

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă.

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman = HPV.

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (225 micrograme Al).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă.

Înainte de agitare, Gardasil poate apărea ca un lichid limpede, cu un precipitat alb. După ce este complet agitat, este un lichid alb, tulbure.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gardasil este un vaccin indicat pentru prevenirea leziunilor genitale precanceroase (cervicale, vulvare și vaginale), cancerului cervical și a verucilor genitale externe (condyloma acuminata) determinate de Papilomavirusurile umane (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18 (vezi pct. 5.1).

Indicația se bazează pe demonstrarea eficacității administrării Gardasil la femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și pe demonstrarea imunogenității Gardasil la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a evaluat eficacitatea protecției vaccinului la bărbați (vezi pct. 5.1).

Gardasil trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Secvența primară de vaccinare constă din 3 doze separate de 0,5 ml, administrate conform schemei prezentate mai jos: la 0, 2 și 6 luni.

Dacă este necesară o schemă alternativă de vaccinare, a doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

Copii: deoarece nu sunt disponibile date suficiente privind imunogenicitatea, siguranța și eficacitatea, nu se recomandă utilizarea Gardasil la copiii cu vârsta sub 9 ani (vezi pct. 5.1).

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Locul de injecție preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Gardasil nu trebuie injectat intravascular. Nu a fost studiată nici administrarea subcutanată, nici cea intradermică. Aceste moduri de administrare nu sunt recomandate (vezi pct. 6.6).

Se recomandă ca subiecții cărora li se administrează o primă doză de Gardasil, să completeze seria de vaccinare de 3 doze tot cu Gardasil (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

La persoanele care prezintă simptome sugestive de hipersensibilitate după administrarea unei doze de Gardasil nu trebuie să se administreze ulterior alte doze de Gardasil.

Administrarea de Gardasil trebuie amânată la subiecții cu boli febrile acute severe. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum ar fi infecția ușoară a tractului respirator superior sau febra mică, nu constituie o contraindicație pentru imunizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna disponibil tratament medical adecvat pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare care apar după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul) poate să apară în urma oricărei vaccinări, în special la adolescenți și adulți tineri. Sincopa, însoțită uneori de cădere, a apărut după vaccinarea cu Gardasil (vezi pct. 4.8). Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie urmărite cu atenție pe o perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea Gardasil.

Ca și în cazul oricărui vaccin, vaccinarea cu Gardasil nu poate asigura protecția tuturor persoanelor vaccinate.

Gardasil asigură protecție numai împotriva bolilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 și într-o măsură limitată împotriva bolilor determinate de anumite tipuri HPV înrudite (vezi pct. 5.1). De aceea, trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Gardasil nu a demonstrat efecte terapeutice. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului cervical, a leziunilor displazice cervicale, vulvare și vaginale de grad înalt sau a verucilor genitale. De asemenea, nu este indicat pentru prevenirea evoluției altor leziuni determinate de HPV.

Vaccinul nu este un substitut pentru examenul medical periodic cervical de rutină. Deoarece niciun vaccin nu este 100 % eficace, iar Gardasil nu asigură protecție împotriva fiecărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente, examenul medical periodic cervical de rutină este important și trebuie urmate recomandările locale.

Nu sunt disponibile date privind administrarea de Gardasil la subiecți cu răspuns imun insuficient. Persoanele cu răspuns imun insuficient, din cauza unei terapii imunosupresoare puternice, a unui defect genetic, a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), sau din alte cauze, pot să nu prezinte răspuns la vaccin.

Vaccinul trebuie administrat cu prudență la persoanele cu trombocitopenie sau cu oricare tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Eficacitatea protecției de durată s-a observat timp de 4,5 ani după completarea seriei de 3 doze. Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține interșanjabilitatea Gardasil cu alte vaccinuri HPV.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluși subiecții la care s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate de sânge timp de 6 luni înainte de administrarea primei doze de vaccin.

Folosirea în asociere cu alte vaccinuri

Administrarea Gardasil concomitent (dar, pentru vaccinurile injectabile, în alt loc de injectare) cu vaccinul hepatitic B (recombinant) nu a afectat răspunsul imun la tipurile de HPV. Nivelurile de seroprotecție (proporția subiecților care atinge nivelul seroprotector anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) nu au fost afectate (96,5 % pentru vaccinarea concomitentă și 97,5 % numai pentru vaccinul hepatitic B). Titurile medii geometrice de anticorpi anti-HBs au fost mai scăzute în cazul administrării concomitente, dar semnificația clinică a acestei observații nu se cunoaște.

Nu s-a studiat administrarea concomitentă de Gardasil cu alte vaccinuri cu excepția vaccinului hepatitic B (recombinant).

Utilizarea în asociere cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, 57,5 % dintre femei (cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani) la care s-a administrat Gardasil utilizau contraceptive hormonale. Utilizarea contraceptivelor hormonale nu pare să afecteze răspunsul imun la Gardasil.

