0; 48,5 [†]
druhy A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0; 32,5 [†]

[†] Štúdie neboli určené na hodnotenie účinnosti proti ochoreniu spôsobenému samostatnými typmi HPV.

[‡] Účinnosť bola založená na redukcii CIN 2/3 alebo AIS súvisiacich s HPV 31.

[§] Účinnosť bola založená na redukcii CIN 2/3 alebo AIS súvisiacich s HPV 31, 33, 52 a 58.

^{||} Zahŕňa laboratórne zistené, v očkovacej látke neobsiahnuté typy 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 HPV.

Účinnosť u žien vo veku 24 až 45 rokov

Účinnosť očkovacej látky Gardasil u 24- až 45-ročných žien sa hodnotila v 1 placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej, randomizovanej klinickej štúdií III. fázy (Protokol 019, FUTURE III) zahŕňajúcej celkovo 3 817 žien, ktoré boli zaradené a očkované bez predchádzajúceho skríningu na prítomnosť HPV infekcie.

Primárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali kombinovanú incidenciu perzistentnej infekcie (6-mesačná definícia), genitálnych bradavíc, vulválnych a vaginálnych lézií, CIN akéhokoľvek stupňa, AIS a cervikálnych karcinómov súvisiacich s HPV 6, 11, 16 alebo 18 a kombinovanú incidenciu týchto ochorení súvisiacich s HPV 16 alebo 18. Medián dĺžky sledovania bol v tejto štúdií 4,0 rokov.

V dlhodobej rozšírenej štúdií Protokolu 019 sa sledovalo 685 žien, ktoré boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil v základnej štúdií vo veku 24-45 rokov. V PPE populácii sa nepozorovali žiadne prípady ochorenia HPV (CIN akéhokoľvek stupňa súvisiaca s HPV typmi 6/11/16/18 a genitálne bradavice) počas 10,1 rokov (medián sledovania 8,7 rokov).

Účinnosť u žien, ktoré nemali skúsenosť s relevantnými typmi HPV očkovacej látky

Primárne analýzy účinnosti sa uskutočnili v populácii per-protokolovej účinnosti (PPE) (t.j. všetky 3 očkovania v priebehu 1 roka od zaradenia do štúdie, žiadne závažné odchýlky od protokolu a bez skúsenosti s relevantnými typmi HPV pred 1. dávkou a až do 1 mesiaca po 3. dávke (7. mesiac)). Účinnosť sa začala merať po kontrole v 7. mesiaci. Celkovo 67 % osôb nemalo pri zaradení do štúdie skúsenosť so žiadnym zo 4 typov HPV (PCR negatívne a séronegatívne).

Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti kombinovanej incidencii perzistentnej infekcie, genitálnych bradavíc, vulválnych a vaginálnych lézií, CIN akéhokoľvek stupňa, AIS a cervikálnych karcinómov súvisiacich s HPV 6, 11, 16 alebo 18 bola 88,7 % (95 % IS: 78,1; 94,8).

Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti kombinovanej incidencii perzistentnej infekcie, genitálnych bradavíc, vulválnych a vaginálnych lézií, CIN akéhokoľvek stupňa, AIS a cervikálnych karcinómov súvisiacich s HPV 16 alebo 18 bola 84,7 % (95 % IS: 67,5; 93,7).

Účinnosť u žien s predchádzajúcou infekciou alebo ochorením a bez predchádzajúcej infekcie alebo ochorenia v dôsledku HPV 6,11, 16 alebo 18

Populácia celého analyzovaného súboru (tiež známa ako populácia podľa liečebného zámeru, ITT populácia) zahŕňala ženy bez ohľadu na východiskový stav HPV v deň 1, ktoré dostali aspoň jedno očkovanie a u ktorých sa sledovanie prípadov začalo v deň 1. Táto populácia sa z hľadiska prevalencie HPV infekcie alebo ochorenia pri zaradení do štúdie približuje bežnej populácii žien.

Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti kombinovanej incidencii perzistentnej infekcie, genitálnych bradavíc, vulválnych a vaginálnych lézií, CIN akéhokoľvek stupňa, AIS a cervikálnych karcinómov súvisiacich s HPV 6, 11, 16 alebo 18 bola 47,2 % (95 % IS: 33,5; 58,2).

Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti kombinovanej incidencii perzistentnej infekcie, genitálnych bradavíc, vulválnych a vaginálnych lézií, CIN akéhokoľvek stupňa, AIS a cervikálnych karcinómov súvisiacich s HPV 16 alebo 18 bola 41,6 % (95 % IS: 24,3; 55,2).

Účinnosť u žien (16 až 45 rokov) s dôkazom predchádzajúcej infekcie vakcínovým typom HPV (séropozitívne), ktorá už nebola zistiteľná na začiatku očkovania (PCR negatívne)

V post hoc analýzách osôb (ktoré dostali aspoň jedno očkovanie) s dôkazom predchádzajúcej infekcie vakcínovým typom HPV (séropozitívni), už nezistiteľnej (PCR negatívni) na začiatku očkovania, bola účinnosť očkovacej látky Gardasil na prevenciu ochorení spôsobených opätovným výskytom toho istého typu HPV u žien vo veku 16 až 26 rokov 100 % (95 % IS: 62,8; 100,0; 0 prípadov oproti 12 prípadom [n = 2 572 zo združených štúdií u mladých žien]) proti CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 a genitálnym bradaviciam súvisiacimi s HPV 6, 11, 16 a 18. Účinnosť proti perzistentnej infekcii súvisiacej s HPV 16 a 18 u žien vo veku 16 až 45 rokov bola 68,2 % (95 % IS: 17,9; 89,5; 6 prípadov oproti 20 prípadom [n = 832 z kombinácie štúdií u mladých a dospelých žien]).

Účinnosť u mužov vo veku 16 až 26 rokov

Účinnosť sa hodnotila proti bradaviciam vonkajšieho genitálu, intraepiteliálnej neoplázii penisu/perinea/okolía análneho otvoru (PIN) 1/2/3 stupňa a perzistentnej infekcii súvisiacich s HPV 6, 11, 16, 18.

Účinnosť očkovacej látky Gardasil u mužov vo veku 16 až 26 rokov sa hodnotila v 1 placebom kontrolovanej, dvojito zaslepanej, randomizovanej klinickej štúdií III. fázy (Protokol 020) zahŕňajúcej celkovo 4 055 mužov, ktorí boli zapojení a očkovaní bez predchádzajúceho skríningu na prítomnosť infekcie HPV. Priemerná dĺžka trvania sledovania bola 2,9 rokov.

V podskupine Protokolu 020, u 598 mužov (Gardasil= 299; placebo = 299), ktorí uviedli, že mali pohlavný styk s mužom (MSM), sa hodnotila účinnosť proti análnej intraepiteliálnej neoplázii (AIN 1/2/3 stupňa) a análnemu karcinómu a intraanálnej perzistujúcej infekcii.

V populácii MSM je vyššie riziko análnej infekcie HPV v porovnaní s bežnou populáciou; očakáva sa, že absolútny prínos očkovania v zmysle prevencie análneho karcinómu v bežnej populácii bude veľmi nízky.

Infekcia HIV bola kritériom pre vyradenie (pozri časť 4.4).

Účinnosť u mužov, ktorí nemali skúsenosť s relevantnými typmi HPV očkovacej látky

Primárne analýzy účinnosti s ohľadom na vakcínové typy HPV (HPV 6, 11, 16, 18) sa uskutočnili v populácii per-protokolovej účinnosti (PPE) (t.j. všetky 3 očkovania v priebehu 1 roka od zaradenia

do štúdie, žiadne závažné odchýlky od protokolu a bez skúsenosti s relevantnými typmi HPV pred 1. dávkou a až do 1 mesiaca po 3. dávke (7. mesiac). Účinnosť sa začala merať po kontrole v 7. mesiaci. Celkovo 83 % mužov (87 % heterosexuálnych osôb a 61 % osôb MSM) nemalo pri zaradení do štúdie skúsenosť so žiadnym zo 4 typov HPV (PCR negatívne a séronegatívne).

