SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

GARDASIL suspenzija za injekciju
GARDASIL suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici

Vakcina protiv humanog papilomavirusa [tipovi 6, 11, 16, 18] (rekombinantna, adsorbirana)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

Bjelančevinu L1[1,2] humanog papilomavirusa[3] tipa 6 20 mikrograma
Bjelančevinu L1[1,2] humanog papilomavirusa[3] tipa 11 40 mikrograma
Bjelančevinu L1[1,2] humanog papilomavirusa[3] tipa 16 40 mikrograma
Bjelančevinu L1[1,2] humanog papilomavirusa[3] tipa 18 20 mikrograma.

[1]Bjelančevina L1 u obliku čestica nalik virusu dobivenih iz ćelija kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) pomoću DNA rekombinantne tehnologije.
[2]adsorbirana na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat kao adjuvans (0,225 miligrama Al).
[3]Humani papilomavirus = HPV.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju.
Suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici.

Prije protresanja, GARDASIL ima izgled bistre tečnosti sa bijelim talogom. Nakon što se dobro protrese, poprima izgled mutne, bijele tečnosti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

GARDASIL je vakcina namijenjena osobama starijim od 9 godina za sprječavanje nastanka:
- premalignih genitalnih lezija (grlića maternice, vulve i vagine), premalignih analnih lezija te raka grlića maternice i raka anusa uzrokovanih određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV)
- genitalnih bradavica (condylomata acuminata) uzrokovanih posebnim tipovima HPV-a.

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

GARDASIL treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Osobe u dobi od 9 do 13 godina (uključujući i 13. godinu) starosti
GARDASIL se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0 i 6 mjeseci) (vidi dio 5.1).

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

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

GARDASIL se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0, 2 i 6 mjeseci). Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća doza se mora primijeniti najmanje 3 mjeseca od druge doze. Sve tri doze treba primijeniti u roku od godinu dana.

Osobe u dobi od 14 godina i stariji
GARDASIL treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0, 2 i 6 mjeseci).
Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća doza se mora primijeniti najmanje 3 mjeseca od druge doze. Sve tri doze treba primijeniti u roku od godinu dana.

GARDASIL treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost primjene i efikasnost vakcine GARDASIL kod djece mlađe od 9 godina još nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka (vidi dio 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu vakcine GARDASIL završe seriju od 3 vakcinacije sa vakcinom GARDASIL (vidi dio 4.4).

Potreba za revakcinacijom nije utvrđena.

Način primjene

Vakcina se daje injekcijom intramuskularno. Najbolje mjesto za injekciju je područje deltoidnog mišića nadlaktice ili gornji dio anterolateralnog područja bedra.

GARDASIL se ne smije primjenjivati intravaskularno. Supkutana i intradermalna primjena nije ispitana. Takvi načini primjene se ne preporučuju (vidi dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne ili na pomoćne supstance.

Osobe kod kojih se nakon primanja doze vakcine GARDASIL pojave simptomi preosjetljivosti ne smiju nastaviti primati sljedeće doze vakcine GARDASIL.

Primjenu vakcine GARDASIL treba odgoditi kod osoba koje imaju ozbiljno akutno febrilno stanje. Međutim, manja infekcija, poput blage upale gornjih disajnih puteva ili blago povišena temperatura, nisu kontraindikacije za imunizaciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Prilikom odlučivanja o vakcinaciji osobe potrebno je uzeti u obzir dotadašnji rizik od kontakta s HPV-om i moguću korist od vakcinacije.

Kao i kod ostalih vakcina koje se daju injekcijom, treba obezbijediti odgovarajuću pomoć ljekara za rijetke slučajeve anafilaktičkih reakcija uslijed primjene vakcine.

Sinkopa (nesvjestica) ponekad povezana s padom može uslijediti nakon ili čak prije svake vakcinacije, posebno kod adolescenata kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može biti popraćena sa nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko/klonički pokreti udova tokom oporavka. Zbog toga je vakcinisanu osobu potrebno pažljivo nadgledati otprilike 15 minuta nakon primjene vakcine. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

Kao i ostale vakcine, GARDASIL neće nužno zaštititi sve osobe koje su primile vakcinu.

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

GARDASIL pruža zaštitu isključivo od onih bolesti koje su uzrokovane HPV-om tipa 6, 11, 16 i 18 te do određene granice od bolesti uzrokovanih nekim srodnim tipovima HPV-a (vidi dio 5.1). Zbog toga treba i dalje primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

GARDASIL je namijenjen samo za profilaktičku primjenu i ne djeluje na aktivne infekcije HPV-om ili na klinički utvrđenu bolest. Nije utvrđeno da vakcina GARDASIL djeluje terapijski. Zbog toga ova vakcina nije indicirana za liječenje raka grlića maternice, te teških displazijskih lezija grlića maternice, vulve i vagine, odnosno liječenje genitalnih bradavica. Također nije namijenjena zaustavljanju razvoja drugih već postojećih lezija prouzrokovanih HPV-om.

GARDASIL ne sprječava razvoj lezija izazvanih tipom HPV-a koji je sadržan u vakcini kod osoba koje su u vrijeme vakcinacije bile inficirane tim tipom HPV-a (vidi dio 5.1).

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

Vakcinacija nije zamjena za rutinski pregled grlića maternice. Budući da nijedna vakcina ne pruža stopostotnu zaštitu, ni GARDASIL neće omogućiti zaštitu od svih tipova HPV-a odnosno od već postojećih HPV infekcija, te rutinski pregled grlića maternice i dalje ostaje ključni postupak koji treba provoditi u skladu sa lokalnim preporukama.

Sigurnost i imunogenost vakcine je ocijenjena kod osoba u dobi od 7 do 12 godina kod kojih je prisutna infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (vidi dio 5.1). Osobe sa oštećenim imunološkim odgovorom zbog primjene snažne imunosupresivne terapije, genetske mane ili iz drugih razloga možda neće odgovoriti na vakcinu.

Vakcinu treba pažljivo primjenjivati kod osoba sa trombocitopenijom, odnosno kod osoba sa bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi, budući da kod takvih slučajeva intramuskularna primjena vakcine može dovesti do krvarenja.

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

Nema saznanja o sigurnosti, imunogenosti ili efikasnosti koji bi govorili u prilog zamjenjivosti vakcine GARDASIL drugim vakcinama protiv HPV-a koje ne sadrže iste HPV tipove. Zbog toga je važno da se tokom cijelog režima doziranja propisuje ista vakcina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Osobe koje su primile imunoglobulin odnosno krvne derivate u periodu od 6 mjeseci prije prve vakcinacije bile su isključene iz svih kliničkih ispitivanja.

Primjena sa ostalim vakcinama

Istovremena primjena vakcine GARDASIL i (rekombinantne) vakcine protiv hepatitisa B (ali sa različitim mjestom primjene) nije dovela do smanjenja imunološkog odgovora na HPV tipove. Nije došlo ni do promjena u mjeri seroprotekcije (udio ispitanika koji su dostigli nivo anti-HB antitijela ≥10 mIU/ml pri istovremenoj vakcinaciji bio je 96,5%, odnosno 97,5% samo sa vakcinom protiv hepatitisa B). Geometrijska srednja vrijednost titra anti-HB antitijela bila je niža kod istovremene primjene, ali nije poznat klinički značaj ovog podatka.

GARDASIL se može primijeniti istovremeno s revakcinacijom kombinovanom vakcinom koja sadrži difteriju (d) i tetanus (T) zajedno s pertusisom [acelularna, komponentna] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivirana] (IPV) (dTap, dT-IPV i dTap-IPV vakcine), pri čemu odgovor antitijela na bilo koju komponentu jedne ili druge vakcine neće biti značajno promijenjen. Međutim, u grupi koja je istovremeno primila te vakcine primijećen je trend sniženja geometrijskog srednjeg titra antitijela na HPV. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Nalaz se temelji na rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem se kombinovana dTap-IPV vakcina primjenjivala istovremeno s prvom dozom vakcine GARDASIL (vidi dio 4.8).