4.6 Sarcina și alăptarea

La femeile gravide nu s-au efectuat studii specifice cu vaccinul. Cu toate acestea, în perioada programului de dezvoltare clinică, la 2832 femei (vaccinate = 1396, comparativ cu placebo = 1436) s-au raportat cel puțin o sarcină. Global, proporțiile sarcinilor cu o reacție adversă au fost comparabile la subiecții la care s-a administrat Gardasil comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Pentru sarcinile estimate că au apărut în 30 zile de la vaccinare, s-au observat 5 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat Gardasil, comparativ cu 0 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat placebo. Dimpotrivă, la sarcinile care au apărut în mai mult de 30 zile de la vaccinare, s-au observat 20 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat Gardasil, comparativ cu 22 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat placebo. Tipurile de anomalii observate au fost similare cu cele observate în general, la femeile gravide cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Datele privind administrarea Gardasil în timpul sarcinii nu au evidențiat niciun motiv de îngrijorare. Cu toate acestea, aceste date sunt insuficiente pentru a putea recomanda utilizarea Gardasil în timpul sarcinii. De aceea, vaccinarea trebuie amânată până după naștere.

În studii clinice, s-a administrat Gardasil sau placebo în timpul perioadei de vaccinare la un total de 995 femei care alăptau. Frecvența reacțiilor adverse la mame și la sugari au fost comparabile între grupurile la care s-a administrat vaccinul și la cele la care s-a administrat placebo. În plus, în timpul administrării vaccinului imunogenicitatea acestuia a fost comparabilă între mamele care alăptau și cele care nu alăptau.

Gardasil poate fi administrat femeilor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În 5 studii clinice (4 dintre ele controlate cu placebo), subiecților li s-a administrat Gardasil sau placebo, în ziua includerii în studiu și la aproximativ 2 și 6 luni după aceea. Puțini subiecți (0,2 %) au renunțat din cauza reacțiilor adverse. Siguranța a fost evaluată fie la nivelul întregii populații din studiu (4 studii), fie în cadrul unui grup predeterminat (un studiu) din populația de studiu, folosind fișă de vaccinare (FV) cu supraveghere timp de 14 zile după fiecare injecție cu Gardasil sau cu placebo. La 6160 subiecți care au fost monitorizați cu ajutorul FV cu supraveghere (5088 subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani și 1072 subiecți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani la includerea în studiu) s-a administrat Gardasil și la 4064 subiecți s-a administrat placebo.

La subiecții la care s-a administrat Gardasil s-au observat următoarele reacții adverse determinate de vaccin, cu o frecvență de cel puțin 1 %, și, de asemenea, cu o frecvență mai mare decât cea observată la subiecții la care s-a administrat placebo. Ele sunt clasificate din punct de vedere al frecvenței folosind următoarea convenție:

[Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$) inclusiv cazuri izolate]

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: febră.

Foarte frecvente: la nivelul locului de injecție: eritem, durere, inflamație.

Frecvente: la nivelul locului de injecție: echimoze, prurit.

În plus, în studiile clinice, reacțiile adverse despre care investigatorul studiului a considerat că sunt determinate de vaccin sau de placebo, s-au observat cu o frecvență mai mică de 1 %:

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: bronhospasm.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: urticarie.

S-au observat șapte cazuri (0,06 %) în grupul la care s-a administrat Gardasil și 17 cazuri (0,18 %) în grupul la care s-a administrat placebo.

În studiile clinice, subiecții din Populația de Siguranță au raportat orice afecțiuni medicale noi în timpul perioadei de urmărire de până la 4 ani. Printre cei 11778 subiecți la care s-a administrat Gardasil și 9686 subiecți la care s-a administrat placebo, au fost raportate 26 cazuri de artrită/artropatie nespecifică, 19 în grupul Gardasil și 7 în grupul placebo.

Experiența după punerea pe piață

Reacțiile adverse au fost raportate spontan după punerea pe piață a Gardasil și nu sunt enumerate mai sus.

Deoarece aceste reacții au fost raportate în mod voluntar de către o populație de mărime incertă, nu este posibil ca frecvența acestora să fie estimată într-un mod sigur sau să fie stabilită, pentru toate evenimentele, o relație de cauzalitate cu expunerea la vaccin.

Tulburări hematologice și limfatice: limfadenopatie

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții anafilactice/anafilactoid.

Tulburări ale sistemului nervos: sindrom Guillain-Barré, amețeală, cefalee, sincopă.

Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralgie, mialgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie, oboseală, stare generală de rău.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de administrare a unor doze de Gardasil mai mari decât cele recomandate.

În general, profilul evenimentelor adverse raportat în caz de supradozaj a fost comparabil cu cel al dozelor unice de Gardasil recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin viral, codul ATC: J07BM01

Mecanism de acțiune

Gardasil este un vaccin tetravalent recombinant non-infectios adjuvant, preparat din particule asemănătoare virusului, înalt purificate (VLPs) ale proteinei majore L1 a capsidei HPV tipurile 6, 11, 16 și 18. VLPs nu conțin ADN viral, ele nu pot infecta celulele și nu pot reproduce sau determina boală. HPV infectează doar oamenii, dar studiile cu papilomavirusuri analoage la animale sugerează că eficacitatea vaccinurilor VLP L1 este mediată prin dezvoltarea unui răspuns imun umoral.

HPV 16 și HPV 18 sunt estimate a fi responsabile de aproximativ 70% dintre cazurile de cancer cervical; 80% dintre cazurile de adenocarcinom in situ (AIS); 45-70% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3); 25% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad scăzut (CIN 1); aproximativ 70% dintre cazurile de neoplazie vulvară (VIN 2/3) și vaginală (VaIN 2/3) intraepiteliale de grad înalt determinate de HPV. HPV 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90% dintre cazurile de veruci genitale și 10% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad scăzut (CIN 1). CIN 3 și AIS au fost acceptate ca precursori imediați ai cancerului cervical invaziv.