V klinických skúšaní sa ako náhradný ukazovateľ análneho karcinómu použila análna intraepiteliálna neoplázia (AIN) 2/3 stupňa (dysplázia stredne vysokého až vysokého stupňa).

Výsledky účinnosti pre relevantné cieľové ukazovatele analyzované na konci štúdie (priemerná dĺžka trvania sledovania 2,4 rokov) v per-protokolovej populácii sú uvedené v tabuľke 5. Účinnosť proti PIN 1/2/3 stupňa sa nepreukázala.

Tabuľka 5. Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti léziám vonkajšieho genitálu v PPE* populácii mužov vo veku 16-26 rokov

Cieľový ukazovateľ	Gardasil		Placebo		% účinnosti (95 % IS)
	N	Počet prípadov	N	Počet prípadov	
Lézie vonkajšieho genitálu súvisiace s HPV 6/11/16/18					
Lézie vonkajšieho genitálu	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitálne bradavice	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Osoby v PPE populácii dostali všetky 3 očkovania počas 1 roka po zaradení, nevyskytli sa u nich veľké odchýlky od protokolu a nemali skúsenosť s relevantným typom (relevantnými typmi) HPV pred 1. dávkou a počas 1 mesiaca po 3. dávke (7. mesiac).

V analýze análnych lézií v populácii MSM na konci štúdie (priemerná dĺžka trvania sledovania bola 2,15 rokov) bol preventívny účinok proti AIN 2/3 súvisiacej s HPV 6, 11, 16, 18 74,9 % (95 % IS: 8,8, 95,4; 3/194 oproti 13/208) a proti AIN 2/3 súvisiacej s HPV 16 alebo 18 86,6 % (95 % IS: 0,0, 99,7; 1/194 oproti 8/208).

Dĺžka trvania ochrany proti análnemu karcinómu nie je v súčasnosti známa. V dlhodobej rozšírenej štúdií Protokolu 020 sa sledovalo 917 mužov, ktorí boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil v základnej štúdií vo veku 16-26 rokov. V PPE populácii sa nepozorovali žiadne prípady genitálnych bradavíc súvisiacich s HPV typmi 6/11, lézie vonkajšieho genitálu súvisiace s HPV 6/11/16/18 alebo AIN vysokého stupňa súvisiace s HPV typmi 6/11/16/18 u MSM počas 11,5 rokov (medián sledovania 9,5 rokov).

Účinnosť u mužov s predchádzajúcou infekciou alebo ochorením alebo bez predchádzajúcej infekcie alebo ochorenia v dôsledku HPV 6,11, 16 alebo 18

Populácia celého analyzovaného súboru zahŕňala mužov bez ohľadu na východiskový stav HPV v deň 1, ktorí dostali aspoň jedno očkovanie a u ktorých sa sledovanie prípadov začalo v deň 1. Táto populácia sa z hľadiska prevalencie HPV infekcie alebo ochorenia pri zaradení do štúdie približuje bežnej populácii mužov.

Účinnosť očkovacej látky Gardasil proti bradaviciam vonkajšieho genitálu súvisiacich s HPV 6, 11, 16, 18 bola 68,1 % (95 % IS: 48,8; 79,3).

V podštúdií MSM bola účinnosť očkovacej látky Gardasil proti AIN 2/3 súvisiacej s HPV 6, 11, 16, 18 54,2 % (95 % IS: -18,0; 75,3; 18/275 oproti 39/276) a proti AIN 2/3 súvisiacej s HPV 16 alebo 18 57,5 % (95 % IS: -1,8; 83,9; 8/275 oproti 19/276 prípadov).

Ochrana proti celkovej záťaži HPV ochorením u mužov vo veku 16 až 26 rokov

Vplyv očkovacej látky Gardasil na celkové riziko lézií vonkajšieho genitálu (EGL) sa hodnotil po prvej dávke u 2 545 osôb zaradených do skúšania účinnosti III. fázy (Protokol 020). Medzi mužmi,

ktorí nemali skúsenosť so 14 bežnými typmi HPV, znížilo podanie očkovacej látky Gardasil výskyt lézií vonkajšieho genitálu spôsobených vakcínovými alebo nevakcínovými typmi HPV o 81,5 % (95 % IS: 58,0; 93,0). V populácii celkového analyzovaného súboru (FAS) bol prínos očkovacej látky s ohľadom na celkový výskyt EGL nižší, s 59,3 % znížením (95 % IS: 40,0; 72,9), keďže očkovacia látka Gardasil nemá vplyv na priebeh infekcií alebo ochorenie, ktoré sa vyskytujú na začiatku očkovania.

Vplyv na biopsiu a procedúry definitívnej liečby

Vplyv očkovacej látky Gardasil na miery biopsie a liečbu EGL bez ohľadu na kauzálne typy HPV sa hodnotil u 2 545 osôb zaradených v Protokole 020. V populácii, ktorá nemala skúsenosť s HPV (bez skúsenosti so 14 bežnými typmi HPV), Gardasil znížil na konci štúdie podiel mužov, ktorí podstúpili biopsiu, o 54,2 % (95 % IS: 28,3; 71,4) a ktorí boli liečení, o 47,7 % (95 % IS: 18,4; 67,1). Zodpovedajúce zníženie vo FAS populácii bolo 45,7 % (95 % IS: 29,0; 58,7) a 38,1 % (95 % IS: 19,4; 52,6).

Imunogenita

Testy na meranie imunitnej odpovede

Pre očkovacie látky proti HPV sa nestanovila žiadna minimálna hladina protilátok súvisiaca s ochranou.

Imunogenita očkovacej látky Gardasil sa hodnotila u 20 132 (Gardasil n = 10 723, placebo n = 9 409) dievčat a žien vo veku 9 až 26 rokov, 5 417 (Gardasil n = 3 109, placebo n = 2 308) chlapcov a mužov vo veku 9 až 26 rokov a 3 819 žien vo veku 24 až 45 rokov (Gardasil n = 1 911, placebo n = 1 908).

Na hodnotenie imunogenity každého vakcínového typu sa použili typovo špecifické imunometódy, kompetitívna imunometóda založená na Luminex-e (cLIA), s typovo špecifickými štandardami. Táto metóda stanovuje protilátky proti jednotlivému neutralizačnému epitopu pre každý samostatný typ HPV.

Imunitné odpovede na Gardasil 1 mesiac po 3. dávke

V klinických štúdiách u žien vo veku 16 až 26 rokov sa do 1 mesiaca po 3. dávke stalo 99,8 % osôb, ktoré dostali Gardasil, séropozitívnymi proti HPV 6, 99,8 % proti HPV 11, 99,8 % proti HPV 16 a 99,5 % proti HPV 18. V klinickej štúdiu u žien vo veku 24 až 45 rokov sa do 1 mesiaca po 3. dávke stalo 98,4 % osôb, ktoré dostali Gardasil, séropozitívnymi proti HPV 6, 98,1 % proti HPV 11, 98,8 % proti HPV 16 a 97,4 % proti HPV 18. V klinickej štúdiu u mužov vo veku 16 až 26 rokov sa do 1 mesiaca po 3. dávke stalo 98,9 % osôb, ktoré dostali Gardasil, séropozitívnymi proti HPV 6, 99,2 % proti HPV 11, 98,8 % proti HPV 16 a 97,4 % proti HPV 18. Gardasil indukoval vysoký geometrický priemer titrov (GMT) proti HPV 1 mesiac po 3. dávke vo všetkých skúmaných vekových skupinách.

