

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Gardasil<sup>®</sup>, 20 mikrograma/0,5 mL + 40 mikrograma/0,5 mL + 40 mikrograma/0,5 mL + 20 mikrograma/0,5 mL, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: vakcina protiv humanog papilomavirusa (tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna, adsorbovana

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 mL) sadrži približno:

humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 6, L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrograma
humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 11, L1 protein <sup>2,3</sup>	40 mikrograma
humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 16, L1 protein <sup>2,3</sup>	40 mikrograma
humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 18, L1 protein <sup>2,3</sup>	20 mikrograma

<sup>1</sup> Humani papilomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u ćelijama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) rekombinantnom DNK tehnologijom.

<sup>3</sup> adsorbovan na adjuvans aluminijum-hidroksifosfat-sulfat, amorfni (0,225 miligrama Al).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Pre mućkanja, Gardasil je bistra tečnost sa belim precipitatom. Nakon što se dobro promućka, tečnost je bela i zamućena.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Gardasil je vakcina za primenu kod osoba uzrasta od 9 godina i starijih, za prevenciju:

- premalignih genitalnih lezija (cervikalnih, vulvarnih i vaginalnih), premalignih analnih lezija, kancera cerviksa i kancera anusa povezanih sa određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV).
- genitalnih kondiloma (*condyloma acuminata*) povezanih sa određenim tipovima HPV-a.

Za važne informacije o podacima koji podržavaju ove indikacije, videti odeljke 4.4 i 5.1.

Primena vakcine Gardasil treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama nacionalnih referentnih institucija.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Osobe uzrasta od 9 do, uključujući i 13 godina*

Gardasil se može primeniti prema rasporedu za 2 doze (0,5 mL primljeno u 0. i 6. mesecu) (videti odeljak 5.1).

Ukoliko se druga doza vakcine primeni ranije od 6 meseci nakon prve doze, tada se mora primeniti i treća doza.

Takođe, vakcina Gardasil se može primeniti i prema rasporedu za 3 doze (0,5 mL primljeno u 0., 2. i 6. mesecu).

Drugu dozu treba primeniti najmanje jedan mesec nakon prve doze, a treću dozu najmanje 3 meseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primeniti u roku od 1 godine.

#### *Osobe uzrasta od 14 godina i stariji*

Vakcinu Gardasil treba primeniti prema rasporedu za 3 doze (0,5 mL primljeno u 0., 2. i 6. mesecu).

Drugu dozu treba primeniti najmanje jedan mesec nakon prve doze, a treću dozu najmanje 3 meseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primeniti u roku od 1 godine.

Primena vakcine Gardasil treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama nacionalnih referentnih institucija.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene vakcine Gardasil kod dece mlađe od 9 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka (videti odeljak 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu vakcine Gardasil do kraja sprovedu ciklus vakcinacije vakcinom Gardasil (videti odeljak 4.4).

Potreba za buster dozom nije utvrđena.

#### Način primene

Vakcinu treba primeniti intramuskularnom injekcijom. Najpogodniji deo tela je deltoidna regija nadlaktice ili gornja anterolateralna površina butine.

Gardasil se ne sme primenjivati intravaskularno. Supkutana i intradermalna primena nisu ispitivane. Ovi načini primene se ne preporučuju (videti odeljak 6.6).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Osobe kod kojih se posle primene vakcine Gardasil jave simptomi preosetljivosti ne smeju da prime sledeće doze vakcine Gardasil.

Primena vakcine Gardasil mora biti odložena kod osoba koje imaju teško akutno febrilno stanje, odnosno akutnu virusnu infekciju. Međutim, prisustvo manje infekcije, kao što je blaga infekcija gornjeg dela respiratornog trakta i blago povišena telesna temperatura, ne predstavljaju kontraindikaciju za imunizaciju.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Odluku da se osoba vakciniše treba doneti uz prethodno razmatranje rizika od prethodne izloženosti HPV i moguće koristi od vakcinacije.

Kao i kod svih vakcina koje se primenjuju putem injekcije, neophodno je da uvek bude dostupna odgovarajuća medicinska terapija u slučaju nastanka retkih anafilaktičkih reakcija nakon primene vakcine.

Sinkopa (iznenadni, kratkotrajni gubitak svesti), ponekad udružena sa padom, se može javiti nakon ili čak pre bilo koje vakcinacije, naročito kod adolescenata, kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može biti

propraćena sa nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i tonično-klonični pokreti udova tokom oporavka. Stoga je vakcinisanu osobu potrebno pažljivo nadgledati otprilike 15 minuta nakon primene vakcine. Važno je obezbediti odgovarajuće mere zaštite kako bi se izbegle povrede prilikom gubitka svesti.

Kao i kod primene drugih vakcina, vakcinacija vakcinom Gardasil možda neće zaštititi sve koji su primili vakcinu.

Gardasil će zaštititi samo od onih bolesti koje su uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 i u ograničenoj meri protiv bolesti koje su uzrokovane određenim povezanim HPV tipovima (videti odeljak 5.1). Iz tog razloga, treba nastaviti sa adekvatnim merama predostrožnosti u cilju sprečavanja bolesti koje se prenose seksualnim putem.

Vakcina Gardasil je namenjena samo za profilaktičku primenu i ne deluje na aktivne HPV infekcije ili utvrđeno kliničko oboljenje. Nije utvrđeno da Gardasil ima terapijski efekat. Stoga ova vakcina nije indikovana za terapiju kancera cerviksa, displastičnih lezija visokog stepena na cerviksu, vulvi i vaginalnih displastičnih lezija ili genitalnih kondiloma. Takođe, vakcina nije namenjena za sprečavanje progresije drugih, već postojećih lezija povezanih sa HPV-om.

Gardasil ne sprečava pojavu lezija izazvanih tipom HPV-a kod osoba koje su u vreme vakcinacije već bile inficirane tim tipom HPV-a (videti odeljak 5.1).

Pri upotrebi vakcine Gardasil kod odraslih žena treba uzeti u obzir prevalencu različitih tipova HPV-a u odnosu na geografsku regiju.

Vakcina nije zamena za rutinski pregled cerviksa. Budući da nijedna vakcina nije 100% efektivna i da Gardasil neće pružiti zaštitu od svih tipova HPV-a ili infekcija HPV-om koje su prisutne u vreme vakcinacije, rutinski pregled cerviksa je i dalje od ključne važnosti i treba ga sprovoditi u skladu sa lokalnim preporukama.

Bezbednost i imunogenost vakcine je procenjavana kod osoba uzrasta od 7 do 12 godina kod kojih je potvrđena infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (videti odeljak 5.1). Osobe sa poremećenim imunološkim odgovorom, bilo zbog primene jake imunosupresivne terapije, genetskog oštećenja ili nekog drugog razloga, možda neće odgovoriti na vakcinu.

Ovu vakcinu treba davati sa oprezom osobama sa trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem zgrušavanja krvi jer intramuskularna primena vakcine kod ovih osoba može dovesti do krvarenja.

Trenutno su u toku ispitivanja sa dugotrajnim praćenjem kako bi se utvrdila dužina trajanja zaštite. (Videti odeljak 5.1).

Nema podataka o bezbednosti, imunogenosti ili efikasnosti koji bi išli u prilog zameni vakcine Gardasil drugim HPV vakcinama koje ne pokrivaju iste tipove HPV-a. Zbog toga je važno da se tokom celog režima doziranja propisuje ista vakcina.

Gardasil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Osobe koje su primale imunoglobulin ili derivate krvi u periodu od šest meseci pre prve doze vakcine su bile isključene iz svih kliničkih ispitivanja.