Termenul „leziuni genitale precanceroase” de la punctul 4.1 corespunde neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad înalt (CIN 2/3), neoplaziei vulvare intraepiteliale de grad înalt (VIN 2/3) și neoplaziei vaginale intraepiteliale de grad înalt (VaIN 2/3).

Studii clinice

Eficacitatea vaccinului Gardasil a fost evaluată în 4 studii clinice, controlate cu placebo, dublu orb, randomizate, de fază II și III, care au inclus un total de 20541 femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, care au fost incluse în studiu și vaccinate, fără control prealabil pentru evidențierea prezenței infecției cu HPV.

Obiectivele primare de eficacitate au inclus leziuni vaginale și vulvare determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 (veruci genitale, VIN, VaIN) și CIN de orice grad (Protocol 013, Future I), CIN 2/3 și AIS

determinate de HPV 16 sau 18 (Protocol 015, FUTURE II) sau infecții persistente determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 (Protocol 007) și infecții persistente determinate de HPV 16 (Protocol 005).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pentru analiza combinată a protocoalelor de studiu. Eficacitatea asupra CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18 se bazează pe date din protocoalele 005 (numai obiective asociate cu tipul 16), 007, 013 și 015. Eficacitatea pentru toate celelalte obiective se bazează pe protocoalele 007, 013 și 015. Rezultatele studiilor individuale susțin rezultatele analizei combinate. Gardasil a fost eficace împotriva bolii HPV determinată de oricare dintre cele patru tipuri de HPV din vaccin.

Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2/3 (displazie moderată până la grad înalt) și adenocarcinomul in situ (AIS) au fost utilizați în studii clinice ca marker surogat pentru cancerul cervical.

Eficacitatea profilactică împotriva tipurilor HPV prezente în vaccin (HPV 6, 11, 16 sau 18)

Analizele primare ale eficacității, în ceea ce privește tipurile HPV prezente în vaccin (HPV 6, 11, 16 și 18), au fost conduse asupra eficacității populației vaccinate per protocol (PPE) (n=toate 3 vaccinările în decurs de 1 an de la includerea în studiu; nu s-a înregistrat nicio modificare majoră de protocol, la pacientele neinfectate cu la tipul(rile) relevante de HPV anterior dozei 1 și timp de 1 lună după doza 3 (Luna 7)). Eficacitatea s-a determinat începând după vizita medicală din Luna 7. Global, la includerea în studiu 73 % dintre subiecți nu erau infectați cu niciunul din cele 4 tipuri de HPV (PCR negativ și seronegativ).

Eficacitatea la subiecții neinfecțati cu tipul(rile) HPV relevante din vaccin

Rezultatele de eficacitate pentru obiectivele semnificative, analizate la 2 și 3 ani după înrolare, la populația per protocol sunt prezentate în Tabelul 1.

Într-o analiză suplimentară, eficacitatea Gardasil a fost evaluată împotriva CIN 3 și AIS determinate de HPV 16/18.

Tabel 1: Analiza eficacității Gardasil împotriva leziunilor cervicale de grad înalt, la populația PPE

	Gardasil	Placebo	Eficacitate % la 2 ani (ÎÎ 95%)	Gardasil	Placebo	Eficacitate % la 3 ani (ÎÎ 95%)
	Număr de cazuri Număr de subiecți*	Număr de cazuri Număr de subiecți*		Număr de cazuri Număr de subiecți*	Număr de cazuri Număr de subiecți*	
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	1** 8492	85 8462	98,8 (93,3; 100,0)
CIN 3 determinată de HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	1** 8492	51 8462	98,1 (88,7; 100,0)
AIS determinat de HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8492	7 8462	100 (30,5; 100,0)

*Număr de subiecți cu cel puțin o vizită de urmărire după luna 7

**Pe baza evidenței virologice, acest caz de CIN 3 apărut la un pacient infectat cronic cu HPV 52 este probabil să fie determinat de HPV 52. HPV 16 a fost identificat (în luna 32,5) în doar 1 din 11 specimene și nu a fost detectat în țesutul excizat în timpul procedurii LEEP (Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse - Loop Electro-Excision Procedure).

Notă: Estimările punctuale și intervalele de încredere sunt ajustate pentru pacient-timp de urmărire.

Eficacitatea Gardasil împotriva CIN 1 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 95,5% (ÎI 95%: 89,2; 98,6) în protocoalele combinate, la 3 ani.

Eficacitatea Gardasil împotriva CIN (1, 2, 3) sau AIS determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 96,0% (ÎI 95%: 91,0; 98,5) în protocoalele combinate, la 3 ani.

Eficacitatea Gardasil împotriva VIN 2/3 și VaIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 100% (ÎI 95%: 60,2; 100), respectiv de 100% (ÎI 95%: 41,4; 100) în protocoalele combinate, la 3 ani.

Eficacitatea Gardasil împotriva verucilor genitale determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 98,8% (ÎI 95%: 95,4; 99,9) în protocoalele combinate, la 3 ani.