Podľa očakávania sa u žien vo veku 24 až 45 rokov (Protokol 019) pozorovali nižšie titry protilátok, ako sa pozorovali u žien vo veku 16 až 26 rokov.

Hladiny protilátok proti HPV boli u osôb s placebom, ktoré sa zbavili HPV infekcie (séropozitívni a PCR negatívni), podstatne nižšie ako tie, ktoré indukovala očkovacia látka. Navyše, hladiny protilátok proti HPV (GMT) zostali u očkovaných osôb počas dlhodobého sledovania štúdií III. fázy na úrovni alebo nad úrovňou sérologického limitu (pozri nižšie pod *Perzistencia imunitnej odpovede očkovacej látky Gardasil*).

Prepojenie účinnosti očkovacej látky Gardasil zo žien na dievčatá

Klinická štúdia (Protokol 016) porovnávala imunogenitu očkovacej látky Gardasil u dievčat vo veku 10 až 15 rokov s imunogenitou u 16- až 23-ročných žien. V skupine s očkovacou látkou sa 99,1 až 100 % stalo séropozitívnymi na všetky vakcínové sérotypy do 1 mesiaca po 3. dávke.

Tabuľka 6 porovnáva GMT proti HPV 6, 11, 16 a 18 1 mesiac po 3. dávke u dievčat vo veku 9 až 15 rokov s hodnotami u žien vo veku 16 až 26 rokov.

Tabuľka 6: Prepojenie imunogenity medzi dievčatami vo veku 9 až 15 rokov a ženami vo veku 16 až 26 rokov (per-protokolová populácia) na základe titrov stanovených cLIA

	dievčatá vo veku 9 až 15 rokov (Protokoly 016 a 018)		ženy vo veku 16 až 26 rokov (Protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95 % IS)	n	GMT (95 % IS)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2 631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1 303 (1 223, 1 388)	2 655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4 909 (4 548, 5 300)	2 570	2 294 (2 185, 2 408)
HPV 18	920	1 040 (965, 1 120)	2 796	462 (444, 480)

GMT – geometrický priemer titrov v mMU/ml (mMU = mili-Merck jednotky)

Odpovede proti HPV v mesiaci 7 neboli u dievčat vo veku 9 až 15 rokov nižšie ako odpovede proti HPV u žien vo veku 16 až 26 rokov, pre ktoré sa preukázala účinnosť v štúdiách III. fázy. Imunogenita súvisela s vekom a hladiny protilátok proti HPV v mesiaci 7 boli signifikantne vyššie u mladších osôb pod 12 rokov veku ako u osôb nad týmto vekom.

Na základe tohto prepojenia imunogenity sa odvodzuje účinnosť očkovacej látky Gardasil u dievčat vo veku 9 až 15 rokov.

V dlhodobej rozšírenej štúdií Protokolu 018 sa sledovalo 369 dievčat, ktoré boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil v základnej štúdií vo veku 9-15 rokov. V PPE populácii sa nepozorovali žiadne prípady ochorenia HPV (CIN akéhokoľvek stupňa súvisiaca s HPV typmi 6/11/16/18 a genitálne bradavice) počas 10,7 rokov (medián sledovania 10,0 rokov).

Prepojenie účinnosti očkovacej látky Gardasil z mužov na chlapcov

Tri klinické štúdie (Protokoly 016, 018 a 020) sa použili na porovnanie imunogenity očkovacej látky Gardasil u chlapcov vo veku 9 až 15 rokov s imunogenitou u 16- až 26-ročných mužov. V skupine s očkovacou látkou sa 97,4 až 99,9 % stalo séropozitívnych na všetky vakcínové sérotypy do 1 mesiaca po 3. dávke.

Tabuľka 7 porovnáva GMT proti HPV 6, 11, 16 a 18 1 mesiac po 3. dávke u chlapcov vo veku 9 až 15 rokov s hodnotami u mužov vo veku 16 až 26 rokov.

Tabuľka 7: Prepojenie imunogenity medzi chlapcami vo veku 9 až 15 rokov a mužmi vo veku 16 až 26 rokov (per-protokolová populácia) na základe titrov stanovených cLIA

	chlapci vo veku 9 až 15 rokov		muži vo veku 16 až 26 rokov	
	n	GMT (95 % IS)	n	GMT (95 % IS)
HPV 6	884	1 038 (964, 1117)	1 093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1 387 (1 299, 1 481)	1 093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6 057 (5 601, 6 549)	1 136	2 403 (2 243, 2 575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1 093	403 (375, 433)

GMT – geometrický priemer titrov v mMU/ml (mMU = mili-Merck jednotky)

Odpovede proti HPV v mesiaci 7 neboli u chlapcov vo veku 9 až 15 rokov nižšie ako odpovede proti HPV u mužov vo veku 16 až 26 rokov, pre ktoré sa preukázala účinnosť v štúdiách III. fázy. Imunogenita súvisela s vekom a hladiny protilátok proti HPV v mesiaci 7 boli signifikantne vyššie u mladších osôb.

Na základe tohto prepojenia imunogenity sa odvodzuje účinnosť očkovacej látky Gardasil u chlapcov vo veku 9 až 15 rokov.

V dlhodobej rozšírenej štúdií Protokolu 018 sa sledovalo 326 chlapcov, ktorí boli v čase očkovania očkovacou látkou Gardasil v základnej štúdií vo veku 9-15 rokov. V PPE populácii sa nepozorovali žiadne prípady ochorenia HPV (lézie vonkajšieho genitálu súvisiace s HPV 6/11/16/18) počas 10,6 rokov (medián sledovania 9,9 rokov).

Perzistencia imunitnej odpovede očkovacej látky Gardasil

V podskupine osôb zaradených do štúdií III. fázy sa dlhodobo sledovala bezpečnosť, imunogenita a účinnosť. Na stanovenie perzistencie imunitnej odpovede sa okrem metódy cLIA použila aj imunometóda IgG LIA (Total IgG Luminex Immunoassay).

Vo všetkých populáciách (ženy vo veku 9-45 rokov, muži vo veku 9-26 rokov) boli maximálne hodnoty GMT cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 pozorované v 7. mesiaci. Potom už GMT počas mesiacov 24 až 48 klesal a následne sa celkovo stabilizoval. Pretrvávanie imunity po 3-dávkovej schéme sa pozorovalo až do 14 rokov po očkovaní.

Dievčatá a chlapci očkovaní očkovacou látkou Gardasil vo veku 9-15 rokov v Protokole 018 základnej štúdií sa sledovali v rozšírenej štúdií. V závislosti od typu HPV bolo 10 rokov po očkovaní 60-96 % osôb séropozitívnych metódou cLIA a 78-98 % osôb séropozitívnych metódou IgG LIA (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Dlhodobé údaje imunogenity (per-protokolová populácia) založené na percente séropozitívnych osôb merané cLIA a IgG LIA (Protokol 018) v 10.roku, u dievčat a chlapcov vo veku 9-15 rokov

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

Ženy očkované očkovacou látkou Gardasil vo veku 16-23 rokov v Protokole 015 základnej štúdií sa sledovali v rozšírenej štúdií. Štrnásť rokov po očkovaní bolo metódou cLIA anti-HPV 6 séropozitívnych 91 % osôb, anti-HPV 11 91 % osôb, anti-HPV 16 98 % osôb a anti-HPV 18 52 % osôb a metódou IgG LIA bolo anti-HPV 6 séropozitívnych 98 % osôb, anti-HPV 11 98 % osôb, anti-HPV 16 100 % osôb a anti-HPV 18 94 % osôb.