##### Primena sa drugim vakcinama

Istovremena primena vakcine Gardasil sa hepatitis B (rekombinantnom) vakcinom (ali na drugom mestu primene, za vakcine koje se primenjuju putem injekcije) nije dovela do promene imunološkog odgovora na

HPV tipove. Seroprotektivni odnos (određeni broj osoba koje su postigle seroprotektivni nivo anti-HBs  $\geq 10$  mi.j./mL) nije bio poremećen (96,5% za istovremenu vakcinaciju i 97,5% samo za vakcinaciju hepatitisa B vakcinom). Geometrijska srednja vrednost titra anti-HBs -antitela je bila niža pri istovremenoj primeni, ali klinička značajnost nije poznata.

Vakcina Gardasil se može istovremeno primeniti sa kombinovanom buster vakcinom koja sadrži toksoid difterije (d) i tetanusa (T), zajedno sa pertusisom [acelularni, komponentni] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivisanim] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcine), pri čemu odgovor antitela ni na jednu komponentu jedne ili druge vakcine neće biti značajno promenjen. Međutim, pojava niže geometrijske srednje vrednosti titra anti-HPV je primećena u grupi koja je primala obe vakcine. Klinički značaj ove pojave nije poznat. Ovo se bazira na rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem je kombinovana vakcina dTap-IPV istovremeno primenjena sa prvom dozom vakcine Gardasil (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena vakcine Gardasil sa drugim vakcinama izuzev gorenavedenih nije ispitivana.

#### Primena sa hormonskim kontraceptivima

U kliničkim ispitivanjima je 57,5% žena uzrasta između 16 i 26 godina i 31,2% žena uzrasta između 24 i 45 godina koje su primile Gardasil je koristilo hormonske kontraceptive tokom perioda vakcinacije. Izgleda da primena hormonskih kontraceptiva nije uticala na imunološki odgovor na vakcinu Gardasil.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu sprovedena posebna ispitivanja delovanja vakcine kod trudnica. Tokom programa kliničkog razvoja, 3819 žena (vakcina = 1894 u odnosu na placebo = 1925) prijavilo je bar jednu trudnoću. Nije bilo značajnih razlika u vrsti anomalija ili odnosu trudnoća sa neželjenim ishodom između pojedinaca koji su primili Gardasil i koji su primili placebo. Ovi podaci o primeni kod trudica (više od 1000 izloženih ishoda) ne ukazuju na malformativnu ni fetoneonatalnu toksičnost.

Podaci o primeni vakcine Gardasil tokom trudnoće nisu doveli do promene u njenom bezbednosnom profilu. Međutim, ovi podaci nisu dovoljni da bi se preporučila primena vakcine Gardasil tokom trudnoće. Vakcinaciju treba odložiti do završetka trudnoće.

#### Dojenje

Tokom vakcinacije u okviru kliničkih ispitivanja bilo vakcinom Gardasil ili placebo, stepen pojave neželjenih reakcija kod dojilja i odojčadi bio je uporediv u grupi koje su primile vakcinu i onima koje su primile placebo. Dodatno, imunogenost vakcine bila je uporediva između dojilja i žena koje nisu dojile tokom primene vakcine.

Stoga, vakcina Gardasil se može primeniti tokom dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne uticaje u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Nisu primećeni uticaji na plodnost kod mužjaka pacova (videti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

### A. Sažetak bezbednosnog profila

U 7 kliničkih ispitivanja (6 placebo kontrolisanih), osobe su primile Gardasil ili placebo na dan uključenja u ispitivanja i približno 2 i 6 meseci nakon toga. Nekoliko osoba (0,2%) je prekinulo ispitivanje zbog neželjenih reakcija. Bezbednost je procenjivana ili u celokupnoj populaciji u studijama (6 studija) ili u prethodno definisanoj podgrupi (jedna studija) populacije u studiji pomoću kartona vakcinacija tokom 14 dana nakon svake injekcije vakcine Gardasil ili placeba. Kontrolisanim nadzorom pomoću kartona vakcinacije obuhvaćeno je 10088 osoba (6995 ženskog pola uzrasta od 9 do 45 godina i 3093 muškarca uzrasta od 9 do 26 godina u trenutku uključivanja) koji su primili vakcinu Gardasil i 7995 osoba (5692 ženskog i 2303 muškog pola) koji su primili placebo.

Najčešće primećene neželjene reakcije su bile reakcije na mestu primene injekcije (77,1% vakcinisanih osoba u periodu od 5 dana nakon bilo koje posete zbog vakcinacije) i glavobolja (16,6% vakcinisanih osoba). Ove neželjene reakcije su obično bile blagog ili umerenog intenziteta.

### B. Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

#### Klinička ispitivanja

Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije povezane sa primenom vakcine, primećene kod osoba koje su primile vakcinu Gardasil sa učestalošću od najmanje 1,0% i takođe sa većom učestalošću nego što je primećena kod osoba koje su primile placebo.

Svrstane su u kategorije učestalosti prema sledećoj konvenciji:

veoma česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retke ( $< 1/10000$ ).

#### Iskustva nakon stavljanja leka u promet

Tabela 1 takođe uključuje dodatne neželjene događaje spontano prijavljivane nakon stavljanja vakcine Gardasil u promet širom sveta. Kako su ovi događaji dobrovoljno prijavljivani u populaciji čija veličina nije određena, nije moguće uvek pouzdano proceniti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročno-posledičnu povezanost sa izloženosti vakcini. Posledično, učestalost ovih neželjenih događaja je kvalifikovana kao "nepoznata".

Tabela 1: Neželjeni događaji koji su se javili nakon primene vakcine Gardasil u kliničkim ispitivanjima i praćenjem nakon stavljanja u promet

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeni događaji
Infekcije i infestacije	nepoznata	celulitis na mestu primene injekcije*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	nepoznata	idiopatska trombocitopenijska purpura*, limfadenopatija*
Poremećaji imunskog sistema	nepoznata	reakcije preosetljivosti uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije*
Poremećaji nervnog sistema	veoma česta	glavobolja
	nepoznata	akutni diseminovani encefalomijelitis*, vrtoglavica <sup>1</sup> *, <i>Guillain-Barré</i> -ov sindrom*, sinkopa ponekad praćena tonično-kloničnim pokretima*
Gastrointestinalni poremećaji	česta	mučnina
	nepoznata	povraćanje*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	česta	bol u ekstremitetima
	nepoznata	artralgija*, mijalgija*

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	veoma česta	na mestu primene injekcije: eritem, bol, oticanje
	česta	pireksija
	nepoznata	na mestu primene injekcije: podlivi, pruritus astenija*, jeza*, zamor*, osećaj slabosti*

\* Neželjeni događaji nakon stavljanja u promet (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<sup>1</sup> U toku kliničkih ispitivanja, vrtoglavica je primećena kao česta neželjena reakcija kod žena. Kod muškaraca, vrtoglavica nije češće primećena kod osoba koje su primile vakcinu u odnosu na osobe koje su primile placebo.

Dodatno, u kliničkim ispitivanjima uočene su neželjene reakcije sa učestalošću manjom od 1%, a za koje su ispitivači procenili da su povezane sa vakcinom ili placebo:

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

veoma retke: bronhospazam.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

retke: urtikarija.

Devet slučajeva urtikarije (0,06%) je prijavljeno u grupi koja je primala vakcinu Gardasil i 20 slučajeva (0,15%) u grupi koja je primala placebo koji sadrži adjuvans.

U kliničkim studijama, pojedinci iz populacije u kojoj je praćena bezbednost primene su prijavljivali bilo koje nove promene u svom zdravstvenom stanju tokom perioda praćenja. Među 15706 pojedinaca koji su primili Gardasil i 13617 pojedinaca koji su primili placebo, bilo je 39 prijavljenih slučajeva nespecifičnog artritisa/artropatije, od kojih 24 u grupi koja je primila Gardasil i 15 u grupi koja je primila placebo.