Nije ispitana istovremena primjena vakcine GARDASIL sa ostalim vakcinama, osim sa gore navedenim.

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

Primjena sa hormonskim sredstvima za kontracepciju

U kliničkim ispitivanjima, 57,5% žena u dobi od 16 do 26 godina i 31,2% žena u dobi od 24 do 45 godina koje su primile vakcinu GARDASIL uzimalo je hormonsku kontracepciju tokom perioda vakcinacije. Primjena hormonske kontracepcije nije imala vidljivog uticaja na imunološki odgovor na GARDASIL.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja djelovanja vakcine kod trudnica. Tokom provođenja kliničkih ispitivanja koja su uključivala 3819 žena (1894 na vakcini naspram 1925 na placebu) prijavljena je barem jedna trudnoća. Nije bilo značajnih razlika u vrsti anomalija ili udjelu trudnoća s nepovoljnim ishodom između grupe koja je primila GARDASIL i grupe koja je primila placebo. Ovi podaci o trudnicama (kod više u 1000 izloženih slučajeva) ne pokazuju malformacijske ili toksične efekte na plod/novorođenče.

Podaci o primjeni vakcine GARDASIL za vrijeme trajanja trudnoće nisu ukazali na moguće štetno djelovanje. Ipak, ovi podaci nisu dovoljni da bi se vakcina GARDASIL mogla preporučiti za primjenu u trudnoći. Vakcinaciju treba odgoditi do kraja trudnoće.

Dojenje

Za vrijeme trajanja vakcinacije, u okviru kliničkih ispitivanja sa vakcinom GARDASIL ili placebom, učestalost neželjenih reakcija kod dojilja i dojenčadi bila je podjednaka u grupama koje su primile vakcinu i onima koje su primile placebo. Dodatno, imunogenost je bila podjednaka između majki dojilja i majki koje nisu dojile za vrijeme vakcinacije.

Prema tome, vakcina GARDASIL se može primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu ukazala na direktno ili indirektno štetno djelovanje na reproduktivnu toksičnost (vidi dio 5.3). Kod štakora nije opaženo neželjeno djelovanje na plodnost mužjaka (vidi dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

A. Sažetak sigurnosnog profila

U 7 kliničkih ispitivanja (od kojih je 6 sa placebo kontrolom) ispitanici su primili vakcinu GARDASIL odnosno placebo na dan uključivanja u ispitivanje, a zatim 2 i 6 mjeseci nakon prve vakcinacije. Samo nekoliko ispitanika (0,2%) prekinulo je ispitivanje zbog neželjenih efekata. Sigurnost primjene je procijenjena bilo u cjelokupnoj populaciji ispitanika (6 ispitivanja), bilo u unaprijed određenoj podgrupi (jedno ispitivanje) ispitanika koji su 14 dana nakon svake injekcije vakcine GARDASIL odnosno placeba svoje reakcije pratili i bilježili u knjižicu vakcinacija. Ukupan broj ispitanika koji su nadzirani pomoću knjižice vakcinacija, a koji su primili vakcinu GARDASIL bio je 10088 (6995 ženskih osoba u dobi od 9 do 45 godina, te 3093 muških osoba u dobi od 9 do 26 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje), dok je broj ispitanika koji su primili placebo bio 7995 (5692 žena i 2303 muškaraca).

Najčešći neželjeni efekti su opaženi na mjestu iniciranja (kod 77,1% vakcinisanih u roku od 5 dana nakon primanja vakcine) i glavobolja (kod 16,6% vakcinisanih). Ovi neželjeni efekti su obično bili blagog ili umjerenog intenziteta.

B. Tabelarni sažetak neželjenih efekata

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

Klinička ispitivanja
Tabela 1 prikazuje povezanost neželjenih efekata sa vakcinom kod ispitanika koji su primili vakcinu GARDASIL čija je učestalost bila najmanje 1,0%, a koja je osim toga veća nego kod ispitanika koji su primili placebo. Razvrstani su prema sljedećoj učestalosti:

[Vrlo česti (≥1/10); Česti (≥1/100, <1/10); Manje česti (≥1/1000, <1/100); Rijetki (≥1/10000, <1/1000); Vrlo rijetki (<1/10000)]

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet
Tabela 1 sadrži također i dodatne neželjene efekte koji su spontano prijavljeni nakon stavljanja vakcine GARDASIL u promet širom svijeta. Budući da su ovi slučajevi prijavljeni na dobrovoljnoj osnovi iz populacije neodređene veličine, nije moguće uvijek sa sigurnošću procijeniti njihovu učestalost niti utvrditi uzročno-posljedičnu povezanost sa izlaganjem vakcini. Zbog toga, učestalost ovih neželjenih efekata se kvalificira kao "nije poznato".

Tabela 1: Neželjeni efekti koji su prijavljeni nakon primjene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja vakcine GARDASIL u promet

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Neželjeni efekti
Infekcije i infestacije	Nije poznato	Celulitis na mjestu injekcije*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nije poznato	Idiopatska trombocitopenijska purpura*, limfadenopatija*
Poremećaji imunog sistema	Nije poznato	Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije*
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često	Glavobolja
	Nije poznato	Akutni diseminirani encefalomijelitis*, vrtoglavica[1] *, Guillain-Barré sindrom*, sinkopa koja je ponekad praćena toničko-kloničkim grčevima*
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	Često	Mučnina
	Nije poznato	Povraćanje*
Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bolovi u udovima
	Nije poznato	Artralgija*, mijalgija*
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Reakcije na mjestu injekcije: eritem, bol, oticanje
	Često	Povišena temperatura Reakcije na mjestu injekcije: hematom, pruritus
	Nije poznato	Astenija*, drhtavica*, umor*, malaksalost*

*Neželjeni efekti nakon stavljanja lijeka u promet (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).
[1]Tokom kliničkih ispitivanja vrtoglavica je posmatrana kao česta reakcija kod žena. Kod muškaraca, vrtoglavica nije opažena kao česta pojava kod vakcinisanih primatelja u odnosu na placebo primatelje.

Dodatno, neželjeni efekti sa učestalošću manjom od 1%, za koje su u kliničkim ispitivanjima ispitivači ocijenili da su povezani sa vakcinom ili placebom su sljedeći:

Poremećaji u disajnim putevima, grudnom košu i medijastinumu:
Vrlo rijetki: bronhospazam.

Poremećaji na koži i u potkožnom tkivu:
Rijetki: urtikarija.
U grupi koja je primila vakcinu GARDASIL zabilježeno je devet slučajeva urtikarije (0,06%), a u grupi koja je primila placebo sa adjuvansom 20 slučajeva (0,15%).

U kliničkim ispitivanjima, ispitanici iz populacije u kojoj je praćena sigurnost primjene prijavili su nove tegobe tokom primjene vakcine GARDASIL. Od 15706 ispitanika koji su primili vakcinu GARDASIL i

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

13617 ispitanika koji su primili placebo, njih 39 je prijavilo nespecifični artritis/artropatiju, od kojih 24 iz GARDASIL grupe i 15 ispitanika iz placebo grupe.

U kliničkom ispitivanju u kojem je učestvovalo 843 zdrava adolescenta oba spola u dobi od 11 do 17 godina kod kojih se prva doza vakcine GARDASIL primijenila istovremeno s revakcinacijom kombinovanom vakcinom protiv difterije, tetanusa, pertusisa [acelularna, komponentna] i poliomijelitisa [inaktivirana] pokazalo se da je nakon istovremene primjene bilo zabilježeno više prijava oticanja na mjestu primjene injekcije i glavobolja. Primijećene razlike bile su <10%, a kod većine ispitanika zabilježeni neželjeni efekti su bili blagog do umjerenog intenziteta.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba.
  Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi primjene veće doze vakcine GARDASIL od preporučene.