Ženy očkované očkovacou látkou Gardasil vo veku 24-45 rokov v Protokole 019 základnej štúdií sa sledovali v rozšírenej štúdií. Desať rokov po očkovaní bolo metódou cLIA anti-HPV 6 séropozitívnych 79 % osôb, anti-HPV 11 85 % osôb, anti-HPV 16 94 % osôb a anti-HPV 18 36 % osôb a metódou IgG LIA bolo anti-HPV 6 séropozitívnych 86 % osôb, anti-HPV 11 79 % osôb, anti-HPV 16 100 % osôb a anti-HPV 18 83 % osôb.

Muži očkovaní očkovacou látkou Gardasil vo veku 16-26 rokov v Protokole 020 základnej štúdií sa sledovali v rozšírenej štúdií. Desať rokov po očkovaní bolo metódou cLIA anti-HPV 6 séropozitívnych 79 % osôb, anti-HPV 11 80 % osôb, anti-HPV 16 95 % osôb a anti-HPV 18 40 % osôb a metódou IgG LIA bolo anti-HPV 6 séropozitívnych 92 % osôb, anti-HPV 11 92 % osôb, anti-HPV 16 100 % osôb a anti-HPV 18 92 % osôb.

V týchto štúdiách boli osoby, ktoré boli metódou cLIA séronegatívne na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18, stále chránené pred klinickým ochorením po sledovaní 14 rokov u žien vo veku 16-23 rokov, 10 rokov u žien vo veku 24-45 rokov a 10 rokov u mužov vo veku 16-26 rokov.

Dôkaz anamnestickéj (imunitná pamäť) odpovede

Dôkaz anamnestickéj odpovede sa pozoroval u očkovaných žien, ktoré boli séropozitívne na daný typ (typy) HPV pred očkovaním. Navyše, v podskupine očkovaných žien, ktoré dostali provokačnú dávku očkovacej látky Gardasil 5 rokov po začatí očkovania, sa prejavila rýchla a silná anamnestická odpoveď, ktorá prekročila GMT proti HPV pozorovaný 1 mesiac po 3. dávke.

Osoby infikované HIV

Výskumná štúdia dokumentujúca bezpečnosť a imunogenitu očkovacej látky Gardasil sa vykonala u 126 osôb infikovaných HIV vo veku od 7 do 12 rokov (z ktorých 96 dostalo Gardasil). U viac ako deväťdesiatšesť percent osôb došlo k sérokonverzii na všetky štyri antigény. GMT boli o niečo nižšie ako GMT hlásené v iných štúdiách u osôb v tom istom veku, ktoré neboli infikované HIV. Klinický význam nižšej odpovede nie je známy. Bezpečnostný profil bol podobný profilu u osôb v iných štúdiách, ktoré neboli infikované HIV. Očkovanie nemalo vplyv na % CD4 ani RNA HIV v plazme.

Imunitné odpovede na očkovaciu látku Gardasil pri použití 2-dávkovej očkovacej schémy u osôb vo veku od 9 do 13 rokov

Klinické skúšanie ukázalo, že u dievčat, ktoré dostali 2 dávky očkovacej látky proti HPV v rozmedzí 6 mesiacov, boli protilátkové odpovede na 4 typy HPV jeden mesiac po poslednej dávke non-inferiórne voči tým u mladých žien, ktoré dostali počas 6 mesiacov 3 dávky očkovacej látky.

V 7. mesiaci v per-protokolovej populácii bola imunitná odpoveď u dievčat vo veku od 9 do 13 rokov (n = 241), ktoré dostali 2 dávky očkovacej látky Gardasil (v 0., 6. mesiaci), non-inferiórna a bola numericky vyššia ako imunitná odpoveď u žien vo veku od 16 do 26 rokov (n = 246), ktoré dostali 3 dávky očkovacej látky Gardasil (v 0., 2., 6. mesiaci).

V 36. mesiaci sledovania zostal GMT u dievčat (2 dávky, n = 86) v porovnaní s GMT u žien (3 dávky, n = 86) non-inferiórny pre všetky 4 typy HPV.

V tej istej štúdií, u dievčat vo veku od 9 do 13 rokov bola imunitná odpoveď po 2-dávkovej očkovacej schéme numericky nižšia ako po 3-dávkovej očkovacej schéme (n = 248 v 7. mesiaci; n = 82 v 36. mesiaci). Klinický význam týchto zistení nie je známy.

V 120. mesiaci sledovania sa u dievčat (2 dávky, n = 35; 3 dávky, n = 38) a žien (3 dávky, n = 30) uskutočnili analýzy post hoc. Pomery GMT (dievčatá, ktoré dostali 2 dávky/ženy, ktoré dostali 3 dávky) boli v rozmedzí od 0,99 do 2,02 pre všetky 4 typy HPV. Pomery GMT (dievčatá, ktoré dostali 2 dávky/dievčatá, ktoré dostali 3 dávky) boli v rozmedzí od 0,72 do 1,21 pre všetky 4 typy HPV. Spodná hranica 95 % IS všetkých pomerov GMT zostala počas 120. mesiaca > 0,5 (s výnimkou pre typ HPV 18 u dievčat, ktoré dostali 2 dávky/dievčat, ktoré dostali 3 dávky).

Na základe metódy cLIA boli miery séropozitivity pre typy HPV 6, 11 a 16 u dievčat a žien > 95 % a miery séropozitivity pre typ HPV 18 boli > 80 % u dievčat, ktoré dostali 2 dávky, > 90 % u dievčat, ktoré dostali 3 dávky a > 60 % u žien, ktoré dostali 3 dávky.

Prevenia juvenilnej rekurentnej respiračnej papilomatózy (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, JoRRP) očkovaním dievčat a žien vo fertílno m veku

JoRRP je spôsobená infekciou horných dýchacích ciest predovšetkým typmi HPV 6 a 11 získanými vertikálnym prenosom (z matky na dieťa) počas pôrodu. Observačné štúdie v Spojených štátoch a Austrálii preukázali, že zavedenie očkovacej látky Gardasil od roku 2006 viedlo k zníženiu výskytu JoRRP v populácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neaplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po jednej dávke a po opakovanom podávaní a štúdie miestnej tolerancie neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Gardasil indukoval špecifické protilátkové odpovede proti HPV typom 6, 11, 16, a 18 u gravidných potkanov po jednej alebo po opakovaných intramuskulárnych injekciách. Protilátky proti všetkým štyrom typom HPV sa preniesli na potomstvo počas gravidity a prípadne počas laktácie. V súvislosti s liečbou sa nevyskytli žiadne účinky na vývojové znaky, správanie, schopnosť reprodukcie alebo fertilitu potomstva.

Očkovacia látka Gardasil podaná v plnej ľudskej dávke (120 µg celkového proteínu) samcom potkana nemala žiadne účinky na reprodukčný výkon vrátane fertility, počtu spermíí a pohyblivosť spermíí a neobjavili sa žiadne výrazné alebo histomorfologické zmeny na semenníkoch a žiadne účinky na hmotnosť semenníkov súvisiace s očkovacou látkou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
histidín
polysorbát 80 (E433)
bórax (E285)
voda na injekcie

Adjuvans, pozri časť 2.

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Gardasil injekčná suspenzia:

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Gardasil sa má podať čo najskôr po vybratí z chladničky.

Údaje zo štúdií stability ukazujú, že zložky očkovacej látky sú stabilné počas 96 hodín, keď sa očkovacia látka uchováva pri teplote od 8 °C do 40 °C. Po uplynutí tohto času sa má Gardasil použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje sú určené na usmernenie zdravotníckych pracovníkov len pre prípad dočasnej teplotnej odchýlky.

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke:

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Gardasil sa má podať čo najskôr po vybratí z chladničky.

