

UPUTSTVO ZA LEK

**Gardasil[®], 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
vakcina protiv humanog papilomavirusa (tipovi 6, 11, 16, 18), rekombinantna, adsorbovana**

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što Vi ili Vaše dete počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama ili Vašem detetu i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Gardasil i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Gardasil
3. Kako se primenjuje lek Gardasil
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Gardasil
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Gardasil i čemu je namenjen

Gardasil je vakcina. Vakcinacija vakcinom Gardasil je namenjena zaštiti od bolesti uzrokovanih humanim papilomavirusom (HPV) tipovi 6, 11, 16 i 18.

Ove bolesti uključuju oštećenja koja prethode raku (premaligne lezije) ženskih polnih organa (grlić materice, stidne usne i vagina); premaligne lezije anusa i genitalne kondilome (bradavice) kod muškaraca i žena; rak grlića materice i anusa. HPV tipovi 16 i 18 su odgovorni za približno 70% slučajeva raka grlića materice, 75-80% slučajeva raka anusa; 70% premalighnih lezija stidnih usana i vagine povezanih sa HPV-om; 75% premalighnih lezija anusa povezanih sa HPV-om. HPV tipovi 6 i 11 su odgovorni za približno 90% slučajeva genitalnih kondiloma.

Gardasil je namenjen da spreči nastanak ovih bolesti. Ova vakcina se ne koristi za lečenje bolesti koje izaziva HPV. Vakcina Gardasil nema nikakvo dejstvo kod osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim od tipova HPV-a koji se nalazi u vakcini. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u vakcini, Gardasil i dalje može zaštititi od bolesti prouzrokovanih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u vakcini.

Gardasil ne može da prouzrokuje bolesti od kojih Vas štiti.

Gardasil podstiče stvaranje antitela specifičnih za tip virusa i, kako je pokazano u kliničkim ispitivanjima, sprečava nastanak bolesti izazvanih HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 kod žena uzrasta od 16 do 45 godina i muškaraca uzrasta od 16 do 26 godina. Vakcina takođe podstiče stvaranje antitela specifičnih za tip virusa kod dece i adolescenata uzrasta od 9 do 15 godina.

Gardasil treba da se primenjuje u skladu sa zvaničnim preporukama nacionalnih referentnih institucija.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Gardasil

Lek Gardasil ne smete primati:

- ukoliko ste Vi ili Vaše dete alergični (preosetljivii) na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ove vakcine (navedene u odeljku 6).
- ukoliko se kod Vas ili Vašeg deteta razvila alergijska reakcija nakon primljene doze vakcine Gardasil.
- ukoliko Vi ili Vaše dete patite od bolesti koju prati visoka telesna temperatura. Međutim, blaga temperatura ili infekcija gornjih disajnih puteva (na primer prehlada) nisu razlog za odlaganje vakcinacije.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što Vi ili Vaše dete primite vakcinu:

- ukoliko imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite duže nego što je normalno), na primer hemofiliju,
- ukoliko imate oslabljen imunski sistem, na primer usled urođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili primene lekova koji utiču na imunski sistem.

Gubitak svesti, ponekad praćen padom, može da se javi (većinom kod adolescenata) nakon bilo kog uboda injekcionom iglom. Stoga, obavestite lekara ili medicinsku sestru ako ste se onesvestili prilikom primanja prethodnih injekcija.

Kao i ostale vakcine, Gardasil možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje su primile vakcinu.

Vakcina Gardasil ne pruža zaštitu od svih tipova humanog papilomavirusa. Stoga i dalje treba primenjivati odgovarajuću zaštitu od polno prenosivih bolesti.

Vakcina Gardasil ne štiti od drugih bolesti koje ne uzrokuje humani papilomavirus.

Vakcinacija nije zamena za rutinski pregled grlića materice. Treba da nastavite da sledite savete Vašeg lekara o uzimanju brisa grlića materice/Papa testa, kao i za preventivne i zaštitne mere.

Koje još važne informacije Vi ili Vaše dete treba da znate u vezi vakcine Gardasil

Za sada nije poznato koliko traje zaštita vakcinisanjem. U toku su dugotrajna ispitivanja kojima će se odrediti da li je potrebna dodatna vakcinacija.

Drugi lekovi i Gardasil

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko Vi ili Vaše dete uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Gardasil se može davati istovremeno sa vakcinom protiv hepatitisa B ili sa kombinovanom buster vakcinom protiv difterije (d) i tetanusa (T) sa ili pertusisom [acelularna, komponentna] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivisana] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcine) na drugom injekcionom mestu (drugi deo tela, npr. druga ruka ili noga) u toku iste posete lekaru.

Optimalni efekat vakcine Gardasil možda neće biti postignut ako:

- se koristi sa lekovima koji oslabljuju imunski sistem.

U kliničkim ispitivanjima, oralni ili drugi kontraceptivi (npr. pilula) nisu smanjili nivo zaštite koju pruža Gardasil.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primite ovu vakcinu.

Vakcina Gardasil se može dati ženi koja doji ili namerava da doji.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

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

Lek Gardasil sadrži natrijum.

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

3. Kako se primenjuje lek Gardasil

Gardasil Vam daje lekar kao injekciju. Gardasil je namenjen za adolescente i odrasle, uzrasta od 9 godina i starije.

Ako ste uzrasta od 9 do, uključujući i 13 godina

Gardasil se može primeniti prema rasporedu za 2 doze:

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

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

Takođe, Gardasil se može primeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 meseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 meseci nakon prve injekcije

Drugu dozu treba primeniti najmanje jedan mesec nakon prve doze, a treću dozu treba primeniti najmanje 3 meseca nakon druge doze. Sve tri doze treba dati u periodu od 1 godine. Obratite se lekaru za dodatne informacije.