Uopšteno posmatrajući, zabilježeni neželjeni efekti vezani uz predoziranje bili su slični onima vezanim uz preporučene doze vakcine GARDASIL.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Vakcina protiv virusa
ATC klasifikacija: J07BM01

GARDASIL je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

GARDASIL je neinfektivna četverovalentna rekombinantna vakcina sa adjuvansom pripremljena od visokopročišćenih virusu sličnih čestica bjelančevine L1 koja je glavna komponenta kapside HPV-a tipova 6, 11, 16 i 18. Ove čestice nalik virusu ne sadrže virusnu DNA, ne mogu inficirati ćelije, ne mogu se razmnožavati ili prouzrokovati bolest. Iako HPV napada samo ljude, istraživanja analognih papilomavirusa kod životinja upućuju na to da je efikasnost vakcine sa L1 virusu sličnim česticama posredovana nastankom humoralnog imunološkog odgovora.

Procijenjeno je da su HPV tipovi 16 i 18 odgovorni za slučajeve približno 70% raka grlića maternice i 75-80% slučajeva raka anusa; 80% adenocarcinoma in situ (AIS); 45-70% cervikalnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena (CIN 2/3); 25% cervikalnih intraepitelnih neoplazija niskog stepena (CIN 1); oko 70% HPV-om uzrokovanih vulvarnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena (VIN 2/3) i vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena (VaIN 2/3) te 80% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena (AIN 2/3) povezanih s HPV-om. HPV tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90% slučajeva genitalnih bradavica te 10% cervikalnih intraepitelnih neoplazija niskog stepena (CIN 1). CIN 3 i AIS općenito se smatraju neposrednim prethodnicima invazivnog raka grlića maternice.

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

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

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

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

Klinička ispitivanja

Efikasnost kod žena u dobi od 16 do 26 godina

Efikasnost vakcine GARDASIL kod žena u dobi od 16 do 26 godina ispitana je u 4 placebom kontrolisana, dvostruko slijepa, randomizirana klinička ispitivanja faze II i III koja su obuhvatala ukupno 20541 ispitanicu, koje su vakcinisane bez prethodnog testiranja na infekciju HPV-om.

Primarni parametri efikasnosti obuhvatili su lezije vulve i vagine povezane s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 (genitalne bradavice, VIN, VaIN), CIN bez obzira na stepen i rak grlića maternice (Protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS i rak grlića maternice povezani sa HPV tipovima 16 ili 18 (Protokol 015, FUTURE II), perzistentnu infekciju i bolest povezanu s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 (Protokol 007) te perzistentnu infekciju povezanu s HPV-om tipa 16 (Protokol 005). Primarne analize efikasnosti s obzirom na HPV tipove sadržane u vakcini (HPV 6, 11, 16 i 18) su provedene u populaciji kod koje je ispitivanje efikasnosti provedeno u skladu s planom ispitivanja [engl. *per-protocol efficacy* (PPE)] (tj. sve 3 doze vakcine primijenjene su u roku od 1 godine od uključenja, nije bilo velikih odstupanja od plana ispitivanja, učesnice ispitivanja nisu bile izložene relevantnim HPV tipovima prije 1. prve doze i do mjesec dana nakon 3. doze (7. mjesec)).

Prikazani rezultati efikasnosti objedinjuju analize više protokola ispitivanja. Efikasnost protiv CIN-a 2/3 odnosno AIS-a povezanih s HPV tipovima 16 i 18 temelji se na podacima iz protokola 005 (parametri vezani samo uz tip 16), 007, 013 te 015. Efikasnost za ostale parametre temelji se na protokolima 007, 013 i 015. Srednje trajanje praćenja iznosilo je 4,0 godina u protokolu 005, 3,0 godina u protokolu 007, 3,0 godina u protokolu 013 te 3,0 godina u protokolu 015. Srednje trajanje praćenja u svim protokolima (005, 007, 013 i 015) zajedno iznosilo je 3,6 godina. Rezultati pojedinačnih ispitivanja potvrđuju rezultate dobivene objedinjenom analizom. GARDASIL se pokazao efikasnim protiv bolesti uzrokovanih bilo kojim od četiri tipova HPV-a obuhvaćenih vakcinom. Na kraju ispitivanja, praćenje ispitanika uključenih u dva ispitivanja III faze (protokoli 013 i 015) trajalo je do 4 godine (srednje trajanje praćenja = 3,7 godina).

U kliničkim ispitivanjima cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) stepena 2/3 (umjerena do teška displazija) i adenocarcinoma in situ (AIS) koristili su se kao zamjenski pokazatelji (surogat-markeri) raka grlića maternice.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 015, praćeno je 2536 žena u dobi od 16 do 23 godine koje su primile GARDASIL vakcinu u osnovnom ispitivanju. U PPE populaciji žena, nije bio zapažen nijedan slučaj HPV oboljenja (visoki stepen CIN-a povezan sa HPV tipovima 6/11/16/18) u periodu od približno 14 godina (medijan trajanja praćenja od 11,9 godina). U tom ispitivanju je statistički pokazano da zaštita traje približno 12 godina.

Efikasnost kod žena koje nisu bile izložene odgovarajućim tipovima HPV-a iz vakcine

Efikasnost se počela mjeriti nakon posjete u 7. mjesecu ispitivanja. Prilikom uključivanja u ispitivanje ukupno 73% žena nije bilo izloženo bilo kojim od 4 tipa HPV-a (tj. njihovi su nalazi bili seronegativni i negativni na PCR test).

U Tabeli 2 su prikazani rezultati ispitivanja efikasnosti s obzirom na odgovarajuće parametre analizirane 2 godine nakon uključivanja u ispitivanje i na kraju ispitivanja (srednje trajanje praćenja = 3,6 godina) u populaciji koja je uredno završila ispitivanje.

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

U jednoj dopunskoj analizi procijenjena je efikasnost vakcine GARDASIL protiv CIN-a 3 i AIS-a povezanih s HPV tipovima 16 i 18.

Tabela 2: Analiza efikasnosti vakcine GARDASIL protiv pojave teških lezija grlića maternice u PPE populaciji

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

* Ispitanici s najmanje jednim kontrolnim pregledom nakon 7. mjeseca ispitivanja
**Sudeći prema virološkim nalazima, prvi slučaj CIN-a 3 kod bolesnice hronično inficirane HPV-om tipa 52 vjerovatno je uzročno povezan s HPV-om tipa 52. Od 11 uzoraka u samo jednom je pronađen HPV tipa 16 (u 32,5 mjesecu praćenja) te nije pronađen u tkivu dobivenom elektrohirurškom ekscizijom pomoću petlje (tzv. LEEP-om). U drugom slučaju CIN 3 se utvrdio kod bolesnice već inficirane HPV-om tipa 51 prvog dana ispitivanja (u 2 od 9 uzoraka); HPV 16 je otkriven biopsijom u 51. mjesecu (u 1 od 9 uzoraka), a HPV 56 je otkriven u 3 od 9 uzoraka u 52. mjesecu u tkivu uzetom ekscizijom tokom LEEP terapije.
***Bolesnice su bile praćene do 4 godine (srednje praćenje = 3,6 godina)
Napomena: Procjene parametara (engl. *point estimates*) i intervali pouzdanosti prilagođeni su osobi-vremenu praćenja.