Údaje zo štúdií stability ukazujú, že zložky očkovacej látky sú stabilné počas 96 hodín, keď sa očkovacia látka uchováva pri teplote od 8 °C do 40 °C. Po uplynutí tohto času sa má Gardasil použiť alebo zlikvidovať. Tieto údaje sú určené na usmernenie zdravotníckych pracovníkov len pre prípad dočasnej teplotnej odchýlky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Gardasil injekčná suspenzia:

0,5 ml suspenzie v injekčnej liekovke (sklo) so zátkou (chlórbutylový elastomér obalený FluroTec-om alebo teflónom) a plastovým odklápacím (flip off) viečkom (lemovaným hliníkovým prúžkom) vo veľkosti balenia po 1, 10 alebo 20.

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke:

0,5 ml suspenzie v naplnenej injekčnej striekačke (sklo) s piestovou zátkou (brómbutylový elastomér obalený silikónovaným FluroTec-om alebo neobalený chlórbutylový elastomér) a vrchným viečkom (brómbutyl) bez ihly alebo s jednou alebo dvoma ihlami – veľkosť balenia po 1, 10 alebo 20.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Gardasil injekčná suspenzia:

- Pred pretrepaním môže Gardasil vyzerat' ako číra kvapalina s bielou zrazeninou.
- Pred použitím dobre pretrepte, aby sa vytvorila suspenzia. Po dôkladnom pretrepaní je to biela zakalená kvapalina.
- Pred podaním suspenziu vizuálne skontrolujte na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice a/alebo je zmenená jej farba, vyrad'te ju.
- Natiahnite 0,5 ml dávku očkovacej látky z jednodávkovej injekčnej liekovky pomocou sterilnej ihly a injekčnej striekačky.
- Ihneď podajte intramuskulárnu (i.m.) injekciu, uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna.
- Očkovacia látka sa má použiť tak, ako je dodávaná. Má sa použiť celá odporúčaná dávka očkovacej látky.

Nepoužitá očkovacia látka alebo odpad vzniknutý z očkovacej látky sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke:

- Pred pretrepaním môže Gardasil vyzerat' ako číra kvapalina s bielou zrazeninou.
- Pred použitím naplnenú injekčnú striekačku dobre pretrepte, aby sa vytvorila suspenzia. Po dôkladnom pretrepaní je to biela zakalená kvapalina.
- Pred podaním suspenziu vizuálne skontrolujte na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice a/alebo je zmenená jej farba, vyrad'te ju.
- V balení sa nachádzajú dve ihly rôznej dĺžky, vyberte podľa veľkosti a hmotnosti pacienta vhodnú ihlu tak, aby sa zabezpečilo intramuskulárne (i.m.) podanie.
- Nasad'te ihlu otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je ihla pevne pripevnená na

- injekčnej striekačke. Podajte celú dávku podľa štandardného protokolu.
- Ihneď podajte intramuskulárnu (i.m.) injekciu, uprednostňovaným miestom podania je deltoidná oblasť ramena alebo horná anterolaterálna oblasť stehna.
 - Očkovacia látka sa má použiť tak, ako je dodávaná. Má sa použiť celá odporúčaná dávka očkovacej látky.

Nepoužitá očkovacia látka alebo odpad vzniknutý z očkovacej látky sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Gardasil injekčná suspenzia:

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

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke:

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júla 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologických liečiv

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

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

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

- **Oficiálne uvoľnenie šarže**

Podľa článku 114 smernice 2001/83/ES vykoná oficiálne uvoľnenie šarže štátne laboratórium alebo laboratórium určené na tento účel.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT VONKAJŠIEHO OBALU**

Gardasil injekčná suspenzia – jednodávková injekčná liekovka, balenie po 1, 10, 20

1. NÁZOV LIEKU

Gardasil injekčná suspenzia
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:
L1 proteín HPV typ 6 20 µg
L1 proteín HPV typ 11 40 µg
L1 proteín HPV typ 16 40 µg
L1 proteín HPV typ 18 20 µg

adsorbovaný na amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 mg Al).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, histidín, polysorbát 80, bórax, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia.
1 jednodávková injekčná liekovka, 0,5 ml.
10 jednodávkových injekčných liekoviek, každá 0,5 ml.
20 jednodávkových injekčných liekoviek, každá 0,5 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne (i.m.) použitie.
Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/357/001 – balenie po 1
EU/1/06/357/002 – balenie po 10
EU/1/06/357/018 – balenie po 20

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
TEXT NA ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Gardasil injekčná suspenzia
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 dávka, 0,5 ml.

6. INÉ

MSD

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT VONKAJŠIEHO OBALU**

Gardasil injekčná suspenzia – naplnená injekčná striekačka bez ihly, balenie po 1, 10, 20

1. NÁZOV LIEKU

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:
L1 proteín HPV typ 6 20 µg
L1 proteín HPV typ 11 40 µg
L1 proteín HPV typ 16 40 µg
L1 proteín HPV typ 18 20 µg

adsorbovaný na amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 mg Al).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, histidín, polysorbát 80, bórax, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke.
1 dávka, 0,5 ml naplnená injekčná striekačka bez ihly.
10 jednotlivých dávok, 0,5 ml naplnené injekčné striekačky bez ihiel.
20 jednotlivých dávok, 0,5 ml naplnené injekčné striekačky bez ihiel.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne (i.m.) použitie.
Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/357/003 – balenie po 1

EU/1/06/357/004 – balenie po 10

EU/1/06/357/019 – balenie po 20

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT VONKAJŠIEHO OBALU**

Gardasil injekčná suspenzia – naplnená injekčná striekačka s 1 ihlou, balenie po 1, 10, 20

1. NÁZOV LIEKU

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

L1 proteín HPV typ 6	20 µg
L1 proteín HPV typ 11	40 µg
L1 proteín HPV typ 16	40 µg
L1 proteín HPV typ 18	20 µg

adsorbovaný na amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 mg Al).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, histidín, polysorbát 80, bórax, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke.

1 dávka, 0,5 ml naplnená injekčná striekačka s 1 ihlou.

10 jednotlivých dávok, 0,5 ml naplnené injekčné striekačky, každá s 1 ihlou.

20 jednotlivých dávok, 0,5 ml naplnené injekčné striekačky, každá s 1 ihlou.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne (i.m.) použitie.

Pred použitím dobre pretrepať.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/357/005 – balenie po 1

EU/1/06/357/006 – balenie po 10

EU/1/06/357/020 – balenie po 20

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
TEXT VONKAJŠIEHO OBALU**

Gardasil injekčná suspenzia – naplnená injekčná striekačka s 2 ihlami, balenie po 1, 10, 20

1. NÁZOV LIEKU

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke
Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:
L1 proteín HPV typ 6 20 µg
L1 proteín HPV typ 11 40 µg
L1 proteín HPV typ 16 40 µg
L1 proteín HPV typ 18 20 µg

adsorbovaný na amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 mg Al).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, histidín, polysorbát 80, bórax, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke.
1 dávka, 0,5 ml naplnená injekčná striekačka s 2 ihlami.
10 jednotlivých dávok, 0,5 ml naplnené injekčné striekačky, každá s 2 ihlami.
20 jednotlivých dávok, 0,5 ml naplnené injekčné striekačky, každá s 2 ihlami.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne (i.m.) použitie.
Pred použitím dobre pretrepať.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/06/357/007 – balenie po 1

EU/1/06/357/008 – balenie po 10

EU/1/06/357/021 – balenie po 20

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
Text na štítku naplnenej injekčnej striekačky

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Gardasil injekčná suspenzia
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 dávka, 0,5 ml.

6. INÉ

MSD

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA
(INJEKČNÁ LIEKOVKA)**

Písomná informácia pre používateľa

Gardasil injekčná suspenzia

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako budete vy alebo vaše dieťa očkovaný, pretože obsahuje pre vás alebo vaše dieťa dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Gardasil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Gardasil
3. Ako sa Gardasil podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gardasil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Gardasil a na čo sa používa

Gardasil je očkovacia látka. Očkovanie očkovacou látkou Gardasil je určené na ochranu pred ochoreniami spôsobenými ľudským papilomavírusom (HPV) typmi 6, 11, 16 a 18.