În Protocolul 012, eficacitatea Gardasil împotriva infecției persistente definite ca având durata de 6 luni [probe pozitive la două sau mai multe vizite consecutive efectuate la interval de 6 luni (± 1 lună) sau mai mare] determinate de HPV 16 a fost de 98,7% (ÎI 95%: 95,1; 99,8) și respectiv de 100% (ÎI 95%: 93,2; 100,0) pentru HPV 18, după o perioadă de urmărire de până la 4 ani (media de 3,6 ani). Pentru infecția persistentă definită ca având durata de 12 luni, eficacitatea împotriva HPV 16 a fost de 100% (ÎI 95%: 93,9; 100,0) și respectiv de 100% (ÎI 95%: 79,9; 100,0) pentru HPV 18.

Eficacitatea la persoane cu infecție sau boală preexistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Nu s-a evidențiat protecția împotriva bolii determinate de tipurile de HPV prezente în vaccin, pentru care subiecții au fost inițial PCR pozitivi și/sau seropozitivi. Cu toate acestea, subiecții care înainte de vaccinare erau deja infectați cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, au fost protejați de boala clinică determinată de restul tipurilor de HPV care sunt prezente în vaccin.

Eficacitatea la subiecți cu și fără infecție sau boală preexistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Populația analizată conform intenției de tratament (ITT) - metoda modificată, a inclus femei indiferent de statutul HPV la începutul studiului, în ziua 1, cărora li s-a făcut cel puțin o vaccinare și la care numărarea cazurilor a început din luna 1 după doza 1. Această populație se referă la populația generală feminină privind prevalența infecției sau bolii HPV la includerea în studiu. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabel 2: Eficacitatea Gardasil în leziunile cervicale de grad înalt la populația analizată conform ITT - metoda modificată, incluzând femei indiferent de statutul HPV la începutul studiului

	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 2 ani (ÎI 95%)	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 3 ani (ÎI 95%)
	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$		$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16 sau HPV 18	$\frac{122}{9831}$	$\frac{201}{9896}$	39,0 (23,3; 51,7)	$\frac{142}{9834}$	$\frac{255}{9897}$	44,3 (31,4; 55,0)
CIN 3 determinată de HPV 16/18	$\frac{83}{9831}$	$\frac{127}{9896}$	34,3 (12,7; 50,8)	$\frac{99}{9834}$	$\frac{162}{9897}$	38,9 (21,0; 52,9)

	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 2 ani (ÎÎ 95%)	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 3 ani (ÎÎ 95%)
	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$		$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	
AIS determinat de HPV 16/18	$\frac{5}{9831}$	$\frac{11}{9896}$	54,3 (<0; 87,6)	$\frac{6}{9834}$	$\frac{13}{9897}$	53,9 (<0; 85,6)

*Număr de subiecți cu cel puțin o vizită de urmărire după 30 zile de la ziua 1

**Eficacitatea procentuală este calculată din protocoalele combinate. Eficacitatea asupra CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18 se bazează pe date din protocoalele 005 (numai obiective asociate cu tipul 16), 007, 013 și 015.

Notă: Estimările punctuale și intervalele de încredere sunt ajustate pentru pacient-timp de urmărire.

Eficacitatea împotriva VIN 2/3 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 67,9% (ÎÎ 95%: 26,7; 87,5), împotriva VaIN 2/3 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 83,3% (ÎÎ 95%: 25,0; 98,2) și împotriva verucilor genitale determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 77,2% (ÎÎ 95%: 69,8; 83,0) în protocoalele combinate, la 3 ani.

În total, 12 % din populația din studiul combinat a prezentat în Ziua 1 un test Papanicolau anormal sugestiv pentru CIN. Printre subiecții cu rezultate anormale la testul Papanicolau în Ziua 1, care nu erau infectați în Ziua 1 cu tipurile de HPV relevante din vaccin, eficacitatea vaccinului a fost mare. Printre subiecții cu rezultate anormale la testul Papanicolau în Ziua 1, care erau deja infectați în Ziua 1 cu tipurile de HPV relevante, vaccinul nu a fost eficient.

Protecție împotriva tuturor implicațiilor bolii cervicale determinate de HPV la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Influența Gardasil asupra riscului global de boală cervicală determinată de HPV (cum este boala determinată de oricare dintre tipurile HPV) a fost evaluată începând cu 30 zile după administrarea primei doze, la 17599 subiecți incluși în două studii de eficacitate de fază III (Protocoalele 013 și 015). În rândul subiecților care nu au fost infectați cu 14 tipuri frecvente de HPV și au prezentat în ziua 1 un test Papanicolau negativ, administrarea Gardasil a redus incidența CIN 2/3 sau AIS determinate de tipurile HPV prezente în vaccin sau care nu sunt prezente în vaccin cu 46,1% (ÎÎ 95%: 23,6; 62,3) și a verucilor genitale cu 81,9% (ÎÎ 95%: 72,4; 88,6) după trei ani de urmărire.

La populația ITT analizată prin metoda modificată, beneficiul vaccinului în ceea ce privește incidența globală a CIN 2/3 sau AIS (determinate de oricare dintre tipurile HPV) și a verucilor genitale a fost mult diminuat, cu o reducere de 13,5% (ÎÎ 95%: 0,1; 25,1) și, respectiv de 59,6% (ÎÎ 95%: 50,1; 67,4), deoarece Gardasil nu influențează evoluția infecțiilor sau bolii prezente la începutul vaccinării.