Na kraju ispitivanja i u kombinovanim protokolima,

- efikasnost vakcine GARDASIL protiv CIN-a 1 povezanog s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 iznosila je 95,9 % (95% CI: 91,4; 98,4),
- efikasnost vakcine GARDASIL protiv CIN-a (1, 2, 3) ili AIS-a povezanog s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 iznosila je 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2),
- efikasnost vakcine GARDASIL protiv VIN-a 2/3 povezanog s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 iznosila je 100% (95% CI: 67,2; 100), a VaIN-a 2/3 povezanog s istim tipovima virusa 100% (95% CI: 55,4; 100),
- efikasnost vakcine GARDASIL protiv genitalnih bradavica povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 iznosila je 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9).

U Protokolu 012 efikasnost vakcine GARDASIL protiv perzistentne infekcije koja traje 6 mjeseci [uzorci pozitivni na dva ili više uzastopnih pregleda u razmaku od 6 mjeseci (±1 mjesec) ili duže] povezane s tipom 16 HPV-a iznosila je 98,7 % (95% CI: 95,1; 99,8), a protiv infekcije tipom 18 HPV-a iznosila je 100,0% (95% CI: 93,2; 100,0) nakon perioda praćenja u trajanju do 4 godine (prosjek = 3,6 godine). Kod perzistentne infekcije u trajanju od 12 mjeseci, efikasnost protiv tipa 16 HPV-a iznosila je 100,0 % (95% CI: 93,9; 100,0), a protiv tipa 18 HPV-a 100,0 % (95% CI: 79,9; 100,0).

<u>Efikasnost kod žena sa dokazanom infekcijom ili bolešću izazvanom tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 1. dana ispitivanja</u>

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

Nije dokazana zaštita vakcinom protiv bolesti uzrokovane HPV tipovima obuhvaćenih vakcinom na koje su ispitanice imale pozitivan nalaz PCR testa 1. dana ispitivanja. Ispitanice koje su prije vakcinacije već bile zaražene jednim ili više tipova HPV-a obuhvaćenih vakcinom bile su zaštićene od kliničke bolesti uzrokovane preostalim tipovima HPV-a obuhvaćenih vakcinom.

Efikasnost kod žena sa ili bez prethodne infekcije ili bolesti izazvane tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18

Modificiranu ITT populaciju [engl. *intention to treat (ITT)*; populacija predviđena za liječenje], sačinjavale su žene bez obzira na njihov HPV status 1. dana ispitivanja, koje su primile barem jednu dozu vakcine, s tim da je praćenje parametara započelo mjesec dana nakon prve doze. U pogledu prevalencije infekcije ili bolesti uzrokovane HPV-om prilikom uključivanja u ispitivanje, ova je populacija najsličnija opštoj populaciji žena. Rezultati ispitivanja sažeti su u Tabeli 3.

Tabela 3: Efikasnost vakcine GARDASIL na pojavu cervikalnih lezija visokog stepena u modificiranoj ITT populaciji žena bez obzira na početni HPV status

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

*Ispitanici s najmanje jednim kontrolnim pregledom 30 dana nakon 1. dana ispitivanja.
**Procent efikasnosti izračunat na osnovu svih protokola zajedno. Efikasnost za CIN 2/3 ili AIS povezanih s HPV-om tipa 16/18 temelji se na podacima iz protokola 005 (ishodi povezani samo s tipom 16), 007, 013 i 015. Bolesnici su bili praćeni do 4 godine (srednje praćenje = 3,6 godina)
Napomena: procjena parametara i intervali pouzdanosti prilagođeni su osobi-vremenu praćenja (engl. *person-time of follow-up*).

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

Ukupno 12% populacije iz svih ispitivanja imalo je prvog dana ispitivanja abnormalne nalaze Papa testa koji su ukazivali na CIN. Među ispitanicama sa abnormalnim nalazima Papa testa prvog dana ispitivanja, efikasnost vakcine pokazala se visokom kod onih koje do ulaska u ispitivanje nisu bile izložene odgovarajućim tipovima HPV-a obuhvaćenih vakcinom. Među ispitanicama sa abnormalnim nalazima Papa testa prvog dana ispitivanja koje su prilikom ulaska u ispitivanje bile izložene odgovarajućim tipovima HPV-a obuhvaćenim vakcinom nije primijećen zaštitni efekat vakcine.

Zaštita od ukupnog opterećenja bolesti grlića maternice uzrokovane HPV-om kod žena u dobi od 16 do 26 godina

Uticaj vakcine GARDASIL na ukupni rizik od bolesti grlića maternice uzrokovane HPV-om (bez obzira na tip) procijenjen je kod 17599 ispitanika obuhvaćenih sa dva ispitivanja efikasnosti faze III (Protokoli 013 and 015), počevši od 30 dana od primanja prve doze vakcine. Kod žena koje nisu imale prethodni kontakt sa 14 uobičajenih tipova HPV-a i koje su imale negativne nalaze Papa testa prvog dana ispitivanja, GARDASIL je smanjio učestalost CIN-a 2/3 odnosno AIS-a uzrokovanog HPV-om, bez obzira da li se radi o tipovima obuhvaćenim vakcinom ili ne, za 42,7% (95% CI: 23,7; 57,3) i genitalnih bradavica za 82,8% (95% CI: 74,3; 88,8) na kraju ispitivanja.

U modificiranoj ITT populaciji, korist od vakcinacije s obzirom na ukupnu učestalost CIN-a 2/3 odnosno AIS-a (uzrokovanih HPV-om bez obzira na tip) te na genitalne bradavice bila je znatno manja, a

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

smanjenje je iznosilo 18,4% (95% CI: 7,0; 28,4) za CIN 2/3 i AIS odnosno 62,5% (95% CI: 54,0; 69,5) za genitalne bradavice, budući da GARDASIL ne utiče na tok infekcije odnosno bolesti koji su već bili prisutni na početku vakcinacije.

Uticaj na definitivne postupke liječenja grlića maternice

Uticaj vakcine GARDASIL na učestalost definitivnih postupaka liječenja grlića maternice bez obzira koji je tip HPV-a uzročnik, procijenjen je kod 18150 ispitanika obuhvaćenih Protokolima 007, 013 i 015. U populaciji koja nikada nije bila izložena HPV-u (bez prethodnog kontakta sa 14 uobičajenih tipova HPV-a i sa negativnim Papa testom prvog dana ispitivanja), GARDASIL je smanjio udio žena koje su bile podvrgnute definitivnim postupcima liječenja grlića maternice (elektrohirurškoj eksciziji pomoću petlje ili klasičnoj konizaciji) za 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) na kraju ispitivanja. U ITT populaciji ovo je smanjenje iznosilo 23,9% (95% CI: 15,2; 31,7).

Unakrsna zaštita

Nakon srednjeg praćenja od 3,7 godine (na kraju ispitivanja), analizirani su objedinjeni podaci ispitivanja faze III (N = 17599) u kojima je ispitana efikasnost vakcine GARDASIL protiv CIN-a (bez obzira na stepen) te CIN-a 2/3 odnosno AIS-a koje uzrokuje 10 HPV tipova (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), a koji nisu obuhvaćeni vakcinom, ali su strukturno povezani s HPV-om tipa 16 i 18. Izmjerena je efikasnost s obzirom na parametre bolesti uzrokovane unaprijed određenim kombinacijama HPV tipova koji nisu obuhvaćeni vakcinom. Ispitivanja nisu imala dovoljnu snagu da ocijene efikasnost protiv bolesti uzrokovanih pojedinim tipovima HPV-a.