Tieto ochorenia zahŕňajú prekancerózne poruchy ženských pohlavných orgánov (krčka maternice, vulvy a vagíny); prekancerózne poruchy konečníka a genitálne bradavice u chlapcov a mužov a u dievčat a žien; karcinóm krčka maternice a karcinóm konečníka. Typy 16 a 18 HPV sú zodpovedné za približne 70 % prípadov karcinómov krčka maternice, 75-80 % prípadov karcinómov konečníka; 70 % prekanceróznych porúch vulvy a vagíny súvisiacich s HPV; 80 % prekanceróznych porúch konečníka súvisiacich s HPV. Typy 6 a 11 HPV sú zodpovedné za približne 90 % prípadov genitálnych bradavíc.

Gardasil je určený na to, aby zabránil vzniku týchto ochorení. Očkovacia látka sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV. Gardasil nemá žiadny účinok u osôb, ktoré už majú pretrvávajúcu infekciu alebo ochorenie súvisiace s ktorýmkoľvek typom HPV v očkovacej látke. Osoby, ktoré už sú infikované (nakazené) jedným alebo viacerými vakcínovými typmi HPV, však môže Gardasil stále chrániť pred ochoreniami súvisiacimi s inými typmi HPV obsiahnutými v očkovacej látke.

Gardasil nemôže spôsobiť ochorenia, proti ktorým chráni.

Gardasil tvorí typovo špecifické protilátky a v klinických skúšaní sa preukázalo, že zabraňuje ochoreniam súvisiacim s HPV 6, 11, 16 a 18 u žien vo veku 16 – 45 rokov a u mužov vo veku 16 – 26 rokov. Očkovacia látka taktiež tvorí typovo špecifické protilátky u detí a dospelých vo veku 9 – 15 rokov.

Gardasil sa má používať v súlade s oficiálnymi postupmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Gardasil

Nenechajte si podať Gardasil, ak:

- ste vy alebo vaše dieťa alergický (precitlivený) na ktorúkoľvek z liečiv alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek očkovacej látky Gardasil (uvedených pod „ďalšie zložky“ – pozri časť 6),

- ste vy alebo vaše dieťa mali alergickú reakciu potom, ako ste dostali dávku očkovacej látky Gardasil,
- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie s vysokou horúčkou. Mierna horúčka alebo infekcia horných dýchacích ciest (napríklad nádcha) sama o sebe však nie je dôvodom na odloženie očkovania.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru pred podaním očkovacej látky, ak vy alebo vaše dieťa

- máte poruchu krvácania (ochorenie, ktoré spôsobuje väčšie krvácanie, ako je zvyčajné), napríklad hemofíliu,
- máte oslabený imunitný systém, napríklad v dôsledku genetickej chyby, infekcie HIV alebo liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém.

Po podaní akejkoľvek injekcie injekčnou ihlou sa môže (najmä u dospievajúcich) objaviť mdloba, niekedy sprevádzaná pádom. Preto ak ste pri predchádzajúcej injekcii mali mdlobu, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tak ako u iných očkovacích látok, Gardasil nemusí plne ochrániť 100 % tých, ktorí dostanú očkovaciu látku.

Gardasil neochráni pred každým typom ľudského papilomavírusu. Preto sa má pokračovať v používaní príslušných opatrení proti sexuálne prenosným chorobám.

Gardasil neochráni pred inými ochoreniami, ktoré nespôsobuje ľudský papilomavírus.

Očkovanie nie je náhradou bežného vyšetrenia krčka maternice. Pokračujte v dodržiavaní pokynov vášho lekára o cervikálnych steroch/Pap testoch a preventívnych a ochranných opatreniach.

Aké ďalšie dôležité informácie máte vedieť vy alebo vaše dieťa o očkovacej látke Gardasil

Na stanovenie trvania ochrany sa uskutočnili dlhodobejšie sledovacie štúdie. Potreba posilňovacej dávky nebola stanovená.

Iné lieky alebo očkovacie látky a Gardasil

Gardasil sa môže počas tej istej návštevy lekára podať s očkovacou látkou proti hepatitíde B alebo s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu (d), tetanu (T) a buď čiernemu kašľu [nebunková komponentná] (ap) a/alebo detskej obrne [inaktivovaná] (IPV) (očkovacie látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) do odlišných miest podania injekcie (do inej časti vášho tela, napríklad do druhej ruky alebo nohy).

Gardasil nemusí mať optimálny účinok, ak:

- sa používa s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém.

V klinických skúškaniach ústami užívaná alebo iná antikoncepcia (napr. tableta) neznížila ochranu získanú očkovacou látkou Gardasil.

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Gardasil môže byť podaný ženám, ktoré dojčia alebo plánujú dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevykonal sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Gardasil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Gardasil podáva

Gardasil sa podáva vo forme injekcie, ktorú vám podá lekár. Gardasil je určený pre dospievajúcich a dospelých vo veku od 9 rokov a starším.

Ak ste vo veku od 9 do 13 rokov vrátane

Gardasil sa môže podať podľa 2-dávkovej očkovacej schémy:

- Prvá injekcia: vo zvolenom termíne
- Druhá injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

Ak je druhá dávka očkovacej látky podaná skôr ako 6 mesiacov po prvej dávke, má sa vždy podať tretia dávka.

Alternatívne sa môže očkovacia látka Gardasil podať podľa 3-dávkovej očkovacej schémy:

- Prvá injekcia: vo zvolenom termíne
- Druhá injekcia: 2 mesiace po prvej injekcii
- Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Pre viac informácií sa poraďte so svojim lekárom.

Ak ste vo veku od 14 rokov

Gardasil sa má podať podľa 3-dávkovej očkovacej schémy:

- Prvá injekcia: vo zvolenom termíne
- Druhá injekcia: 2 mesiace po prvej injekcii
- Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Pre viac informácií sa poraďte so svojim lekárom.

Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku očkovacej látky Gardasil, dokončili očkovaciu schému s očkovacou látkou Gardasil.

Gardasil sa podáva formou injekcie cez kožu do svalu (uprednostňuje sa sval ramena alebo stehna).

Očkovacia látka sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani roztokmi.

Ak zabudnete jednu dávku očkovacej látky Gardasil

Ak vynecháte plánovanú injekciu, váš lekár rozhodne, kedy podať vynechanú dávku.

Je dôležité, aby ste sa v súvislosti s opätovnými návštevami kvôli následným dávkam riadili pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak zabudnete alebo nemôžete prísť k lekárovi v stanovenom termíne, poraďte sa so svojim lekárom. Ak vám ako prvú dávku podajú Gardasil, na dokončenie očkovacieho postupu sa má tiež použiť Gardasil a nie iná očkovacia látka proti HPV.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky očkovacie látky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po použití očkovacej látky Gardasil sa môžu pozorovať nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli v mieste podania injekcie, zahŕňajú: bolesť, opuch a sčervenanie. Pozorovala sa taktiež bolesť hlavy.

Časté (môžu postihovať viac ako 1 zo 100 pacientov) vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli v mieste podania injekcie, zahŕňajú: podliatinu, svrbenie, bolesť v končatine. Hlásila sa tiež horúčka a nutkanie na vracanie.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 pacientov): žihľavka (urtikária).

Veľmi zriedkavo (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 pacientov) sa hlásilo sťažené dýchanie (bronchospazmus).

Keď sa Gardasil podal s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu [nebunková komponentná] a detskej obrne [inaktivovaná] počas tej istej návštevy lekára, vyskytlo sa viac prípadov bolesti hlavy a opuchu v mieste podania injekcie.

Vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili po uvedení očkovacej látky na trh, zahŕňajú:

Hlásila sa mdloba, niekedy sprevádzaná trasom alebo stuhnutím. Hoci sú prípady mdloby menej časté, pacientov treba sledovať 15 minút potom, ako dostanú očkovaciu látku proti HPV.

Hlásili sa alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať sťažené dýchanie, sipot (bronchospazmus), žihľavku a vyrážku. Niektoré z týchto reakcií boli závažné.

Tak ako pri iných očkovacích látkach, vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili počas bežného používania, zahŕňajú: opuchnuté uzliny (krk, podpazušie alebo slabina); svalová slabosť, nezvyčajné pocity, brnenie v ramenách, nohách a hornej časti tela alebo zmätenosť (Guillainov-Barrého syndróm, akútna diseminovaná encefalomyelitída); závrat, vracanie, bolesť kĺbov, bolesť svalov, neobvyklá únava alebo slabosť, triaška, celkový pocit nepohody, krvácanie alebo podliatiny, ktoré sa tvoria ľahšie, ako je bežné a infekcia kože v mieste podania injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Gardasil

Túto očkovaciu látku uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte túto očkovaciu látku po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a vonkajšom obale (po EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Gardasil obsahuje

Liečivá sú: vysoko purifikovaný neinfekčný proteín pre každý typ (6, 11, 16 a 18) ľudského papilomavírusu.

1 dávka (0,5 ml) obsahuje približne:

L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 6	20 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 11	40 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 16	40 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 18	20 mikrogramov

¹ľudský papilomavírus = HPV

²L1 proteín vo forme častíc podobných vírusu produkovaný v bunkách kvasiniek (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmeň 1895)) technológiou rekombinantnej DNA

³adsorbovaný na adjuvans amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 miligramov Al)

Amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého je obsiahnutý v tejto očkovacej látke ako adjuvans. Adjuvanty sú látky obsiahnuté v určitých očkovacích látkach na urýchlenie, zlepšenie a/alebo predĺženie ochranných účinkov očkovacej látky.

Ďalšie zložky v suspenzii očkovacej látky sú:

chlorid sodný, histidín, polysorbát 80 (E433), bórax (E285) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Gardasil a obsah balenia

1 dávka očkovacej látky Gardasil obsahuje 0,5 ml injekčnej suspenzie.

Pred pretrepaním môže Gardasil vyzeráť ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. Po dôkladnom pretrepaní to je biela zakalená kvapalina.

Gardasil sa dodáva v baleniach po 1, 10 alebo 20 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,

тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Očkovacia látka sa má použiť tak, ako je dodávaná, zriedenie ani rekonštitúcia nie sú potrebné. Má sa použiť celá odporúčaná dávka očkovacej látky. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pred použitím dobre pretrepať. Dôkladné pretrepanie bezprostredne pred podaním je nutné, aby sa zabezpečila suspenzia očkovacej látky.

Parenterálne lieky je treba pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice alebo ak je zmenená jej farba, vyradíte ju.

**B PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA
(NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA)**

Písomná informácia pre používateľa

Gardasil injekčná suspenzia v naplnenej injekčnej striekačke

Očkovacia látka proti ľudskému papilomavírusu [typom 6, 11, 16, 18] (rekombinantná, adsorbovaná)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako budete vy alebo vaše dieťa očkovaný, pretože obsahuje pre vás alebo vaše dieťa dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Gardasil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Gardasil
3. Ako sa Gardasil podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gardasil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Gardasil a na čo sa používa

Gardasil je očkovacia látka. Očkovanie očkovacou látkou Gardasil je určené na ochranu pred ochoreniami spôsobenými ľudským papilomavírusom (HPV) typmi 6, 11, 16 a 18.

Tieto ochorenia zahŕňajú prekancerózne poruchy ženských pohlavných orgánov (krčka maternice, vulvy a vagíny); prekancerózne poruchy konečníka a genitálne bradavice u chlapcov a mužov a u dievčat a žien; karcinóm krčka maternice a karcinóm konečníka. Typy 16 a 18 HPV sú zodpovedné za približne 70 % prípadov karcinómov krčka maternice, 75-80 % prípadov karcinómov konečníka; 70 % prekanceróznych porúch vulvy a vagíny súvisiacich s HPV; 80 % prekanceróznych porúch konečníka súvisiacich s HPV. Typy 6 a 11 HPV sú zodpovedné za približne 90 % prípadov genitálnych bradavíc.

Gardasil je určený na to, aby zabránil vzniku týchto ochorení. Očkovacia látka sa nepoužíva na liečbu ochorení súvisiacich s HPV. Gardasil nemá žiadny účinok u osôb, ktoré už majú pretrvávajúcu infekciu alebo ochorenie súvisiace s ktorýmkoľvek typom HPV v očkovacej látke. Osoby, ktoré už sú infikované (nakazené) jedným alebo viacerými vakcínovými typmi HPV, však môže Gardasil stále chrániť pred ochoreniami súvisiacimi s inými typmi HPV obsiahnutými v očkovacej látke.

Gardasil nemôže spôsobiť ochorenia, proti ktorým chráni.

Gardasil tvorí typovo špecifické protilátky a v klinických skúšaní sa preukázalo, že zabraňuje ochoreniam súvisiacim s HPV 6, 11, 16 a 18 u žien vo veku 16 – 45 rokov a u mužov vo veku 16 – 26 rokov. Očkovacia látka taktiež tvorí typovo špecifické protilátky u detí a dospelých vo veku 9 – 15 rokov.

Gardasil sa má používať v súlade s oficiálnymi postupmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Gardasil

Nenechajte si podať Gardasil, ak:

- ste vy alebo vaše dieťa alergický (precitlivený) na ktorékoľvek z liečiv alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek očkovacej látky Gardasil (uvedených pod „ďalšie zložky“ – pozri časť 6),

- ste vy alebo vaše dieťa mali alergickú reakciu potom, ako ste dostali dávku očkovacej látky Gardasil,
- vy alebo vaše dieťa máte ochorenie s vysokou horúčkou. Mierna horúčka alebo infekcia horných dýchacích ciest (napríklad nádcha) sama o sebe však nie je dôvodom na odloženie očkovania.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru pred podaním očkovacej látky, ak vy alebo vaše dieťa

- máte poruchu krvácania (ochorenie, ktoré spôsobuje väčšie krvácanie, ako je zvyčajné), napríklad hemofíliu,
- máte oslabený imunitný systém, napríklad v dôsledku genetickej chyby, infekcie HIV alebo liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém.

Po podaní akejkoľvek injekcie injekčnou ihlou sa môže (najmä u dospievajúcich) objaviť mdloba, niekedy sprevádzaná pádom. Preto ak ste pri predchádzajúcej injekcii mali mdlobu, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tak ako u iných očkovacích látok, Gardasil nemusí plne ochrániť 100 % tých, ktorí dostanú očkovaciu látku.

Gardasil neochráni pred každým typom ľudského papilomavírusu. Preto sa má pokračovať v používaní príslušných opatrení proti sexuálne prenosným chorobám.

Gardasil neochráni pred inými ochoreniami, ktoré nespôsobuje ľudský papilomavírus.

Očkovanie nie je náhradou bežného vyšetrenia krčka maternice. Pokračujte v dodržiavaní pokynov vášho lekára o cervikálnych steroch/Pap testoch a preventívnych a ochranných opatreniach.

Aké ďalšie dôležité informácie máte vedieť vy alebo vaše dieťa o očkovacej látke Gardasil

Na stanovenie trvania ochrany sa uskutočnili dlhodobejšie sledovacie štúdie. Potreba posilňovacej dávky nebola stanovená.