U kliničkoj studiji na 843 zdrava adolescenta (muškog i ženskog pola) uzrasta od 11 do 17 godina, pokazalo se da je, pri primeni prve doze vakcine Gardasil istovremeno sa kombinovanom buster vakcinom protiv difterije, tetanusa, pertusisa [acelularno, komponentno] i poliomijelitisa [inaktivisano], prijavljena češća pojava oticanja na mestu primene injekcije i glavobolja koje su pratile istovremenu primenu. Primećena razlika iznosila je < 10% i kod najvećeg broja ispitanika, prijavljeni neželjeni događaji su bili blagog do umerenog intenziteta.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Postoje izveštaji o primeni većih doza vakcine Gardasil od preporučenih.

Uopšteno, profil neželjenih događaja prijavljen kod predoziranja odgovarao je profilu opisanom kod primene preporučenih pojedinačnih doza vakcine Gardasil.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** virusne vakcine, papilomavirus vakcine

**ATC šifra:** J07BM01

#### *Mehanizam dejstva*

Gardasil je adjuvantna neinfektivna rekombinantna kvadrivalentna vakcina pripremljena od visokoprečišćenih čestica nalik virusu glavnog L1 proteina kapsida HPV tipova 6, 11, 16 i 18. Čestice nalik virusu ne sadrže virusnu DNK, tako da ne mogu da inficiraju ćelije, niti mogu da se reprodukuju ili izazovu bolest. HPV-om mogu da se inficiraju samo ljudi, ali studije na životinjama sa analognim papilomavirusima pokazuju da je efikasnost vakcina sa L1 česticama nalik virusu posredovana razvojem humoralnog imunološkog odgovora.

Procenjuje se da su HPV tipovi 16 i 18 su odgovorni za nastanak približno 70% kancera cerviksa i 75-80% kancera anusa; 80% adenokarcinoma *in situ* (AIS); 45-70% intraepitelnih neoplazija cerviksa visokog stepena (CIN 2/3); 25% intraepitelnih neoplazija cerviksa niskog stepena (CIN 1); približno 70% intraepitelnih neoplazija vulve visokog stepena povezanih sa HPV-om (VIN 2/3) i vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena (VaIN 2/3) kao i 80% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stepena povezanih sa HPV-om (AIN 2/3). HPV 6 i 11 su odgovorni za približno 90% genitalnih kondiloma i 10% intraepitelnih neoplazija cerviksa niskog stepena (CIN 1). CIN 3 i AIS su prihvaćeni kao neposredni prekursori invazivnog kancera cerviksa.

Termin „premaligne genitalne lezije“ u odeljku 4.1 odgovara intraepitelnim neoplazijama cerviksa visokog stepena (CIN 2/3), intraepitelnim neoplazijama vulve visokog stepena (VIN 2/3) i intraepitelnim neoplazijama vagine visokog stepena (VaIN 2/3).

Termin „premaligne analne lezije“ u odeljku 4.1 odgovara intraepitelnim analnim neoplazijama visokog stepena (AIN 2/3).

Indikacija je zasnovana na pokazanoj efikasnosti vakcine Gardasil kod žena uzrasta od 16 do 45 godina i kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina i na pokazanoj imunogenosti vakcine Gardasil kod dece i adolescenata uzrasta od 9 do 15 godina.

#### *Kliničke studije*

##### Efikasnost kod žena uzrasta od 16 do 26 godina

Efikasnost vakcine Gardasil procenjivana je u 4 placebo-kontrolisane, dvostruko-slepe, randomizovane kliničke studije faze II i III uključujući ukupno 20541 ženu uzrasta od 16 do 26 godina koje su uključene i vakcinisane bez prethodne provere na postojanje HPV infekcije.

Primarni parametar efikasnosti je uključivao lezije vulve i vagine (genitalni kondilomi, VIN, VaIN) i CIN bilo kog stepena i cervikalne kancere povezane sa HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 (protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 i AIS i cervikalne kancere povezane sa HPV tipovima 16 ili 18 (protokol 015, FUTURE II), perzistentnu infekciju i oboljenje povezano sa HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 (protokol 007) i perzistentnu infekciju povezanu sa HPV tipom 16 (protokol 005). Primarne analize efikasnosti vezane za tipove HPV-a sadržane u vakcini (HPV 6, 11, 16 i 18) su sprovedene u populaciji po protokolu efikasnosti (engl. *per-protocol efficacy*, PPE) (tj. sve 3 doze vakcine su primenjene u roku od 1 godine od uključanja, nije bilo velikih odstupanja od protokola i učesnice ispitivanja nisu bile izložene relevantnim tipovima HPV-a pre prve doze i do mesec dana nakon treće doze (7. mesec)).

Prikazani rezultati efikasnosti objedinjuju analize više protokola studija. Efikasnost protiv CIN 2/3 ili AIS povezanih sa HPV 16/18 je zasnovana na podacima iz protokola 005 (parametri efikasnosti vezani samo za tip 16), 007, 013 i 015. Efikasnost za sve ostale parametre je zasnovana na protokolima 007, 013 i 015. Medijana trajanja praćenja za ove studije je bila 4,0; 3,0; 3,0, odnosno 3,0 godine za protokole 005; 007; 013, odnosno 015. Medijana trajanja praćenja za kombinovane protokole (005, 007, 013 i 015) je bila 3,6 godina. Rezultati dobijeni u pojedinačnim studijama podržavaju rezultate iz kombinovanih analiza. Gardasil je pokazao efikasnost protiv oboljenja izazvanih bilo kojim od četiri tipova HPV-a sadržanih u vakcini. Na kraju studije, ispitanici uključeni u dve studije faze III (protokol 013 i protokol 015), praćeni su 4 godine (medijana 3,7 godina).

Intraepitelna neoplazija cerviksa (CIN) stepena 2/3 (displazija umerenog do visokog stepena) i adenokarcinom *in situ* (AIS) su korišćeni u kliničkim ispitivanjima kao surogat marker za kancer cerviksa.

U dugotrajnom produžetku studije prema protokolu 015 praćeno je 1984 žene uzrasta 16-23 godine koje su vakcinisane vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji. U PPE populaciji nisu zabeleženi slučajevi HPV oboljenja (CIN visokog stepena povezan sa HPV tipovima 6/11/16/18) u periodu od približno 10 godina. U ovoj studiji, statistički je pokazano da je dužina trajanja zaštite oko 8 godina.

#### Efikasnost kod žena koje nisu bile izložene HPV tipovima sadržanim u vakcini

Efikasnost je merena počev od posete u 7. mesecu. Ukupno, 73% žena nije bilo izloženo (PCR negativno i seronegativno) na sva četiri tipa HPV pri uključivanju u ispitivanje.

Rezultati efikasnosti za relevantne parametre efikasnosti su analizirani u 2. godini nakon uključivanja u ispitivanje i na kraju studije (medijana trajanja praćenja = 3,6 godina) u populaciji koja je završila ispitivanje po protokolu prikazani su u tabeli 2.

U dopunskoj analizi, efikasnost vakcine Gardasil je procenjivana protiv CIN 3 i AIS povezanih sa HPV 16/18.

Tabela 2: Analiza efikasnosti vakcine Gardasil protiv lezija visokog stepena na cerviksu u PPE populaciji

	<b>Gardasil</b>	<b>Placebo</b>	<b>% Efikasnost posle 2 godine (95% CI)</b>	<b>Gardasil</b>	<b>Placebo</b>	<b>% Efikasnost *** na kraju studije (95% CI)</b>
	<b>Broj slučajeva</b>	<b>Broj slučajeva</b>		<b>Broj slučajeva</b>	<b>Broj slučajeva</b>	
	<b>Broj ispitanika*</b>	<b>Broj ispitanika*</b>		<b>Broj ispitanika*</b>	<b>Broj ispitanika*</b>	
<b>CIN 2/3 ili AIS povezani sa HPV-om 16/18</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
<b>CIN 3 povezan sa HPV-om 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
<b>AIS povezan sa HPV-om 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

\* Broj ispitanika sa najmanje jednim kontrolnim pregledom nakon 7. Meseca ispitivanja

\*\* Na osnovu virusoloških dokaza, prvi CIN 3 slučaj kod pacijenta hronično inficiranog HPV 52 je najverovatnije uzročno povezan sa prisustvom HPV 52. HPV 16 je nađen kod samo jednog uzorka od 11 (u 32,5-om mesecu) i nije detektovan u tkivu isečenom tokom LEEP (engl. *Loop Electro-Excision Procedure*). U drugom CIN 3 slučaju uočenom kod pacijentkinje inficirane sa HPV 51 prvog dana ispitivanja (u 2 od 9 uzoraka); HPV 16 je detektovan biopsijom u 51. mesecu (u 1 od 9 uzoraka) i HPV 56 je detektovan u 3 od 9 uzoraka u 52. mesecu u tkivu uzorkovanom tokom LEEP.