Primarna analiza je provedena u populacijama s obzirom na određeni tip virusa, a u kojima su žene morale imati negativne nalaze za analizirani tip, ali su mogle imati pozitivne nalaze za ostale tipove HPV-a (96% ukupne populacije). Analiza primarnog vremena mjerenja nakon 3 godine nije pokazala statističku značajnost za sve unaprijed određene parametre. U Tabeli 4 prikazani su konačni rezultati s kraja ispitivanja koji objedinjuju učestalost CIN-a 2/3 i AIS-a u ovoj populaciji nakon srednjeg praćenja od 3,7 godine. Za složene parametre, statistički značajna efikasnost protiv bolesti utvrđena je za tipove HPV-a koji su filogenetski povezani s HPV-om 16 (prije svega HPV 31) dok za tipove HPV-a filogenetski povezane s HPV-om 18 (uključujući HPV 45) nije utvrđena statistička značajnost. Među deset tipova HPV-a, gledajući ih pojedinačno, statistička značajnost utvrđena je jedino za HPV 31.

Tabela 4: Rezultati za CIN 2/3 odnosno AIS kod ispitanika koji nisu bili izloženi specifičnom tipu HPV-a† (konačni rezultati ispitivanja)

Nisu bili izloženi jednom ili više tipova HPV-a				
	GARDASIL	Placebo		
Složeni parametar	Br. slučajeva	Br. slučajeva	% efikasnosti	95% CI
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) §	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 tipova HPV-a koji nisu obuhvaćeni vakcinom‖	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipovi povezani s HPV-om 16 (vrsta A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1†
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1†
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9†
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2†
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0†
Tipovi povezani s HPV-om 18 (vrsta A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5†
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7†
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8†
Vrsta A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
Vrsta A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5†

†Ispitivanja nisu imala dovoljnu snagu da ocijene efikasnost protiv bolesti prouzrokovanih pojedinim tipovima HPV-a.

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

§Efikasnost se temeljila na smanjenju broja CIN-a 2/3 odnosno AIS-a povezanih s tipovima HPV-a 31,

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

33, 52 i 58
‖Uključuje tipove HPV-a 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 utvrđenih analizom, ali koji nisu obuhvaćeni vakcinom.

Efikasnost kod žena u dobi od 24 do 45 godina

Efikasnost vakcine GARDASIL kod žena u dobi od 24 do 45 godina ispitivana je u 1 placebom kontrolisanom, dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju III faze (Protokol 019, FUTURE III) koje je obuhvatilo ukupno 3817 žena, koje su bile uključene i vakcinisane bez prethodnog testiranja na prisutnost infekcije HPV-om.

Primarne krajnje tačke mjerenja efikasnosti su bile kombinovana incidencija perzistentne infekcije (koja traje 6 mjeseci), genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stepena, AIS-a i karcinoma grlića maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 i kombinovana incidencija tih promjena povezanih s tipom 16 ili tipom 18 HPV-a. Srednje trajanje praćenja u ovom ispitivanju iznosilo je 4,0 godina.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 019, praćeno je 685 žena u dobi od 24 do 45 godina koje su primile GARDASIL vakcinu u osnovnom ispitivanju. U PPE populaciji žena, nije bio zapažen nijedan slučaj HPV oboljenja (bilo koji stepen CIN-a povezan sa HPV tipovima 6/11/16/18 i genitalne bradavice) tokom 10,1 godina (medijan praćenja od 8,7 godina).

Efikasnost kod žena koje nisu bile izložene odgovarajućim tipovima HPV-a obuhvaćenih vakcinom

Primarna analiza efikasnosti je provedena u PPE populaciji (tj. sve 3 vakcinacije u roku od 1 godine od uključivanja u ispitivanje, bez većih odstupanja od protokola i bez kontakta s odgovarajućim tipom/tipovima HPV-a prije 1. doze vakcine pa do 1 mjesec nakon primljene 3. doze (7. mjesec ispitivanja)). Efikasnost se mjerila počevši s kontrolnim pregledom u 7. mjesecu ispitivanja. Ukupno 67% žena nije bilo izloženo (seronegativni i PCR negativni nalazi) niti jednom od 4 tipa HPV-a u trenutku uključivanja u ispitivanje.

Efikasnost vakcine GARDASIL s obzirom na kombinovanu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stepena, AIS-a i karcinoma grlića maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Efikasnost vakcine GARDASIL s obzirom na kombinovanu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stepena, AIS-a i karcinoma grlića maternice povezanih s tipovima HPV-a 16 ili 18 iznosila je 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

Efikasnost kod žena sa i bez prethodne infekcije ili bolesti izazvane tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18

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

Efikasnost vakcine GARDASIL s obzirom na kombinovanu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stepena, AIS-a i karcinoma grlića maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 47,2% (95% CI: 33,5; 58,2).

Efikasnost vakcine GARDASIL s obzirom na kombinovanu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stepena, AIS-a i karcinoma grlića maternice povezanih s tipovima HPV-a 16 ili 18 iznosila je 41,6% (95% CI: 24,3; 55,2).

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

U *post hoc* analizama ispitanika (koji su primili najmanje jednu dozu vakcine) s dokazanom prethodnom infekcijom tipom HPV-a iz vakcine (seropozitivni) koja se nije mogla utvrditi (PCR negativni) na početku vakcinacije, efikasnost vakcine GARDASIL u sprječavanju povratka istog tipa

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

HPV-a bila je 100% (95% CI: 62,8; 100,0; 0 nasuprot 12 slučajeva [n = 2572 iz svih ispitivanja kod mladih žena]) kad se radilo o CIN-u 2/3, VIN-u 2/3, VaIN-u 2/3 i genitalnim bradavicama povezanima s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 kod žena u dobi od 16 do 26 godina. Efikasnost je bila 68,2% (95% CI: 17,9; 89,5; 6 nasuprot 20 slučajeva [n= 832 iz ispitivanja kod mladih i odraslih žena zajedno]) kad se radilo o perzistentnoj infekciji prouzrokovanoj tipovima HPV-a 16 i 18 kod žena u dobi od 16 do 45 godina.

Efikasnost kod muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

Ispitana je efikasnost protiv vanjskih genitalnih bradavica, penilne/perinealne/perianalne intraepitelne neoplazije (PIN) stepena 1/2/3 i perzistentne infekcije uzrokovane HPV-om tipa 6, 11, 16 i 18.

Efikasnost vakcine GARDASIL kod muškaraca u dobi od 16 do 26 godina ispitana je u jednom placebom kontrolisanom, dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju III faze (Protokol 020). Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 4055 muškaraca, koji su bili uključeni i vakcinisani bez prethodnog testiranja na prisutnost infekcije HPV-om. Srednje trajanje praćenja iznosilo je 2,9 godine.

Efikasnost protiv analne intraepitelne neoplazije (AIN stepena 1/2/3), analnog karcinoma i intra-analne perzistentne infekcije je procijenjena u Protokolu 020 u podgrupi od 598 muškarca (GARDASIL = 299; placebo = 299) koji su se identificirali da imaju seksualni odnos sa muškarcima (MSM).

MSM populacija ima veći rizik od nastanka analne HPV infekcije u odnosu na opštu populaciju; očekuje se da je apsolutna korist vakcinisanja u prevenciji analnog karcinoma u opštoj populaciji veoma mala.

HIV infekcija je bila kriterij isključivanja (također vidi dio 4.4).

Efikasnost kod muškaraca koji nisu bili izloženi odgovarajućim tipovima HPV-a iz vakcine

Primarne analize efikasnosti s obzirom na tipove HPV-a obuhvaćene vakcinom (HPV 6, 11, 16, 18) su provedene u PPE populaciji (tj. sve 3 vakcinacije u roku od 1 godine od uključivanja u ispitivanje, bez većih odstupanja od protokola i bez kontakta s odgovarajućim tipom/tipovima HPV-a prije 1. doze vakcine pa do 1 mjesec nakon 3. doze (7. mjesec ispitivanja)). Efikasnost se mjerila počevši s kontrolnim pregledom u 7. mjesecu ispitivanja. Ukupno 83% muškaraca (87% heteroseksualnih ispitanika i 61% MSM ispitanika) nije bilo izloženo niti jednom od 4 tipa HPV-a prilikom uključivanja u ispitivanje (seronegativni i negativni na PCR test).