Influența asupra procedurilor terapeutice cervicale definitive

Influența Gardasil asupra incidenței procedurilor terapeutice cervicale definitive, indiferent de tipurile determinante de HPV, a fost evaluată la 18150 subiecți înrolați în Protocolul 007, Protocoalele 013 și 015. La populația care nu a fost infectată cu HPV, Gardasil a redus proporția femeilor care au fost supuse unei proceduri terapeutice cervicale definitive (Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse sau conizația clasică) cu 40,1% (ÎÎ 95%: 20,7; 55,0) după 3 ani de urmărire. La populația analizată conform ITT, reducerea corespunzătoare a fost de 20% (ÎÎ 95%: 9,4; 29,3).

Eficacitatea protecției încrucișate

Eficacitatea Gardasil împotriva CIN (orice grad) și CIN 2/3 sau AIS determinate de 10 tipuri HPV care nu sunt prezente în vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), înrudite structural cu HPV 16 sau HPV 18 a fost evaluată în cadrul bazei de date combinate privind eficacitatea de fază III (N = 17599), după o perioadă medie de urmărire de 3 ani și 3,6 ani (la terminarea studiului).

Eficacitatea împotriva criteriilor finale de evaluare a bolii determinate de combinații pre-spezifcate ale tipurilor HPV care nu sunt prezente în vaccin a fost măsurată. Studiile nu au fost concepute pentru a avea puterea să evalueze eficacitatea împotriva bolii determinate de tipurile individuale de HPV.

Analiza principală a fost efectuată la tipuri specifice de populații, ceea ce a necesitat ca femeile să fie negative pentru tipul ce urma să fie analizat, dar care puteau fi pozitive pentru alte tipuri de HPV (96% din populația totală). Analiza principală efectuată după 3 ani nu a atins semnificația statistică pentru toate obiectivele pre-spezifcate. Rezultatele finale la terminarea studiului privind incidența combinată a CIN 2/3 sau AIS la această populație, după o perioadă de urmărire de până la 4 ani (media de 3,6 ani) sunt prezentate în Tabelul 3. În ceea ce privește criteriile finale compuse de evaluare, a fost demonstrată eficacitate semnificativă statistic împotriva bolii, pentru tipurile HPV înrudite filogenetic cu HPV 16 (în primul rând HPV 31), în timp ce pentru tipurile HPV înrudite filogenetic cu HPV 18 (inclusiv HPV 45) nu a fost observată eficacitate semnificativă statistic. Pentru cele 10 tipuri individuale de HPV, semnificația statistică a fost atinsă doar în cazul HPV 31.

Tabel 3: Rezultate pentru CIN 2/3 sau AIS la subiecți care nu au fost expuși la un anumit tip de HPV[†] (rezultate la terminarea studiului)

Nu au fost expuși la ≥ 1 tip HPV				
Criteriu final compus de evaluare	Gardasil	Placebo	% Eficacitate	ÎI 95%
	cazuri	cazuri		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 tipuri HPV care nu sunt prezente în vaccin	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipuri înrudite cu HPV 16 (specii A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 [†]
Tipuri înrudite cu HPV 18 (specii A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 [†]
Specii A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 [†]
Specii A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 [†]

[†] Studiile nu au fost concepute pentru a avea puterea să evalueze eficacitatea împotriva bolii determinate de tipurile individuale de HPV.

[‡] Eficacitatea s-a bazat pe reducerea cazurilor de CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31

[§] Eficacitatea s-a bazat pe reducerea cazurilor de CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31, 33, 52 și 58

^{||} Include tipurile HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 și 59 identificate prin titrare, care nu sunt prezente în vaccin.

Imunogenicitate

Evaluări în măsurarea răspunsului imun

Pentru vaccinurile HPV nu s-a identificat niciun nivel minim de anticorpi asociat cu protecția.

Imunogenicitatea Gardasil a fost evaluată la 8915 (Gardasil n = 4666; placebo n = 4249) femei, cu vârsta cuprinsă între 18 și 26 ani și la 3400 femei (Gardasil n = 1471; placebo n = 583) și la adolescenți de sex masculin (Gardasil n = 1071; placebo n = 275) cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Pentru a evalua imunogenitatea la fiecare tip de vaccin s-au folosit teste imune specifice, teste imune competitive Luminex (cLIA), cu standarde specifice pe tipuri. Această analiză măsoară anticorpilor împotriva epitopilor neutralizanți pentru fiecare tip de HPV.

Răspunsul imun la Gardasil

În studiile clinice, la toate grupurile de vârstă testate, 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % și 99,6 % dintre subiecții la care s-a administrat Gardasil au devenit seropozitivi anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18, la 1 lună după doza 3. La toate grupurile de vârstă testate Gardasil a indus titruri medii geometrice (TMG-uri) mari anti-HPV, la 1 lună după doza 3.

Nivelurile anti-HPV la subiecții la care s-a administrat placebo care aveau sigur o infecție cu HPV (seropozitiv și PCR negativ) au fost substanțial mai scăzute decât cele induse de vaccin. Mai mult, nivelurile anti-HPV la subiecții vaccinați s-au menținut mai mari de-a lungul perioadei de urmărire pe termen lung a studiilor de fază III.

Compararea eficacității Gardasil, între femeile tinere adulte și adolescenții tineri

Un studiu clinic (Protocolul 016) a comparat imunogenitatea Gardasil la băieții și fetele cu vârsta cuprinsă între 10 și 15 ani, cu cea de la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 16 și 23 ani și cea a femeilor tinere. În grupul vaccinat, la 1 lună după doza 3 99,1 % până la 100 % au devenit seropozitivi la toate serotipurile vaccinului.