\*\*\* Pacijenti su praćeni do 4 godine (medijana 3,6 godina).

Napomena: Tačke procene i intervali pouzdanosti su prilagođeni osobi-vremenu praćenja.



Na kraju studije i u kombinovanim protokolima:

- efikasnost vakcine Gardasil protiv CIN 1 povezanog sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4),
- efikasnost vakcine Gardasil protiv CIN (1, 2, 3) ili AIS povezanih sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2),
- efikasnost vakcine Gardasil protiv VIN2/3 i VaIN 2/3 povezanih sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 100% (95% CI: 67,2, 100), odnosno 100% (95% CI, 55,4, 100),
- efikasnost vakcine Gardasil protiv genitalnih kondiloma povezanih sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9).

U protokolu 012 efikasnost vakcine Gardasil protiv 6-mesečne perzistentne infekcije [uzorci pozitivni tokom 2 ili više uzastopnih pregleda u razmaku od 6 meseci ( $\pm 1$  mesec) ili duže] povezane sa HPV 16 iznosila je 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) i 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) za HPV 18, posle praćenja u trajanju do 4 godine (prosečno 3,6 godina). Kod perzistentne infekcije u trajanju od 12 meseci, efikasnost protiv HPV 16 iznosila je 100,0 % (95% CI: 93,9, 100,0) i 100,0 % (95% CI: 79,9, 100,0) za HPV 18.

#### Efikasnost kod žena sa dokazanom infekcijom ili oboljenjem izazvanim HPV-om tipom 6, 11, 16 ili 18 u danu 1

Nije bilo dokaza o zaštiti od bolesti izazvane tipovima HPV-a sadržanim u vakcini na koje su žene bile PCR pozitivne u danu 1. Žene koje su pre vakcinacije već bile inficirane jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u vakcini su bile zaštićene od nastanka kliničkih oboljenja povezanih sa drugim tipovima HPV-a sadržanih u vakcini.

#### Efikasnost kod žena sa ili bez prethodne infekcije ili bolesti izazvane HPV-om tipova 6, 11, 16 ili 18

Modifikovana populacija ITT (engl. *intention to treat*) je uključivala žene koje su primile najmanje jednu dozu vakcine bez obzira na vrednosti HPV na dan 1, i kod kojih je praćenje slučajeva počelo 1 mesec nakon doze 1. Ova populacija predstavlja opštu populaciju žena u odnosu na prevalencu infekcije ili bolesti izazvane HPV-om u trenutku uključivanja. Rezultati su sažeti u tabeli 3.

Tabela 3: Efikasnost vakcine Gardasil protiv cervikalnih lezija visokog stepena u modifikovanoj ITT-populaciji uključujući žene bez obzira na početni HPV status

	Gardasil	Placebo	% Efikasnost** posle 2 godine (95% CI)	Gardasil	Placebo	% Efikasnost** na kraju studije (95% CI)
	Broj slučajeva Broj ispitanika*	Broj slučajeva Broj ispitanika*		Broj slučajeva Broj ispitanika*	Broj slučajeva Broj ispitanika*	
<b>CIN 2/3 ili AIS povezani sa HPV-om 16 ili HPV-om 18</b>	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
<b>CIN 3 povezan sa HPV-om 16/18</b>	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
<b>AIS povezan sa HPV-om 16/18</b>	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

\* Broj ispitanika sa najmanje jednim kontrolnim pregledom koji je usledio 30 dana posle dana 1

\*\* Procentualna efikasnost je izračunata na osnovu kombinovanih protokola. Efikasnost za CIN 2/3 ili AIS povezanih sa HPV-om 16/18 je zasnovana na podacima iz protokola 005 (parametri efikasnosti vezani samo za tip 16), 007, 013 i 015. Pacijenti su praćeni do 4 godine (medijana 3,6 godina).

Napomena: Tačke procene i intervali pouzdanosti su prilagođeni osobi-vremenu praćenja.

Efikasnost protiv VIN 2/3 povezanog sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), VaIN 2/3 povezanog sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4) i genitalnih kondiloma povezanih sa HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 je iznosila 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3) u kombinovanim protokolima na kraju studije.

Ukupno 12% populacije iz kombinovanih studija je imalo patološke nalaze Papa testa koji su ukazivali na CIN u danu 1. Među ženama sa patološkim nalazima Papa testa u danu 1, a koje su bile u danu 1 negativne (naive) na prisustvo određenih HPV tipova sadržanih u vakcini, efikasnost vakcine je bila velika. Nije zabeležena efikasnost vakcine među ženama sa patološkim nalazima Papa testa u danu 1 koje su već bile inficirane nekim od ovih HPV tipova u danu 1.

#### Zaštita od ukupnog opterećenja bolešću cerviksa izazvanog HPV-om kod žena uzrasta od 16 do 26 godina

Uticaj vakcine Gardasil na ukupni rizik pojave oboljenja cerviksa izazvanog HPV-om (tj. oboljenje izazvano bilo kojim tipom HPV-a) je procenjivan 30 dana nakon prve doze kod 17599 pojedinaca uključenih u dve studije efikasnosti Faze III (Protokoli 013 i 015). Među ženama koje nikad nisu bile izložene nekom od 14 čestih HPV tipova i imale su negativan Papa test u danu 1, primena vakcine Gardasil je pokazala smanjenje pojavljivanja CIN 2/3 ili AIS izazvanih HPV tipovima povezanim ili nepovezanim sa vakcinom za 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) i smanjenje pojavljivanja genitalnih kondiloma za 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8) na kraju studije.

U modifikovanoj ITT populaciji, korist od vakcine u odnosu na ukupnu incidencu CIN 2/3 ili AIS (izazvanih bilo kojim tipom HPV-a) i u odnosu na genitalne kondilome je bila znatno manja, sa smanjenjem od 18,4% (95% CI: 7,0, 28,4), odnosno 62,5% (95% CI: 54,0, 69,5), jer vakcina Gardasil ne utiče na tok infekcije ili oboljenja prisutnih u trenutku vakcinacije.

#### Uticaj na konačan izbor procedure terapije cerviksa

Uticaj vakcine Gardasil na stope konačnog izbora procedure terapije cerviksa nezavisno od uzročnih tipova HPV-a je procenjivan kod 18150 pojedinaca uključenih u Protokol 007, Protokol 013 i 015. U populaciji koja nikad nije bila izložena HPV-u (negativnoj na 14 uobičajenih HPV tipova i koje su imale negativan Papa test u danu 1), vakcina Gardasil je smanjila procenat žena kod kojih je donet konačan izbor procedure terapije cerviksa (*Loop Electro-Excision Procedure* ili *Cold-Knife Conization*) za 41,9% (95% CI: 27,7, 53,5) na kraju studije. U ITT populaciji, odgovarajuće smanjenje je iznosilo 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

#### Efikasnost unakrsne zaštite

Efikasnost vakcine Gardasil protiv CIN (bilo kog stepena) i CIN 2/3 ili AIS prouzrokovanih od strane 10 HPV tipova koji nisu sadržani u vakcini (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) strukturno povezanih sa HPV 16 ili HPV 18 je procenjena u kombinovanoj bazi podataka Faze III o efikasnosti (N = 17599) posle medijane praćenja od 3,7 godina (na kraju studije). Merena je efikasnost u odnosu na parametre efikasnosti bolesti izazvane unapred određenom kombinacijom HPV tipova koji nisu sadržani u vakcini. Studije nisu mogle da daju procenu efikasnosti protiv oboljenja izazvanih pojedinačnim HPV tipovima.