Analna intraepitelna neoplazija (AIN) stepena 2/3 (displazija srednje visokog do visokog stepena), korištena je u kliničkim ispitivanjima kao zamjenski pokazatelj (surogat marker) za analni karcinom.

U Tabeli 5 prikazani su rezultati ispitivanja efikasnosti s obzirom na odgovarajuće parametre analizirane na kraju ispitivanja (srednje trajanje praćenja iznosilo je 2,4 godine) u populaciji koja je završila ispitivanje u skladu sa protokolom. Nije bila dokazana efikasnost protiv PIN stepena 1/2/3.

Tabela 5: Efikasnost vakcine GARDASIL protiv lezija vanjskih genitalija u PPE populaciji muškaraca u dobi od 16 do 26 godina*

Parametar	GARDASIL		Placebo		% Efikasnost (95%CI)
	N	Br. slučajeva	N	Br. slučajeva	
Lezije vanjskih genitalija povezane s HPV-om tipa 6, 11, 16 i 18					
Lezije vanjskih genitalija	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Genitalne bradavice	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Ispitanici u PPE populaciji su primili sve 3 vakcine u roku od 1 godine od uključivanja, bez većih odstupanja od protokola i nisu bili izloženi odgovarajućim tipom/tipovima HPV-a prije 1. doze vakcine i tokom 1 mjesec nakon primljene 3. doze (7. mjesec ispitivanja).

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

Nakon završenog ispitivanja u analizi analnih lezija u MSM populaciji (srednje trajanje praćenja je iznosilo 2,15 godina), preventivno djelovanje protiv AIN-a 2/3 povezanih s HPV-om tipa 6, 11, 16 i 18 je iznosilo 74,9% (95% CI 8,8; 95,4; 3/194 nasuprot 13/208) i protiv AIN-a 2/3 povezanih s HPV-om tipa 16 i 18 je iznosilo 86,6% (95% CI 0,0; 99,7; 1/194 nasuprot 8/208).

Trajanje zaštite protiv raka anusa trenutno nije poznato. U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 020, praćeno je 917 muškaraca u dobi od 16 do 26 godina koji su primili GARDASIL vakcinu u osnovnom ispitivanju. U PPE populaciji muškaraca, nisu bili zapaženi slučajevi HPV oboljenja (HPV tipovi 6/11 povezani sa genitalnim bradavicama, HPV tipovi 6/11/16/18 povezani sa vanjskim genitalnim lezijama ili AIN visokog stepena povezan s HPV tipovima 6/11/16/18 kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima, tokom 11,5 godina (medijan praćenja od 9,5 godina).

Efikasnost kod muškaraca sa ili bez prethodne infekcije ili bolesti izazvane tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18

Analiza cjelokupne populacije je uključivala muškarce bez obzira na njihov početni HPV status 1. dana ispitivanja, koji su primili najmanje jednu dozu vakcine i kod kojih je brojanje slučajeva počelo 1. dana. Ta je populacija u trenutku uključivanja u ispitivanje bila slična opštoj populaciji muškaraca s obzirom na prevalenciju infekcije ili bolesti prouzrokovane HPV-om.

Efikasnost vakcine GARDASIL protiv vanjskih genitalnih bradavica povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16 i 18, je iznosila 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Efikasnost vakcine GARDASIL protiv AIN-a 2/3 povezanih s HPV-om tipa 6, 11, 16 i 18 u podgrupi MSM je iznosila 54,2% (95% CI: 18,0; 75,3; 18/275 nasuprot 39/276) i protiv AIN-a 2/3 povezanih s HPV-om tipa 16 ili 18 je iznosila 57,5% (95% CI: - 1,8, 83,9; 8/275 nasuprot 19/276 slučajeva).

Zaštita od ukupnog opterećenja svih HPV oboljenja kod muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

Uticaj vakcine GARDASIL na ukupni rizik od lezija vanjskih genitalija je procijenjen nakon prve doze kod 2545 ispitanika obuhvaćenih sa ispitivanjem efikasnosti III faze (Protokol 020). Kod muškarca koji nisu imali prethodni kontakt sa 14 uobičajnih tipova HPV-a primjena GARDASIL vakcine je smanjila učestalost lezija vanjskih genitalija uzrokovanih HPV-om, bez obzira da li se radi o tipovima obuhvaćenim vakcinom ili ne za 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). Kako GARDASIL ne utiče na tok infekcije ili bolesti prisutnih prilikom početka vakcinacije, analizom cjelokupne populacije [eng. *Full Analysis Set (FAS)*], korist vakcinacije u odnosu na ukupnu učestalost lezija vanjskih genitalija je bio niži, sa smanjenjem od 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9).

Uticaj na biopsiju i definitivne postupke liječenja

Uticaj vakcine GARDASIL na stopu biopsije i liječenje lezija vanjskih genitalija, neovisno o tipu HPV-a je procijenjen kod 2545 ispitanika obuhvaćenih Protokolom 020. U populaciji koja nikad nije bila izložena HPV-u (bez prethodnog kontakta sa 14 uobičajnih tipova HPV-a), GARDASIL vakcina je smanjila udio muškaraca koji su imali biopsiju za 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) i koji su liječeni do kraja ispitivanja za 47,7% (95% CI: 18,4, 67,1). U FAS populaciji, odgovarajuće smanjenje je iznosilo 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) i 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

Imunogenost

Testovi za mjerenje imunološkog odgovora

Za vakcine protiv HPV-a do sada nije utvrđen najniži nivo antitijela povezan sa zaštitnim djelovanjem.

Imunogenost vakcine GARDASIL procijenjena je kod 20132 (GARDASIL n = 10723; placebo n = 9409) djevojaka i žena u dobi od 9 do 26 godina, kod 5417 (GARDASIL n = 3109; placebo n = 2308) dječaka i muškaraca u dobi od 9 do 26 godina i 3819 (GARDASIL n = 1911; placebo n = 1908) žena u dobi od 24 do 45 godina.

Za procjenu imunološkog odgovora na svaki pojedini tip obuhvaćen vakcinom primijenjeni su imunotestovi specifični za pojedine tipove i kompetitivni cLIA test (engl. *competitive Luminex-based*

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

immunoassay), oslanjajući se na standarde za svaki pojedini tip. Ovaj test mjeri antitijela na jedan neutralizacijski epitop za svaki pojedini tip HPV-a.

Imunološki odgovor na GARDASIL u periodu od mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine

U kliničkim ispitivanjima kod žena u dobi od 16 do 26 godina, 99,8% postalo ih je seropozitivno na HPV 6; 99,8% na HPV 11; 99,8% na HPV 16 te 99,5% na HPV 18 u periodu od mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine. U kliničkom ispitivanju kod žena u dobi od 24 do 45 godina, 98,4%, žena koje su primile GARDASIL postalo je seropozitivno na HPV 6; 98,1% na HPV 11; 98,8% na HPV 16 i 97,4% na HPV 18 u periodu od mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine GARDASIL. U kliničkim ispitivanjima kod muškaraca u dobi od 16 do 26 godina, 98,9% muškaraca koji su primili GARDASIL postali su seropozitivni na HPV 6, 99,2% na HPV 11, 98,8% na HPV 16 i 97,4% na HPV 18 u periodu od mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine GARDASIL. GARDASIL je izazvao povećanje geometrijskog srednjeg titra [eng. *geometric mean titre* (GMT)] anti-HPV antitijela u periodu od mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine kod svih ispitivanih dobnih grupa.

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

Nivoi antitijela na HPV kod ispitanika koji su primili placebo, a koji su preboljeli HPV infekciju (seropozitivni sa negativnim PCR nalazom) bili su značajno niži nego oni potaknuti vakcinom. Osim toga, nivoi antitijela na HPV (GMT) kod vakcinisanih ispitanika zadržali su se na graničnoj vrijednosti ili iznad nje za vrijeme dugoročnog praćenja u ispitivanjima faze III (vidi niže, *Trajnost imunološkog odgovora na GARDASIL*).