Tabelul 4 prezintă o comparație a GMT-urilor la 1 lună după doza 3 de vaccin împotriva HPV 6, 11, 16 și 18, la băieții și fetele cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani, cu cele de la femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Tabel 4: Compararea imunogenității între subiecții de sex masculin și feminin cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (populația per protocol), pe baza titrurilor determinate cu ajutorul testului cLIA

	Subiecți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (Protocoloalele 016 și 018)		Subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (Protocoloalele 016 și 018)		Subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (Protocoloalele 013 și 015)	
	n	GMT (95 % II)	n	GMT (95 % II)	n	GMT (95 % II)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT – titrurile medii geometrice în mMU/ml (mMu=miliunități Merck)						

Răspunsul anti-HPV în luna 7 la subiecții de sex feminin și masculin cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani nu a fost inferior comparativ cu răspunsul anti-HPV la subiecții de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, pentru care eficacitatea s-a stabilit în studii de fază III. Imunogenicitatea a fost legată de vârstă și nivelurile anti-HPV în luna 7 au fost semnificativ mai mari la persoanele tinere, cu vârsta sub 12 ani, comparativ cu cei care depășeau această vârstă.

Pe baza comparației imunogenității s-a dedus eficacitatea Gardasil la subiecți de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

Imunogenicitatea și siguranța Gardasil au fost demonstrate la băieții cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a studiat eficacitatea protecției vaccinului la bărbați.

Persistentă

În Protocolul 007, GMT-urile maxime împotriva HPV 6, 11, 16 și 18 s-au observat în luna 7. GMT-urile au scăzut în Luna 24, apoi s-au stabilizat până cel târziu în Luna 60. Nu s-a stabilit durata exactă a imunității, după o serie de 3 doze.

Evidența unui răspuns anamnestic (memorie imună)

La indivizii vaccinați, seropozitivi la tipul (rile relevante de HPV înainte de vaccinare s-a evidențiat un răspuns anamnestic. În plus, un sublot de persoane vaccinate la care s-a administrat un rapel de Gardasil în 5 ani de la vaccinare, au prezentat un răspuns anamnestic rapid și puternic care a depășit GMT-urile anti- HPV observate la 1 lună după doza 3.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară pentru vaccinuri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea unei doze unice și a dozelor repetate și tolerabilitatea locală nu au evidențiat niciun risc special la om.

Gardasil induce răspunsuri specifice ale anticorpilor împotriva HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la șobolanii gestanți, după una sau mai multe injecții intramusculare. Anticorpii împotriva tuturor tipurilor de HPV au fost transferate fătului în timpul perioadei de gestație și posibil în timpul perioadei de lactație. Nu s-au înregistrat efecte legate de tratament asupra semnelor dezvoltării, comportamentului, capacității de reproducere sau asupra fertilității puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
L-histidină
Polisorbat 80
Borat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. Păstrați flaconul în cutie pentru fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie într-un flacon (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc de clorobutil cu înveliș de teflon sau de FluoroTec) și capac din plastic de siguranță (cu bandă de aluminiu ondulată) în ambalaj cu 1, 10 sau 20 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vaccinul trebuie folosit ca atare; nu este necesară reconstituirea sau diluarea. Trebuie folosită toată doza de vaccin recomandată.

Agitați bine înainte de utilizare. Este necesară agitarea completă a flaconului imediat înainte de administrare pentru a menține suspensia vaccinului.

Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și decolorări. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau decolorări.

Utilizarea flaconului unidoză

Extrageți cei 0,5 ml vaccin din flaconul unidoză, folosind un ac steril și o seringă necontaminate cu conservanți, antiseptice și detergenți. Odată ce flaconul unidoză a fost perforat, vaccinul extras din acesta trebuie folosit imediat, iar flaconul trebuie eliminat.

Eliminarea

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

20 septembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman = HPV.

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (225 micrograme Al).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.

Înainte de agitare, Gardasil poate apărea ca un lichid limpede, cu un precipitat alb. După ce este complet agitat, este un lichid alb, tulbure.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gardasil este un vaccin indicat pentru prevenirea leziunilor genitale precanceroase (cervicale, vulvare și vaginale), cancerului cervical și a verucilor genitale externe (condyloma acuminata) determinate de Papilomavirusurile umane (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18 (vezi pct. 5.1).

Indicația se bazează pe demonstrarea eficacității administrării Gardasil la femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și pe demonstrarea imunogenității Gardasil la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a evaluat eficacitatea protecției vaccinului la bărbați (vezi pct. 5.1).

Gardasil trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Secvența primară de vaccinare constă din 3 doze separate de 0,5 ml, administrate conform schemei prezentate mai jos: la 0, 2 și 6 luni.

Dacă este necesară o schemă alternativă de vaccinare, a doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

Copii: deoarece nu sunt disponibile date suficiente privind imunogenicitatea, siguranța și eficacitatea, nu se recomandă utilizarea Gardasil la copiii cu vârsta sub 9 ani (vezi pct. 5.1).

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Locul de injecție preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Gardasil nu trebuie injectat intravascular. Nu a fost studiată nici administrarea subcutanată, nici cea intradermică. Aceste moduri de administrare nu sunt recomandate (vezi pct. 6.6).