Primarne analize su rađene u u populaciji žena specificirano prema tipu HPV-a i zahtevano je da žene koje su učestvovalе imaju negativan rezultat na tip koji se analizira, ali koje su mogle da budu pozitivne na druge HPV tipove (96% ukupne populacije). Analizom izvedenom u primarnoj vremenskoj tački posle 3 godine utvrđeno je da nije postignuta statistička značajnost za sve postavljene parametre efikasnosti. Finalni rezultati dobijeni na kraju studije za kombinovanu incidencu CIN 2/3 ili AIS u ovoj populaciji posle medijane praćenja od 3,7 godina su prikazani u Tabeli 4. Za složene parametre efikasnosti, statistički značajna efikasnost protiv oboljenja, bila je demonstrirana protiv HPV tipova filogenetski povezanih sa HPV-om 16 (primarno HPV 31) gde nije pokazana statistički značajna efikasnost za HPV tipove filogenetski povezane sa HPV 18 (uključujući i HPV 45). Za 10 pojedinačnih HPV tipova, statistički značaj je postignut samo za HPV 31.

Tabela 4: Rezultati za CIN 2/3 ili AIS kod pojedinaca koji nisu bili izloženi specifičnom tipu HPV-a<sup>†</sup> (rezultati na kraju studije)

Nisu bili izloženi ≥ 1 HPV tipu				
Složeni parametri efikasnosti	Gardasil	Placebo	% Efikasnost	95% CI
	slučajevi	slučajevi		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2%	12,1, 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8%	4,6, 42,5
10 tipova HPV-a koji nisu sadržani u vakcini <sup>  </sup>	162	211	23,0%	5,1, 37,7
Tipovi povezani sa HPV-om 16 (vrsta A9)	111	157	29,1%	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2, 74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1%	<0, 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0%	<0, 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7%	<0, 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5%	<0, 61,0 <sup>†</sup>
Tipovi povezani sa HPV-om 18 (vrsta A7)	34	46	25,9%	<0, 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0, 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0%	<0, 60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9%	<0, 76,8 <sup>†</sup>
Vrsta A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 <sup>†</sup>
Vrsta A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 <sup>†</sup>
<sup>†</sup> Studije nisu mogle da daju procenu efikasnosti protiv oboljenja izazvanih pojedinačnim HPV tipovima.. <sup>‡</sup> Efikasnost je zasnovana na smanjenju CIN 2/3 ili AIS povezanih sa HPV 31 tipom <sup>§</sup> Efikasnost je zasnovana na smanjenju CIN 2/3 ili AIS povezanih sa HPV 31, 33, 52 i 58 tipovima <sup>  </sup> Uključuje tipove HPV-a 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 identifikovane testom, a koji nisu obuhvaćeni vakcinom				

#### Efikasnost kod žena uzrasta od 24 do 45 godina

Efikasnost vakcine Gardasil kod žena uzrasta od 24 do 45 godina je procenjena u jednoj placebo-kontrolisanoj, dvostruko slepoj randomizovanoj kliničkoj studiji Faze III (Protokol 019, FUTURE III) koja je obuhvatila ukupno 3817 žena, koje su bile uključene i vakcinisane bez prethodnog pregleda na postojanje infekcije HPV-om.

Primarni parametri efikasnosti su uključivali kombinovanu incidencu perzistentne infekcije (koja traje 6 meseci), genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kog stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 i kombinovanu incidencu tih promena povezanih sa tipom 16 HPV-8 HPV-aa ili tipom . Medijana trajanja praćenja za ovu studiju je iznosila 4,0 godine.

U dugotrajnom produžetku studije prema Protokolu 019 praćeno je 684 žene uzrasta 24-45 godina koje su vakcinisane vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji. U PPE populaciji, nisu zabeleženi slučajevi HPV oboljenja (CIN bilo kog stepena povezan sa HPV tipovima 6/11/16/18 i genitalni kondilomi) tokom 8,4 godine (medijana praćenja od 7,2 godine).

#### Efikasnost kod žena kojima nije potvrđena prethodna infekcija HPV tipom/tipovima 6, 11, 16 ili 18

Primarne analize efikasnosti su sprovedene u populaciji prema protokolu za efikasnost (PPE) (tj. sve 3 vakcinacije u okviru prve godine od uključanja, bez većih devijacija u odnosu na protokol i bez prethodnog kontakta sa odgovarajućim tipom/tipovima HPV-a pre prve doze i u toku jednog meseca nakon doze 3

(Mesec 7)). Efikasnost je merena počevši sa kontrolnim pregledom u 7. mesecu. Ukupno, 67% osoba nije bilo izloženo (PCR negativne i seronegativne) ni jednom od 4 HPV tipa u trenutku uključjenja.

Efikasnost vakcine Gardasil prema kombinovanoj incidenci perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kog stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 je iznosila 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8).

Efikasnost vakcine Gardasil prema kombinovanoj incidenci perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kog stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa tipovima HPV-a 16 ili 18 je iznosila 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

#### Efikasnost kod žena sa ili bez prethodne infekcije ili oboljenja usled infekcije HPV-om 6, 11, 16 ili 18

Analiza celokupne populacije (takođe poznata i kao ITT populacija) je uključivala žene nezavisno od početnog HPV statusa u Danu 1, koje su primile barem jednu dozu i kod kojih je brojenje slučajeva počelo od Dana 1. Podaci dobijeni u ovoj populaciji koriste se za aproksimaciju na opštu populaciju žena u odnosu na prevalencu infekcija ili oboljenja izazvanih HPV-om u trenutku uključjenja u studiju.

Efikasnost vakcine Gardasil prema kombinovanoj incidenci perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kog stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa HPV-om 6, 11, 16 ili 18 je iznosila 47,2% (95% CI: 33,5, 58,2).

Efikasnost vakcine Gardasil prema kombinovanoj incidenci perzistentne infekcije, genitalnih kondiloma, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kog stepena, AIS-a i kancera cerviksa povezanih sa HPV-om 16 ili 18 je iznosila 41,6% (95% CI: 24,3, 55,2).

#### Efikasnost kod žena (uzrasta od 16 do 45 godina) kod kojih postoji dokaz o prethodnoj infekciji nekim od HPV tipova sadržanih u vakcini (seropozitivne) koja više nije bila detektabilna na početku vakcinacije (PCR negativne)

U *post hoc* analizama pojedinaca (koji su primili najmanje jednu dozu vakcine) kod kojih postoji dokaz o prethodnoj infekciji nekim od HPV tipova sadržanih u vakcini (seropozitivni) koja više nije bila detektabilna na početku vakcinacije (PCR negativni), efikasnost vakcine Gardasil u sprečavanju povratka istog tipa HPV-a iznosila je 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 naspram 12 slučajeva [n = 2572 iz integrisanih studija na mladim ženama]) prema CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 i genitalnim kondilomima povezanih sa HPV tipovima 6, 11, 16 i 18, kod žena uzrasta od 16 do 26 godina. Efikasnost je iznosila 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 naspram 20 slučajeva [n = 832 iz studija na mladim i odraslim ženama zajedno]) prema perzistentnim infekcijama povezanim sa HPV tipovima 16 i 18 kod žena uzrasta od 16 do 45 godina.

#### Efikasnost kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina

Efikasnost vakcine Gardasil je procenjivana protiv spoljašnjih genitalnih kondiloma, penilne/perinealne/perianalne intraepitalne neoplazije (PIN) stepena 1/2/3 i perzistentne infekcije povezanih sa HPV tipovima 6, 11, 16, 18.