Ekstrapolacija (engl. *bridging*) efikasnosti vakcine GARDASIL iz rezultata dobivenih kod žena na populaciju djevojčica

U kliničkom ispitivanju (Protokol 016) poređena je imunogenost vakcine GARDASIL između djevojčica u dobi od 10 do 15 godina i žena u dobi od 16 do 23 godine. Od osoba koje su primile vakcinu, njih 99,1% do 100% postali su seropozitivni na sve serotipove vakcine u roku od mjesec dana nakon primljene treće doze.

U Tabeli 6 poredi se geometrijski srednji titar antitijela na HPV tipove 6, 11, 16 i 18 kod djevojčica u dobi od 9 do 15 godina i žena u dobi od 16 do 26 godina izmjerenih mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine.

Tabela 6: Ekstrapolacija podataka o imunogenosti iz podataka o populaciji žena u dobi od 16 do 26 godina na populaciju djevojčica u dobi od 9 do 15 godina (populacije koje su završile ispitivanje u skladu sa protokolom) na osnovu titra antitijela izmjerenih cLIA testom

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

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

Odgovor na HPV kod djevojčica u dobi od 9 do 15 godina u 7. mjesecu ispitivanja nije bio slabiji od onoga kod žena u dobi od 16 do 26 godina kod kojih je efikasnost vakcine utvrđena u fazi III ispitivanja. Mjerenja provedena u 7. mjesecu ispitivanja ukazala su na povezanost dobi i imunogenosti budući da su nivoi antitijela na HPV bili značajno viši kod osoba mlađih od 12 godina nego kod onih starijih od 12 godina.

Na osnovu ove ekstrapolacije podataka o imunogenosti utvrđena je efikasnost vakcine GARDASIL kod djevojčica u dobi od 9 do 15 godina.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 018, praćeno je 369 djevojčica u dobi od 9 do 15 godina koje su primile GARDASIL vakcinu u osnovnom ispitivanju. U PPE populaciji djevojčica, nije bio zapažen nijedan slučaj HPV oboljenja (bilo koji stepen CIN-a povezan sa HPV tipovima 6/11/16/18

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

i genitalne bradavice) tokom 10,7 godina (medijan praćenja od 10,0 godina).

Ekstrapolacija efikasnosti vakcine GARDASIL iz rezultata dobivenih kod muškaraca na populaciju dječaka

Da bi se poredila imunogenost vakcine GARDASIL kod dječaka u dobi od 9 do 15 godina i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina korištena su tri klinička ispitivanja (Protokol 016, 018 i 020). U grupi vakcinisanih je od 97,4% do 99,9% osoba postalo seropozitivno na sve serotipove vakcine u roku od mjesec dana nakon primljene treće doze.

U Tabeli 7 poredi se geometrijski srednji titar antitijela na HPV tipove 6, 11, 16 i 18 kod dječaka u dobi od 9 do 15 godina i muškaraca u dobi od 16 do 26 godina izmjerenih mjesec dana nakon primljene treće doze vakcine.

Tabela 7: Ekstrapolacija podataka o imunogenosti iz podataka o populaciji muškaraca u dobi od 16 do 26 godina na populaciju dječaka u dobi od 9 do 15 godina (populacije koje su završile ispitivanje u skladu sa protokolom) na osnovu titra antitijela izmjerenih cLIA testom

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

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

Odgovor na HPV kod dječaka u dobi od 9 do 15 godina u 7. mjesecu ispitivanja nije bio slabiji od onoga kod muškaraca u dobi od 16 do 26 godina kod kojih je efikasnost vakcine utvrđena u fazi III ispitivanja. Mjerenja provedena u 7. mjesecu ukazala su na povezanost dobi i imunogenosti budući da su nivoi antitijela na HPV bili značajno viši kod mlađih osoba.

Na osnovu ekstrapolacije podataka o imunogenosti utvrđena je efikasnost vakcine GARDASIL kod dječaka u dobi od 9 do 15 godina.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 018, praćeno je 326 dječaka u dobi od 9 do 15 godina koji su primili GARDASIL vakcinu u osnovnom ispitivanju. U PPE populaciji dječaka, nije bio zapažen nijedan slučaj HPV oboljenja (vanjske genitalne lezije povezane sa HPV tipovima 6/11/16/18) tokom 10,6 godina (medijan praćenja od 9,9 godina).

Trajnost imunološkog odgovora na GARDASIL

Podgrupa osoba uključenih u ispitivanja faze III je bila praćena tokom dugotrajnog perioda u pogledu sigurnosti, imunogenosti i efikasnosti. Uz cLIA test, za procjenu trajnosti imunološkog odgovora koristio se i Luminex imunološki test za određivanje ukupnih IgG (IgG LIA).

U svim populacijama (žene u dobi od 9 do 45 godina, muškarci u dobi od 9 do 26 godina) najviši geometrijski srednji titar antitijela na anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 i anti-HPV 18 izmjeren cLIA testom je bio zapažen u 7. mjesecu ispitivanja. Nakon toga, geometrijski srednji titar je opadao od 24. do 48. mjeseca i potom se generalno stabilizovao. Trajanje imunosti nakon serije od 3 doze je zapaženo do 14 godina nakon vakcinacije.

Djevojčice i dječaci koji su primili GARDASIL vakcinu u dobi od 9 do 15 godina u osnovnom ispitivanju prema Protokolu 018 bili su praćeni u produžetku ispitivanja. Ovisno o tipu HPV-a, 60-96% ispitanika bilo je seropozitivno na cLIA testu, a 78-98% na IgG LIA testu 10 godina nakon vakcinacije (vidi Tabelu 8).

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

Tabela 8: Podaci o dugotrajnoj imunogenosti (populacija prema protokolu) na osnovu procenta seropozitivnih ispitanika, izmjereno cLIA i IgG LIA testovima (Protokol 018) nakon 10 godina, kod djevojčica i dječaka u dobi od 9 do 15 godina

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

Žene koje su primile GARDASIL vakcinu u dobi od 16 do 23 godina u osnovnom ispitivanju prema Protokolu 015 su praćene u produžetku ispitivanja. Četrnaest godina nakon vakcinacije, 91% je bilo seropozitivno na anti-HPV tip 6, 91% na tip 11; 98% na tip 16 i 52% na tip 18, na osnovu nalaza cLIA testa, a na osnovu nalaza IgG LIA testa 98% je bilo seropozitivno na anti-HPV tip 6, 98% na tip 11; 100% na tip 16 i 94% na tip 18.

Žene koje su primile GARDASIL vakcinu u dobi od 24 do 45 godina u osnovnom ispitivanju prema Protokolu 019 bile su praćene u produžetku ispitivanja. Deset godina nakon vakcinacije, 79% je bilo seropozitivno na anti-HPV tip 6, 85% na tip 11, 94% na tip 16 i 36% na tip 18, na osnovu nalaza cLIA testa, a na osnovu nalaza IgG LIA testa 86% je bilo seropozitivno na anti-HPV tip 6, 79% na tip 11; 100% na tip 16 i 83% na tip 18.

Muškarci koji su primili GARDASIL vakcinu u dobi od 16 do 26 godina u osnovnom ispitivanju prema Protokolu 020 bili su praćeni u produžetku ispitivanja. Deset godina nakon vakcinacije, 79% je bilo seropozitivno na anti-HPV tip 6, 80% na tip 11; 95% na tip 16 i 40% na tip 18, na osnovu nalaza cLIA testa, a na osnovu nalaza IgG LIA testa 92% je bilo seropozitivno na anti-HPV tip 6, 92% na tip 11; 100% na tip 16 i 92% na tip 18.