Se recomandă ca subiecții cărora li se administrează o primă doză de Gardasil, să completeze seria de vaccinare de 3 doze tot cu Gardasil (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

La persoanele care prezintă simptome sugestive de hipersensibilitate după administrarea unei doze de Gardasil nu trebuie să se administreze ulterior alte doze de Gardasil.

Administrarea de Gardasil trebuie amânată la subiecții cu boli febrile acute severe. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum ar fi infecția ușoară a tractului respirator superior sau febra mică, nu constituie o contraindicație pentru imunizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna disponibil tratament medical adecvat pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare care apar după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul) poate să apară în urma oricărei vaccinări, în special la adolescenți și adulți tineri. Sincopa, însoțită uneori de cădere, a apărut după vaccinarea cu Gardasil (vezi pct. 4.8). Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie urmărite cu atenție pe o perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea Gardasil.

Ca și în cazul oricărui vaccin, vaccinarea cu Gardasil nu poate asigura protecția tuturor persoanelor vaccinate.

Gardasil asigură protecție numai împotriva bolilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 și într-o măsură limitată împotriva bolilor determinate de anumite tipuri HPV înrudite (vezi pct. 5.1). De aceea, trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Gardasil nu a demonstrat efecte terapeutice. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului cervical, a leziunilor displazice cervicale, vulvare și vaginale de grad înalt sau a verucilor genitale. De asemenea, nu este indicat pentru prevenirea evoluției altor leziuni determinate de HPV.

Vaccinul nu este un substitut pentru examenul medical periodic cervical de rutină. Deoarece niciun vaccin nu este 100 % eficace, iar Gardasil nu asigură protecție împotriva fiecărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente, examenul medical periodic cervical de rutină este important și trebuie urmate recomandările locale.

Nu sunt disponibile date privind administrarea de Gardasil la subiecți cu răspuns imun insuficient. Persoanele cu răspuns imun insuficient, din cauza unei terapii imunosupresoare puternice, a unui defect genetic, a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), sau din alte cauze, pot să nu prezinte răspuns la vaccin.

Vaccinul trebuie administrat cu prudență la persoanele cu trombocitopenie sau cu oricare tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Eficacitatea protecției de durată s-a observat timp de 4,5 ani după completarea seriei de 3 doze. Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate pentru a susține interșanjabilitatea Gardasil cu alte vaccinuri HPV.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluși subiecții la care s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate de sânge timp de 6 luni înainte de administrarea primei doze de vaccin.

Folosirea în asociere cu alte vaccinuri

Administrarea Gardasil concomitent (dar, pentru vaccinurile injectabile, în alt loc de injectare) cu vaccinul hepatitic B (recombinant) nu a afectat răspunsul imun la tipurile de HPV. Nivelurile de seroprotecție (proporția subiecților care atinge nivelul seroprotector anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) nu au fost afectate (96,5 % pentru vaccinarea concomitentă și 97,5 % numai pentru vaccinul hepatitic B). Titurile medii geometrice de anticorpi anti-HBs au fost mai scăzute în cazul administrării concomitente, dar semnificația clinică a acestei observații nu se cunoaște.

Nu s-a studiat administrarea concomitentă de Gardasil cu alte vaccinuri cu excepția vaccinului hepatitic B (recombinant).

Utilizarea în asociere cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, 57,5 % dintre femei (cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani) la care s-a administrat Gardasil utilizau contraceptive hormonale. Utilizarea contraceptivelor hormonale nu pare să afecteze răspunsul imun la Gardasil.

4.6 Sarcina și alăptarea

La femeile gravide nu s-au efectuat studii specifice cu vaccinul. Cu toate acestea, în perioada programului de dezvoltare clinică, la 2832 femei (vaccinate = 1396, comparativ cu placebo = 1436) s-au raportat cel puțin o sarcină. Global, proporțiile sarcinilor cu o reacție adversă au fost comparabile la subiecții la care s-a administrat Gardasil comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Pentru sarcinile estimate că au apărut în 30 zile de la vaccinare, s-au observat 5 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat Gardasil, comparativ cu 0 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat placebo. Dimpotrivă, la sarcinile care au apărut în mai mult de 30 zile de la vaccinare, s-au observat 20 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat Gardasil, comparativ cu 22 cazuri de anomalii congenitale în grupul la care s-a administrat placebo. Tipurile de anomalii observate au fost similare cu cele observate în general, la femeile gravide cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionale/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Datele privind administrarea Gardasil în timpul sarcinii nu au evidențiat niciun motiv de îngrijorare. Cu toate acestea, aceste date sunt insuficiente pentru a putea recomanda utilizarea Gardasil în timpul sarcinii. De aceea, vaccinarea trebuie amânată până după naștere.

În studii clinice, s-a administrat Gardasil sau placebo în timpul perioadei de vaccinare la un total de 995 femei care alăptau. Frecvența reacțiilor adverse la mame și la sugari au fost comparabile între grupurile la care s-a administrat vaccinul și la cele la care s-a administrat placebo. În plus, în timpul administrării vaccinului imunogenicitatea acestuia a fost comparabilă între mamele care alăptau și cele care nu alăptau.