Efikasnost vakcine Gardasil kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina je procenjivana u 1. placebo-kontrolisanoj, dvostruko-slepoj, randomizovanoj kliničkoj studiji faze III (Protokol 020) uključujući ukupno 4055 muškaraca koji su vakcinisani i uključeni u studiju bez prethodne provere na postojanje HPV infekcije. Medijana trajanja praćenja je iznosila 2,9 godina.

U podgrupi od 598 muškaraca (Gardasil = 299; placebo = 299) u Protokolu 020 koji su se izjasnili da imaju seksualne odnose sa muškarcima (MSM), procenjivana je efikasnost vakcine Gardasil protiv analne intraepitalne neoplazije (AIN stepena 1/2/3) i analnog kancera, i intraanalne perzistentne infekcije.

Kod muškaraca koji imaju seksualne odnose sa drugim muškarcima postoji veći rizik od analne HPV infekcije u donosu na opštu populaciju; apsolutna korist od vakcinacije u smislu sprečavanja nastanka analnog kancera u opštoj populaciji se očekuje da je veoma niska.

HIV infekcija je bila kriterijum za isključenje iz studije (videti takođe odeljak 4.4).

#### Efikasnost kod muškaraca bez infekcije HPV tipovima sadržanim u vakcini

Primarne analize efikasnosti su sprovedene u vidu praćenja efikasnosti u odnosu na tipove HPV-a koji su sadržani u vakcini (HPV 6, 11, 16 ili 18) u populaciji prema protokolu za efikasnost (PPE) (tj. primili su sve 3 doze vakcine u roku od 1 godine od uključivanja u studiju, koje nisu pokazale veliko odstupanje od studijskog protokola i nisu imali infekciju sa odgovarajućim tipom(ovima) HPV-a pre doze 1, kao ni tokom mesec dana posle doze 3 (7. mesec)). Efikasnost je merena počev od pregleda u 7. mesecu. Ukupno, 83% muškaraca (87% heteroseksualnih osoba i 61% muškaraca koji su imali seksualne odnose sa drugim muškarcima) je bilo bez infekcije (PCR negativni i seronegativni) na sva četiri tipa HPV-a tokom uključivanja.

Analna intraepitelna neoplazija (AIN) stepena 2/3 (displazija umerenog do visokog stepena) je korišćena u kliničkim ispitivanjima kao surogat marker za analni kancer.

Rezultati efikasnosti za relevantne parametre efikasnosti analizirane na kraju studije (medijana trajanja praćenja 2,4 godine) u populaciji prema protokolu prikazani su u tabeli 5. Efikasnost protiv PIN-a stepena 1/2/3 nije prikazana.

*Tabela 5: Efikasnost vakcine Gardasil protiv spoljašnjih genitalnih lezija u PPE\* populaciji muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina*

Parametar efikasnosti	Gardasil		Placebo		% Efikasnosti (95% CI)
	N	Broj slučajeva	N	Broj slučajeva	
Spoljašnjegenitalne lezije povezane sa HPV tipovima 6/11/16/18					
Spoljašnje genitalne lezije	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Genitalni kondilomi	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

\* Osobe u PPE populaciji su primile sve 3 doze vakcine u roku od 1 godine od uključivanja u studiju, nisu pokazale veliko odstupanje od studijskog protokola i nisu bile izložene odgovarajućem HPV tipovu(ovima) pre doze 1, kao ni tokom mesec dana posle doze 3 (7. mesec).

Na kraju analize podataka iz studije analnih lezija u populaciji muškaraca koji su imali seksualne odnose sa drugim muškarcima (medijana trajanja praćenja od 2,15 godina), efekat prevencije protiv AIN 2/3 povezanih sa HPV 6, 11, 16, 18 je iznosio 74,9% (95% CI: 8,8, 95,4; 3/194 naspram 13/208) i protiv AIN 2/3 povezanih sa HPV 16 ili 18 je iznosio 86,6% (95% CI: 0,0, 99,7; 1/194 naspram 8/208).

Trenutno nije poznato koliko traje zaštita od kancera anusa. U dugotrajnom produžetku studije prema Protokolu 020, praćeno je 918 muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina vakcinisanih vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji. U PPE populaciji, nije bilo pojave slučajeva genitalnih kondiloma povezanih sa HPV tipovima 6/11, spoljašnjih genitalnih lezija povezanih sa HPV 6/11/16/18 ili AIN-a visokog stepena povezanog sa HPV 6/11/16/18 kod muškaraca koji imaju seksualne odnose sa drugim muškarcima tokom 9,6 godina (medijana praćenja od 8,5 godina).

## Efikasnost kod muškaraca sa ili bez prethodne infekcije ili oboljenja usled infekcije HPV-om 6, 11, 16 ili 18

Analiza celokupne populacije je uključivala muškarce nezavisno od početnog HPV statusa u Danu 1, koji su primili barem jednu dozu vakcine i kod kojih je brojanje slučajeva počelo od Dana 1. Podaci dobijeni u ovoj populaciji koriste se za aproksimaciju na opštu populaciju muškarca u odnosu na prevalencu infekcija ili oboljenja izazvanih HPV-om u trenutku uključanja u studiju.

Efikasnost vakcine Gardasil protiv spoljašnjih genitalnih kondiloma povezanih sa HPV tipovima 6, 11, 16, 18 je iznosila 68,1% (95% CI: 48,8, 79,3).

Efikasnost vakcine Gardasil protiv AIN 2/3 povezanih sa HPV tipovima 6, 11, 16, 18 i AIN 2/3 povezanih sa HPV 16 ili 18, u podispitivanju sa muškarcima koji su imali seksualne odnose sa drugim muškarcima, iznosila je 54,2% (95% CI: 18,0, 75,3; 18/275 naspram 39/276), odnosno 57,5% (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 naspram 19/276 slučajeva).

## Zaštita od celokupnog opterećenja pojave oboljenja izazvanog HPV-om kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina

Uticaj vakcine Gardasil na ukupni rizik pojave spoljašnjih genitalnih lezija je procenjivan nakon prve doze kod 2545 osoba uključenih u ispitivanje efikasnosti Faze III (Protokol 020). Među muškarcima koji su bili negativni na prisustvo na 14 zajedničkih HPV tipova, primena vakcine Gardasil je pokazala smanjenje incidence spoljašnjih genitalnih lezija izazvanih HPV tipovima povezanim ili nepovezanim sa vakcinom za 81,5% (95% CI: 58,0, 93,0). U analizi celokupne uključene populacije, korist vakcine u odnosu na ukupnu incidencu spoljašnjih genitalnih kondiloma je bila niža, sa smanjenjem od 59,3% (95% CI: 40,0, 72,9), jer Gardasil ne utiče na tok infekcije ili oboljenja koji su prisutni na početku vakcinacije.

## Uticaj na biopsiju i konačan izbor procedure terapije

Uticaj vakcine Gardasil na stope izvedenih biopsija i konačan izbor procedura terapije spoljašnjih genitalnih kondiloma nezavisno od uzročnih tipova HPV-a je procenjivan kod 2545 osoba uključenih u Protokol 020. U populaciji koja do sada nije imala HPV infekciju (negativnoj na 14 zajedničkih HPV tipova), vakcina Gardasil je smanjila procenat muškaraca koji su imali biopsiju za 54,2% (95% CI: 28,3, 71,4) i onih koji su bili lečeni za 47,7% (95% CI: 18,4, 67,1) na kraju studije. U analizi celokupne populacije, odgovarajuće smanjenje je iznosilo 45,7% (95% CI: 29,0, 58,7) i 38,1% (95% CI: 19,4, 52,6).

## *Imunogenost*

### Testovi za merenje imunološkog odgovora

Nije utvrđen minimalni nivo antitela koji je povezan sa zaštitom kod vakcina protiv HPV-a.