Iné lieky alebo očkovacie látky a Gardasil

Gardasil sa môže počas tej istej návštevy lekára podať s očkovacou látkou proti hepatitíde B alebo s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu (d), tetanu (T) a buď čiernemu kašľu [nebunková komponentná] (ap) a/alebo detskej obrne [inaktivovaná] (IPV) (očkovacie látky dTap, dT-IPV, dTap-IPV) do odlišných miest podania injekcie (do inej časti vášho tela, napríklad do druhej ruky alebo nohy).

Gardasil nemusí mať optimálny účinok, ak:

- sa používa s liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém.

V klinických skúšaniach ústami užívaná alebo iná antikoncepcia (napr. tableta) neznížila ochranu získanú očkovacou látkou Gardasil.

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Gardasil môže byť podaný ženám, ktoré dojčia alebo plánujú dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Gardasil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Gardasil podáva

Gardasil sa podáva vo forme injekcie, ktorú vám podá lekár. Gardasil je určený pre dospievajúcich a dospelých vo veku od 9 rokov a starším.

Ak ste vo veku od 9 do 13 rokov vrátane

Gardasil sa môže podať podľa 2-dávkovej očkovacej schémy:

- Prvá injekcia: vo zvolenom termíne
- Druhá injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

Ak je druhá dávka očkovacej látky podaná skôr ako 6 mesiacov po prvej dávke, má sa vždy podať tretia dávka.

Alternatívne sa môže očkovacia látka Gardasil podať podľa 3-dávkovej očkovacej schémy:

- Prvá injekcia: vo zvolenom termíne
- Druhá injekcia: 2 mesiace po prvej injekcii
- Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Pre viac informácií sa poraďte so svojim lekárom.

Ak ste vo veku od 14 rokov

Gardasil sa má podať podľa 3-dávkovej očkovacej schémy:

- Prvá injekcia: vo zvolenom termíne
- Druhá injekcia: 2 mesiace po prvej injekcii
- Tretia injekcia: 6 mesiacov po prvej injekcii

Druhá dávka sa má podať najmenej jeden mesiac po prvej dávke a tretia dávka sa má podať najmenej 3 mesiace po druhej dávke. Všetky tri dávky sa majú podať v priebehu 1 roka. Pre viac informácií sa poraďte so svojim lekárom.

Odporúča sa, aby osoby, ktoré dostanú prvú dávku očkovacej látky Gardasil, dokončili očkovaciu schému s očkovacou látkou Gardasil.

Gardasil sa podáva formou injekcie cez kožu do svalu (uprednostňuje sa sval ramena alebo stehna).

Očkovacia látka sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke so žiadnymi inými očkovacími látkami ani roztokmi.

Ak zabudnete jednu dávku očkovacej látky Gardasil

Ak vynecháte plánovanú injekciu, váš lekár rozhodne, kedy podať vynechanú dávku.

Je dôležité, aby ste sa v súvislosti s opätovnými návštevami kvôli následným dávkam riadili pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak zabudnete alebo nemôžete prísť k lekárovi v stanovenom termíne, poraďte sa so svojim lekárom. Ak vám ako prvú dávku podajú Gardasil, na dokončenie očkovacieho postupu sa má tiež použiť Gardasil a nie iná očkovacia látka proti HPV.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky očkovacie látky, aj táto očkovacia látka môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Po použití očkovacej látky Gardasil sa môžu pozorovať nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 pacientov) vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli v mieste podania injekcie, zahŕňajú: bolesť, opuch a sčervenanie. Pozorovala sa taktiež bolesť hlavy.

Časté (môžu postihovať viac ako 1 zo 100 pacientov) vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytli v mieste podania injekcie, zahŕňajú: podliatinu, svrbenie, bolesť v končatine. Hlásila sa tiež horúčka a nutkanie na vracanie.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 pacientov): žihľavka (urtikária).

Veľmi zriedkavo (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 pacientov) sa hlásilo sťažené dýchanie (bronchospazmus).

Keď sa Gardasil podal s posilňovacou dávkou kombinovanej očkovacej látky proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu [nebunková komponentná] a detskej obrne [inaktivovaná] počas tej istej návštevy lekára, vyskytlo sa viac prípadov bolesti hlavy a opuchu v mieste podania injekcie.

Vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili po uvedení očkovacej látky na trh, zahŕňajú:

Hlásila sa mdloba, niekedy sprevádzaná trasom alebo stuhnutím. Hoci sú prípady mdloby menej časté, pacientov treba sledovať 15 minút potom, ako dostanú očkovaciu látku proti HPV.

Hlásili sa alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať sťažené dýchanie, sipot (bronchospazmus), žihľavku a vyrážku. Niektoré z týchto reakcií boli závažné.

Tak ako pri iných očkovacích látkach, vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili počas bežného používania, zahŕňajú: opuchnuté uzliny (krk, podpazušie alebo slabina); svalová slabosť, nezvyčajné pocity, brnenie v ramenách, nohách a hornej časti tela alebo zmätenosť (Guillainov-Barrého syndróm, akútna diseminovaná encefalomyelitída); závrat, vracanie, bolesť kĺbov, bolesť svalov, neobvyklá únava alebo slabosť, triaška, celkový pocit nepohody, krvácanie alebo podliatiny, ktoré sa tvoria ľahšie, ako je bežné a infekcia kože v mieste podania injekcie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Gardasil

Túto očkovaciu látku uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte túto očkovaciu látku po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej striekačky a vonkajšom obale (po EXP). Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Gardasil obsahuje

Liečivá sú: vysoko purifikovaný neinfekčný proteín pre každý typ (6, 11, 16 a 18) ľudského papilomavírusu.

1 dávka (0,5 ml) obsahuje približne:

L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 6	20 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 11	40 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 16	40 mikrogramov
L1 proteín ^{2,3} ľudského papilomavírusu ¹ typ 18	20 mikrogramov

¹ľudský papilomavírus = HPV

²L1 proteín vo forme častíc podobných vírusu produkovaný v bunkách kvasiniek (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmeň 1895)) technológiou rekombinantnej DNA

³adsorbovaný na adjuvans amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého (0,225 miligramov Al)

Amorfný síran hydroxyfosforečnanu hlinitého je obsiahnutý v tejto očkovacej látke ako adjuvans. Adjuvanty sú látky obsiahnuté v určitých očkovacích látkach na urýchlenie, zlepšenie a/alebo predĺženie ochranných účinkov očkovacej látky.

Ďalšie zložky v suspenzii očkovacej látky sú:

chlorid sodný, histidín, polysorbát 80 (E433), bórax (E285) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Gardasil a obsah balenia

1 dávka očkovacej látky Gardasil obsahuje 0,5 ml injekčnej suspenzie.

Pred pretrepaním môže Gardasil vyzeráť ako číra kvapalina s bielou zrazeninou. Po dôkladnom pretrepaní to je biela zakalená kvapalina.

Gardasil sa dodáva v baleniach po 1, 10 alebo 20 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,

тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

- Očkovacia látka Gardasil je dostupná v naplnenej injekčnej striekačke, ktorá sa dá ihneď použiť na intramuskulárnu injekciu (i.m.), prednostne do deltoidej oblasti ramena.
- Ak sa v balení nachádzajú 2 ihly rôznej dĺžky, vyberte podľa veľkosti a hmotnosti pacienta vhodnú ihlu tak, aby sa zabezpečilo i.m. podanie.
- Parenterálne lieky je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby. Ak sa v očkovacej látke nachádzajú častice alebo ak je zmenená jej farba, vyradíte ju. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pred použitím dôkladne pretrepte. Nasadíte ihlu otáčaním v smere hodinových ručičiek, kým nie je ihla pevne pripevnená na injekčnej striekačke. Podajte celú dávku podľa štandardného protokolu.