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

Dokazi anamnestičkoga odgovora (imunološkog pamćenja)

Anamnestički odgovor je primijećen kod vakcinisanih žena sa seropozitivnim nalazima na odgovarajuće tipove HPV-a prije vakcinacije. Osim toga, u jednoj podgrupi vakcinisanih žena, koje su primile provokacijsku dozu (eng. *challenge dose*) GARDASIL vakcine 5 godina nakon početka vakcinacije, primijećen je brz i snažan anamnestički odgovor koji je bio viši od geometrijskog srednjeg titra antitijela na HPV zabilježenog mjesec dana nakon 3. doze vakcine.

Osobe zaražene virusom HIV-a

Kod 126 osoba u dobi od 7 do 12 godina zaraženih virusom HIV-a (od kojih je 96 primilo GARDASIL) je provedeno akademsko ispitivanje koje je dokumentovalo sigurnost i imunogenost GARDASIL vakcine. Serokonverzija na sva 4 antigena se javila kod više od 96% ispitanika. Geometrijski srednji titar je bio nešto niži nego geometrijski srednji titar zabilježen u drugim ispitivanjima kod osoba iste dobi koje nisu zaražene virusom HIV-a. Klinički značaj slabijeg odgovora nije poznat. Sigurnosni profil je bio sličan onome zabilježenom u drugim ispitivanjima kod osoba koje nisu zaražene virusom HIV-a. Vakcinisanje nije uticalo na CD 4% ili HIV RNA u plazmi.

Imunološki odgovori na GARDASIL prema rasporedu vakcinacije sa 2 doze kod pojedinaca u dobi od 9 do 13 godina

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

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

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

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

U tom istom ispitivanju, kod djevojčica u dobi od 9 do 13 godina, imunološki odgovor nakon vakcinacije sa 2 doze je bio brojčano niži nego nakon vakcinacije sa 3 doze (n=248 u 7. mjesecu ispitivanja; n=82 u 36. mjesecu). Nije poznat klinički značaj ovih nalaza. Podgrupa učesnika u ispitivanju iz grupe koja je primila 2 doze (n=50) bila je praćena 5. godine nakon vakcinacije (60. mjesec nakon 1. doze). Među djevojčicama koje su primile 2 doze vakcine, 96% ih je još uvijek bilo seropozitivno na anti-HPV 6, 100% na anti-HPV 11, 100% na anti-HPV 16 i 84% na anti-HPV 18, na osnovu nalaza cLIA testa.

Trajanje zaštite vakcinacije sa 2 doze GARDASIL vakcine nije ustanovljeno.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nije primjenjivo.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti pojednačnog i ponovljenog doziranja nisu otkrila posebne rizike za ljude.

GARDASIL je nakon jednokratne odnosno višekratne intramuskularne injekcije, kod skotnih ženki štakora doveo do specifičnog odgovora antitijela na HPV tipove 6, 11, 16 i 18. Antitijela na sva četiri tipa HPV-a prenijela su se na mladunčad za vrijeme gestacije a vjerovatno i za vrijeme dojenja. Nije primijećeno nikakvo djelovanje vakcine na razvoj, ponašanje, razmnožavanje odnosno plodnost mladunčadi.

GARDASIL vakcina primijenjena na mužjacima štakora pri punoj humanoj dozi (120 mcg ukupnih proteina) nije uticala na reproduktivne sposobnosti uključujući plodnost, količnu sperme i pokretljivost sperme, i nije opažena povezanost vakcine sa ukupnim djelovanjem ili histomorfološkim promjenama na testisima i efektima na promjenu težine testisa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Natrijev hlorid
L-histidin
Polisorbat 80
Natrijev borat
Voda za injekcije

Za adjuvans vidi dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Budući da nije istražena kompatibilnost vakcine, ista se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

<u>Suspenzija za injekciju:</u>

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

GARDASIL se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz frižidera.

Podaci iz ispitivanja o stabilnosti pokazuju da su komponente vakcine stabilne 72 sata kad se čuvaju na temperaturi od 8°C do 42°C. Na kraju tog perioda, GARDASIL treba primijeniti ili baciti. Ovi podaci su namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog pomjeranja temperature čuvanja.

Suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici:

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati. Napunjenu špricu čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

GARDASIL se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz frižidera.

Podaci iz ispitivanja o stabilnosti pokazuju da su komponente vakcine stabilne 72 sata kad se čuvaju na temperaturi od 8°C do 42°C. Na kraju tog perioda, GARDASIL treba primijeniti ili baciti. Ovi podaci su namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog pomjeranja temperature čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Suspenzija za injekciju:

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo) sa čepom (hlorobutil elastomer obložen FluroTec-om ili Teflonom) i plastičnim zatvaračem (sa aluminijskim osiguračem) u pakovanjima od 1 ili 10 bočica.

Suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici:

0,5 ml suspenzije u napunjenoj šprici (staklo) sa graničnikom klipa (silikonizirani bromobutil elastomer obložen FluroTec-om ili neobloženi hlorobutil elastomer) i zatvaračem na vrhu (bromobutil), sa 2 igle u pakovanju sa 1 špricom ili sa 20 igala u pakovanju sa 10 šprica.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje lijekom i posebne mjere za uklanjanje nesikorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Suspenzija za injekciju:

- Prije nego što se promućka, GARDASIL može izgledati kao bistra tečnost sa bijelim talogom.
- Prije primjene dobro protresite kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se dobro promućka, tečnost je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizuelno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite vakcinu ako ste primijetili čestice ili promjenu boje.
- Pomoću sterilne igle i šprice izvucite 0,5 ml doze vakcine iz jednodozne bočice.
- Odmah ubrizgajte intramuskularno (i.m.), po mogućnosti u deltoidnoj zoni nadlaktice ili gornjoj anterolateralnoj zoni bedra.
- Vakcinu treba primijeniti u originalnom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu vakcine.

Svi neiskorišteni lijekovi i otpadni materijali se moraju odlagati u skladu sa propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

Suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici:

- Prije nego što se promućka, GARDASIL može izgledati kao bistra tečnost sa bijelim talogom.
- Prije primjene dobro protresite napunjenu špricu kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se dobro promućka, tečnost je bijela i zamućena.

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.

- Prije primjene, vizuelno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite vakcinu ako ste primijetili čestice ili promjenu boje.
- U pakovanju su priložene dvije igle različitih dužina. Odaberite odgovarajuću iglu zavisno od uzrasta i težine bolesnika kako biste omogućili intramuskularnu (i.m.) primjenu.
- Iglu spojite zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto spojena sa špricom. Primijenite cijelu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah ubrizgajte intramuskularno (i.m.), po mogućnosti u deltoidnoj zoni nadlaktice ili gornjoj anterolateralnoj zoni bedra.
- Vakcinu treba primijeniti u originalnom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu vakcine.

Svi neiskorišteni lijekovi i otpadni materijali se moraju odlagati u skladu sa propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Nosilac dozvole
MERCK SHARP & DOHME BH d.o.o.
Tešanjska 24a, 71000 Sarajevo
BOSNA I HERCEGOVINA

Proizvođač
MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem
NIZOZEMSKA

Proizvođač gotovog lijeka
MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39, Postbus 581, 2003 PC Haarlem
NIZOZEMSKA

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:
GARDASIL suspenzija za injekciju: 04-07.3-2-443/17 od 06. juna 2017.
GARDASIL suspenzija za injekciju: 04-07.3-2-444/17 od 06. juna 2017.
GARDASIL suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici: 04-07.3-2-445/17 od 06. juna 2017.
GARDASIL suspenzija za injekciju u napunjenoj šprici: 04-07.3-2-446/17 od 06. juna 2017.

Odobreno
ALMBIH
11.8.2020.