Imunogenost vakcine Gardasil je procenjena kod 20132 (Gardasil n = 10723; placebo n = 9409) devojaka i žena uzrasta od 9 do 26 godina, 5417 (Gardasil n = 3109; placebo n = 2308) dečaka i muškaraca uzrasta od 9 do 26 godina i 3819 žena uzrasta od 24 do 45 godina (Gardasil n = 1911; placebo n = 1908).

Imunotestovi specifični za pojedine tipove, kompetitivni cLIA test (engl. *competitive Luminex-based immunoassay*) sa standardima specifičnim za pojedini tip korišćeni su za procenu imunogenosti svakog od tipova vakcine. Ovaj test je merio pojedinačna neutrališuća (funkcionalna) antitela protiv svakog od tipova HPV-a pojedinačno.

### Imunološki odgovori na vakcinu Gardasil u prvom mesecu posle 3. doze

U kliničkim studijama na ženama uzrasta od 16 do 26 godina, 99,8%, 99,8%, 99,8% i 99,5% osoba koje su primile vakcinu Gardasil postale su seropozitivne na HPV 6, HPV 11, HPV 16, odnosno HPV 18, u roku od mesec dana posle 3. doze. U kliničkoj studiji na ženama uzrasta od 24 do 45 godina, 98,4%, 98,1%, 98,8%, i 97,4% žena koje su primile vakcinu Gardasil su postale seropozitivne na HPV 6, HPV 11, HPV 16, odnosno

HPV 18, u toku 1 meseca posle 3. doze. U kliničkoj studiji na muškarcima uzrasta od 16 do 26 godina, 98,9%, 99,2%, 98,8% i 97,4% osoba koje su primile vakcinu Gardasil postale su seropozitivne na HPV 6, HPV 11, HPV 16, odnosno HPV 18, u roku od mesec dana posle 3. doze. Vakcina Gardasil je indukovala povećanje geometrijskog srednjeg titra (engl. *Geometric Mean Titres*, GMT) anti-HPV antitela jedan mesec posle 3. doze u svim ispitivanim uzrasnim grupama.

Kao što se očekivalo kod žena uzrasta od 24 do 45 godina (Protokol 019), praćeni titri antitela su bili niži nego oni detektovani kod žena uzrasta od 16 do 26 godina.

Nivoi antitela na HPV kod osoba koji su primili placebo kod kojih više nije postojala HPV infekcija (seropozitivni i PCR negativni) bili su značajno niži nego oni indukovani vakcinom. Osim toga, nivoi anti-HPV antitela (GMT) su ostali na graničnoj vrednosti ili iznad nje kod vakcinisanih osoba tokom dugotrajnog praćenja u studijama faze III (videti u nastavku *Dužina trajanja imunološkog odgovora kod primene vakcine Gardasil*).

#### Premošćavanje (engl. bridging) dokaza o efikasnosti vakcine Gardasil od žena na devojčice

Klinička studija (Protokol 016) je poredila imunogenost vakcine Gardasil kod devojčica uzrasta od 10 do 15 godina i žena uzrasta od 16 do 23 godine. Među osobama koje su primile vakcinu, 99,1 do 100% je postalo seropozitivno na sve serotipove vakcine u roku od mesec dana posle 3. doze.

Tabela 6 upoređuje geometrijski srednji titar antitela na HPV 6, 11, 16 i 18 kod devojčica uzrasta od 9 do 15 godina i žena uzrasta od 16 do 26 godina, prvi mesec posle 3. doze.

*Tabela 6: Povezivanje dokaza imunogenosti između devojčica uzrasta od 9 do 15 godina i žena uzrasta od 16 do 26 godina (populacija prema protokolu) zasnovano na merenju titra antitela sa cLIA*

	Devojčice uzrasta od 9 do 15 godina (Protokoli 016 i 018)		Žene uzrasta 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 u mMj./mL (mMj.=mili-Merck jedinice)

Odgovori na HPV u 7. mesecu kod devojčica uzrasta od 9 do 15 godina su bili slični u odnosu na one kod žena uzrasta od 16 do 26 godina, kod kojih je efikasnost potvrđena u kliničkim studijama faze III. Imunogenost je bila povezana sa uzrastom i nivoi antitela na HPV u 7. mesecu su bili značajno viši kod osoba mlađih od 12 godina u odnosu na one uzrasta preko 12 godina.

Na osnovu ovog povezivanja podataka imunogenosti, izvedena je efikasnost vakcine Gardasil kod devojčica uzrasta od 9 do 15 godina.

U dugotrajnom produžetku studije Protokol 018, praćeno je 369 devojčica uzrasta od 9 do 15 godina koje su vakcinisane vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji. U PPE populaciji, tokom 10,7 godina (medijana praćenja od 10,0 godina), nisu zabeleženi slučajevi HPV oboljenja (CIN bilo kog stepena i genitalni kondilomi povezani sa HPV tipovima 6/11/16/18).

#### Premošćavanje (engl. bridging) dokaza o efikasnosti vakcine Gardasil od muškaraca na dečake

Tri kliničke studije (Protokoli 016, 018 i 020) su korišćene da porede imunogenost vakcine Gardasil kod dečaka uzrasta od 9 do 15 godina i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina. Među osobama koje su primile vakcinu, 97,4 do 99,9% je postalo seropozitivno na sve serotipove vakcine u roku od mesec dana posle 3. doze.

Tabela 7 upoređuje geometrijske srednje titre HPV tipova 6, 11, 16 i 18 GMT kod dečaka uzrasta od 9 do 15 godina i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina, prvi mesec posle 3. doze.

Tabela 7: Povezivanje dokaza imunogenosti između dečaka uzrasta od 9 do 15 godina i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina (populacija prema protokolu) zasnovano na merenju titra antitela sa cLIA

	Dečaci uzrasta od 9 do 15 godina		Muškarci uzrasta 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 u mMj./mL (mMj. = mili-Merck jedinice)

Odgovori na HPV u 7. mesecu kod dečaka uzrasta od 9 do 15 godina su bili slični kao kod onih kod muškarca uzrasta od 16 do 26 godina, kod kojih je efikasnost potvrđena u kliničkim studijama faze III. Imunogenost je bila povezana sa uzrastom i nivou antitela na HPV u 7. mesecu su bili značajno viši kod mladih osoba.

Na osnovu ovog povezivanja podataka imunogenosti, izvedena je efikasnost vakcine Gardasil kod dečaka uzrasta od 9 do 15 godina.

U dugotrajnom produžetku studije prema Protokolu 018, praćeno je 326 dečaka uzrasta od 9 do 15 godina koji su vakcinisani vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji. U PPE populaciji, tokom 10,6 godina (medijana praćenja od 9,9 godina), nisu zabeleženi slučajevi HPV oboljenja (spoljašnje genitalne lezije povezane sa HPV tipovima 6/11/16/18).

#### Dužina trajanja imunološkog odgovora kod primene vakcine Gardasil

Podgrupa osoba uključenih u studije faze III praćena je tokom dugotrajnog perioda zbog bezbednosti, imunogenosti i efektivnosti. Pored cLIA testa, za procenu dužine trajanja imunološkog odgovora koristio se i *Luminex* imunološki test za određivanje ukupnih IgG (IgG LIA).

U svim populacijama (žene uzrasta 9-45 godina, muškarci uzrasta 9-26 godina) maksimalne vrednosti anti-HPV 6, 11, 16 i 18 GMT na cLIA testu su bile zabeležene u 7. mesecu. Nakon toga, GMT vrednosti su opadale od 24. do 48. meseca nakon čega je generalno došlo do stabilizacije vrednosti. Tačno trajanje imuniteta nakon vakcinacije prema rasporedu za 3 doze nije utvrđeno i trenutno se ispituje.

Devojčice i dečaci uzrasta od 9 do 15 godina, vakcinisani vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji prema Protokolu 018, su praćeni u toku produžetka studije. Zavisno od tipa HPV-a, 60-96% i 78-98% ispitanika je 10 godina nakon vakcinacije bilo seropozitivno prema cLIA, odnosno IgG LIA testiranju (videti Tabelu 8).