Ako ste uzrasta 14 godina i stariji

Gardasil treba primeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 meseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 meseci nakon prve injekcije

Drugu dozu treba primeniti najmanje mesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primeniti najmanje 3 meseca nakon druge doze. Sve tri doze treba dati u periodu od 1 godine. Obratite se lekaru za dodatne informacije.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu vakcine Gardasil i dovrše vakcinaciju vakcinom Gardasil.

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

Vakcinu ne treba mešati sa drugim vakcinama ili rastvorima u istom špricu.

Ako ste zaboravili da primite lek Gardasil

Ukoliko propustite zakazano vakcinisanje, Vaš lekar će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu.

Važno je da se pridržavate uputstva Vašeg lekara ili medicinske sestre vezano za ponovne posete radi vakcinacije narednim dozama. Ukoliko zaboravite ili ste sprečeni da se javite lekaru u zakazanom terminu, pitajte Vašeg lekara za savet. Kada Vam je vakcina Gardasil data kao prva doza, ciklus vakcinacije treba i dovršiti vakcinom Gardasil, a ne nekom drugom HPV vakcinom.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji primaju ovaj lek.

Nakon primene vakcine Gardasil primećena su sledeća neželjena dejstva:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek): neželjena dejstva na mestu primene injekcije uključuju: bol, oticanje i crvenilo. Takođe je primećena i glavobolja.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek): neželjena dejstva na mestu primene injekcije uključuju: podlive, svrab, bol u ekstremitetima. Takođe su prijavljeni povišena telesna temperatura i mučnina.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek): koprivnjača (urtikarija).

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek): teškoće pri disanju (bronhospazam).

Kada je vakcina Gardasil tokom iste posete lekaru bila istovremeno primenjena sa kombinovanom buster vakcinom protiv difterije, tetanusa, velikog kašlja [acelularna, komponentna] i poliomijelitisa [inaktivisana], prijavljeno je više slučajeva glavobolje i oticanja na mestu primene.

Neželjena dejstva prijavljena nakon stavljanja leka u promet uključuju:

Prijavljen je gubitak svesti, ponekad praćen drhtanjem ili ukočenošću. Iako su epizode gubitka svesti povremene, pacijente treba posmatrati 15 minuta nakon što prime HPV vakcinu.

Prijavljene su alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, zviždanje u plućima (bronhospazam), koprivnjaču i osip. Neke od ovih reakcija su bile teške.

Kao i kod drugih vakcina, neželjena dejstva prijavljena tokom opšte primene uključuju: otečene žlezde (vrat, pazuh ili prepone); slabost mišića, neuobičajene senzacije, trnjenje u rukama, nogama i gornjem delu tela ili zbunjenost (*Guillain-Barré*-ov sindrom, akutni diseminovani encefalomijelitis); vrtoglavicu, povraćanje, bol u zglobovima, bolove u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, jazu, opšti osećaj slabosti, veću sklonost krvarenju i podlivima nego što je uobičajeno i infekciju kože na mestu primene injekcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite 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
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Gardasil

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Ne smete koristiti vakcinu Gardasil posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju i nalepnici na špricu nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

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.

Rok upotrebe posle otvaranja: iskoristiti odmah.

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.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Gardasil

Aktivne supstance su: visoko prečišćeni neinfektivni protein za svaki tip humanog papilomavirusa (6, 11, 16 i 18).

Jedna doza (0,5ml) sadrži približno:

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

humani papilomavirus¹ tip 18, L1 protein^{2,3} 20 mikrograma

¹ Humani papilomavirus = HPV.

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

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

Pomoćne supstance su: natrijum-hlorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijum-borat i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Gardasil i sadržaj pakovanja

Vakcina Gardasil je 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.

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 kapičicom 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 špricom (0,5 mL suspenzije) i dve igle sa zaštitom za iglu i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole: MERCK SHARP & DOHME D.O.O., Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

Proizvođač: MERCK SHARP & DOHME B.V., Waarderweg 39, Haarlem, Holandija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03402-16-001 od 19.04.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

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 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i 5.1 u Sažetku karakteristika leka.

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

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 u Sažetku karakteristika leka).

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 u Sažetku karakteristika leka).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu vakcine Gardasil do kraja sprovedu ciklus vakcinacije vakcinom Gardasil (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

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

Kontraindikacije

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

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.

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 praćena 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 u Sažetku karakteristika leka). 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 u Sažetku karakteristika leka).

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 procenjivana kod osoba uzrasta od 7 do 12 godina kod kojih je potvrđena infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) (videti odeljak 5.1 u Sažetku karakteristika leka).

Osobe sa poremećenim imunološkim odgovorom, bilo zbog primene jake immunosupresivne 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 u Sažetku karakteristika leka).

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.

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 ≥ 10 mi.j./mL) nije bio poremećen (96,5% za istovremenu vakcinaciju i 97,5% samo za vakcinaciju hepatitits 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 Neželjena dejstva).

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.

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 u Sažetku karakteristika leka). Nisu primećeni uticaji na plodnost kod mužjaka pacova (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

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 ¹ *, <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*, mialgija* |
| 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).

¹ 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Postoje izveštaji o primeni većih doza vakcine Gardasil od preporučenih.

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

Lista pomoćnih supstanci

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

Za adjuvans, videti odeljak 2 u Sažetku karakteristika leka.

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

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

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.

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.

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 špicem. 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.