Tabela 8: Podaci o dugotrajnoj imunogenosti (populacija prema protokolu) na osnovu procenta seropozitivnih ispitanika prema merenjima cLIA i IgG LIA testova (Protokol 018) nakon 10 godina, kod devojčica i dečaka uzrasta 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 uzrasta od 16 do 23 godine koje su vakcinisane vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji prema Protokolu 015, biće praćene do 14 godina u toku produžetka studije. Devet godina nakon vakcinacije, 94%, 96%, 99% i 60% je bilo seropozitivno na HPV tipove 6, 11, 16, odnosno 18 prema cLIA testu, a 98%, 96%, 100% i 91% je bilo seropozitivno na HPV tipove 6, 11, 16, odnosno 18 prema IgG LIA testu.

Žene uzrasta od 24 do 45 godina koje su vakcinisane vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji prema Protokolu 019, biće praćene do 10 godina u toku produžetka studije. Osam godina nakon vakcinacije, 85%, 85%, 97% i 40% je bilo seropozitivno na HPV tipove 6, 11, 16, odnosno 18 prema cLIA testu, a 88%, 81%, 100% i 81% je bilo seropozitivno na HPV tipove 6, 11, 16, odnosno 18 prema IgG LIA testu.

Muškarci uzrasta od 16 do 26 godina koji su vakcinisani vakcinom Gardasil u osnovnoj studiji prema Protokolu 020 biće praćeni do 10 godina u produžetku studije. Šest godina nakon vakcinacije, 84%, 87%, 97% i 48% je bilo seropozitivno na HPV tipove 6, 11, 16, odnosno 18 prema cLIA testu, a 89%, 86%, 100% i 82% je bilo seropozitivno na HPV tipove 6, 11, 16, odnosno 18 prema IgG LIA testu.

U ovim studijama, osobe koje su bile seronegativne na HPV tipove 6, 11, 16 i 18 u cLIA testu su i dalje bile zaštićene od pojave kliničkog oboljenja nakon perioda praćenja od 9 godina kod žena uzrasta od 16 do 23 godine, 8 godina kod žena uzrasta od 24 do 45 godina i 6 godina kod muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina.

#### Dokaz anamnestičkog odgovora (imunološkog pamćenja)

Dokaz anamnestičkog odgovora je viđen kod vakcinisanih žena koje su bile seropozitivne na odgovarajuće HPV tip(ove) pre vakcinacije. Dodatno, podgrupa vakcinisanih žena koja je primila dozu vakcine Gardasil 5 godina nakon početka vakcinacije, pokazala je brz i snažan anamnestički odgovor koji je prevazišao geometrijski srednji titar antitela na HPV zapažen u 1. mesecu posle 3. doze.

#### Osobe inficirane HIV-om

Sprovedeno je akademsko kliničko ispitivanje koje je dokumentovalo bezbednost i imunogenost vakcine Gardasil na 126 ispitanika inficiranih HIV-ov uzrasta od 7 do 12 godina (od kojih je 96 primilo Gardasil). Serokonverzija sva četiri antigena zapažena je u više od 96% ispitanika. GMT je bio nešto niži nego GMT koji je zabeležen u drugim studijama kod ispitanika istih godina koji nisu bili inficirani HIV-om. Klinički značaj smanjenog odgovora nije poznat. Bezbednosni profil je bio sličan onom koji je zabeležen u drugim studijama kod ispitanika koji nisu bili inficirani HIV-om. Vakcinacija nije uticala na procenat CD4 niti na HIV RNK u plazmi.

#### Imunološki odgovori na vakcinu Gardasil kod osoba uzrasta od 9 do 13 godina nakon primene prema rasporedu za 2 doze

Jedno kliničko ispitivanje pokazalo je da stvaranje antitela na 4 tipa HPV virusa, mesec dana nakon poslednje doze kod devojčica koje su primile 2 doze vakcine protiv HPV-a u razmaku od 6 meseci, bilo slično onom kod mladih žena koje su primile 3 doze vakcine tokom 6 meseci.

U 7. mesecu, u populaciji prema protokolu, imunološki odgovor kod devojčica uzrasta od 9 do 13 godina (n=241) koje su primile dve doze vakcine Gardasil (u 0. i 6. mesecu) bio je sličan i brojačano viši od imunološkog odgovora kod žena uzrasta od 16 do 26 godina (n=246) koje su primile 3 doze vakcine Gardasil (u 0., 2. i 6. mesecu).

Nakon 36 meseci praćenja, GMT kod devojčica (2 doze, n=86) ostao je sličan vrednosti GMT kod žena (3 doze, n=86) za sva četiri tipa HPV-a.

U istoj studiji, kod devojčica uzrasta od 9 do 13 godina, nakon primanja vakcine prema rasporedu za 2 doze, imunološki odgovor bio je brojačano niži nego nakon primanja vakcine prema rasporedu za 3 doze (n=248 u 7. mesecu; n=82 u 36. mesecu). Klinički značaj ovih podataka nije poznat.

Trajanje zaštite nakon primene vakcine Gardasil prema rasporedu za 2 doze nije utvrđeno.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nije primenjivo.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ispitivanja toksičnosti pojedinačnih doza i ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Vakcina Gardasil je indukovala stvaranje specifičnih antitela protiv HPV tipova 6, 11, 16 i 18 kod skotnih pacova, posle jedne kao i posle više intramuskularnih injekcija. Antitela protiv sva 4 tipa HPV-a prenošena su na potomke u toku gestacije, a moguće čak i u toku dojenja. Nije bilo dejstava na razvoj, ponašanje, reproduktivnu sposobnost kao ni na plodnost potomaka, a koja su povezana sa terapijom.

Vakcina Gardasil primenjena kod mužjaka pacova u punoj dozi za ljude (120 mikrograma ukupnih proteina) nije imala uticaja na reproduktivne sposobnosti pacova, uključujući plodnost, broj spermatozoida i pokretljivost spermatozoida, a takođe nije bilo ni sa vakcinom povezanih vidljivih ili histomorfoloških promena na testisima, niti promene u težini testisa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

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

Za adjuvans, videti odeljak 2.

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre otvaranja: 3 godine.  
Rok upotrebe posle otvaranja: iskoristiti odmah.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).  
Ne zamrzavati. Čuvati napunjeni injekcioni špric u spoljašnjoj kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Gardasil treba primeniti što je pre moguće nakon što se izvadi iz frižidera.

Podaci o stabilnosti pokazuju da su komponente vakcine stabilne 72 sata kada se vakcina čuva na temperaturi između 8 °C i 42 °C. Kada prođe ovaj period, vakcinu Gardasil treba iskoristiti ili odbaciti. Ovi podaci su namenjeni isključivo kao vodič za zdravstvene radnike u slučajevima privremenog temperaturnog odstupanja prilikom čuvanja leka.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) zapremine 1,5 mL sa klipom (silikonom obloženi *FluoroTec* bromobutil elastomer ili neobloženi hlorobutil elastomer) i kapičom na vrhu (bromobutil) sa dve igle i zaštitom za iglu u pakovanju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični blister sa napunjenim injekcionim špricem (0,5 mL suspenzije) i dve igle sa zaštitom za iglu i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

- Pre resuspendovanja, Gardasil može izgledati kao bistra tečnost sa belim talogom.
- Pre primene dobro promućkajte napunjeni injekcioni špric kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se dobro promućka, tečnost je bela i zamućena.
- Pre primene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promenila boju. Odbacite vakcinu ako ste opazili čestice i/ili promenu boje.
- U pakovanju su priložene dve igle različitih dužina, odaberite odgovarajuću iglu u zavisnosti od veličine i telesne mase pacijenta kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primenu .
- Iglu spojite zavrtanjem u smeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto spojena sa špricem. Primenite celu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje butine.
- Vakcinu treba primeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primeniti celu preporučenu dozu vakcine.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03402-16-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 18.10.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 19.04.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2017.