Gardasil poate fi administrat femeilor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În 5 studii clinice (4 dintre ele controlate cu placebo), subiecților li s-a administrat Gardasil sau placebo, în ziua includerii în studiu și la aproximativ 2 și 6 luni după aceea. Puțini subiecți (0,2 %) au renunțat din cauza reacțiilor adverse. Siguranța a fost evaluată fie la nivelul întregii populații din studiu (4 studii), fie în cadrul unui grup predeterminat (un studiu) din populația de studiu, folosind fișă de vaccinare (FV) cu supraveghere timp de 14 zile după fiecare injecție cu Gardasil sau cu placebo. La 6160 subiecți care au fost monitorizați cu ajutorul FV cu supraveghere (5088 subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani și 1072 subiecți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani la includerea în studiu) s-a administrat Gardasil și la 4064 subiecți s-a administrat placebo.

La subiecții la care s-a administrat Gardasil s-au observat următoarele reacții adverse determinate de vaccin, cu o frecvență de cel puțin 1 %, și, de asemenea, cu o frecvență mai mare decât cea observată la subiecții la care s-a administrat placebo. Ele sunt clasificate din punct de vedere al frecvenței folosind următoarea convenție:

[Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$) inclusiv cazuri izolate]

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: febră.

Foarte frecvente: la nivelul locului de injecție: eritem, durere, inflamație.

Frecvente: la nivelul locului de injecție: echimoze, prurit.

În plus, în studiile clinice, reacțiile adverse despre care investigatorul studiului a considerat că sunt determinate de vaccin sau de placebo, s-au observat cu o frecvență mai mică de 1 %:

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: bronhospasm.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: urticarie.

S-au observat șapte cazuri (0,06 %) în grupul la care s-a administrat Gardasil și 17 cazuri (0,18 %) în grupul la care s-a administrat placebo.

În studiile clinice, subiecții din Populația de Siguranță au raportat orice afecțiuni medicale noi în timpul perioadei de urmărire de până la 4 ani. Printre cei 11778 subiecți la care s-a administrat Gardasil și 9686 subiecți la care s-a administrat placebo, au fost raportate 26 cazuri de artrită/artropatie nespecifică, 19 în grupul Gardasil și 7 în grupul placebo.

Experiența după punerea pe piață

Reacțiile adverse au fost raportate spontan după punerea pe piață a Gardasil și nu sunt enumerate mai sus.

Deoarece aceste reacții au fost raportate în mod voluntar de către o populație de mărime incertă, nu este posibil ca frecvența acestora să fie estimată într-un mod sigur sau să fie stabilită, pentru toate evenimentele, o relație de cauzalitate cu expunerea la vaccin.

Tulburări hematologice și limfatice: limfadenopatie

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide.

Tulburări ale sistemului nervos: sindrom Guillain-Barré, amețeală, cefalee, sincopă.

Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralgie, mialgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie, oboseală, stare generală de rău.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de administrare a unor doze de Gardasil mai mari decât cele recomandate.

În general, profilul evenimentelor adverse raportat în caz de supradozaj a fost comparabil cu cel al dozelor unice de Gardasil recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin viral, codul ATC: J07BM01

Mecanism de acțiune

Gardasil este un vaccin tetravalent recombinant non-infecțios adjuvant, preparat din particule asemănătoare virusului, înalt purificate (VLPs) ale proteinei majore L1 a capsidei HPV tipurile 6, 11, 16 și 18. VLPs nu conțin ADN viral, ele nu pot infecta celulele și nu pot reproduce sau determina boală. HPV infectează doar oamenii, dar studiile cu papilomavirusuri analoage la animale sugerează că eficacitatea vaccinurilor VLP L1 este mediată prin dezvoltarea unui răspuns imun umoral.

HPV 16 și HPV 18 sunt estimate a fi responsabile de aproximativ 70% dintre cazurile de cancer cervical; 80% dintre cazurile de adenocarcinom in situ (AIS); 45-70% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3); 25% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad scăzut (CIN 1); aproximativ 70% dintre cazurile de neoplazie vulvară (VIN 2/3) și vaginală (VaIN 2/3) intraepiteliale de grad înalt determinate de HPV. HPV 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90% dintre cazurile de veruci genitale și 10% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad scăzut (CIN 1). CIN 3 și AIS au fost acceptate ca precursori imediați ai cancerului cervical invaziv.

Termenul „leziuni genitale precanceroase” de la punctul 4.1 corespunde neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad înalt (CIN 2/3), neoplaziei vulvare intraepiteliale de grad înalt (VIN 2/3) și neoplaziei vaginale intraepiteliale de grad înalt (VaIN 2/3).

Studii clinice

Eficacitatea vaccinului Gardasil a fost evaluată în 4 studii clinice, controlate cu placebo, dublu orb, randomizate, de fază II și III, care au inclus un total de 20541 femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, care au fost incluse în studiu și vaccinate, fără control prealabil pentru evidențierea prezenței infecției cu HPV.

Obiectivele primare de eficacitate au inclus leziuni vaginale și vulvare determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 (veruci genitale, VIN, VaIN) și CIN de orice grad (Protocol 013, Future I), CIN 2/3 și AIS

determinate de HPV 16 sau 18 (Protocol 015, FUTURE II) sau infecții persistente determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 (Protocol 007) și infecții persistente determinate de HPV 16 (Protocol 005).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pentru analiza combinată a protocoalelor de studiu. Eficacitatea asupra CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18 se bazează pe date din protocoalele 005 (numai obiective asociate cu tipul 16), 007, 013 și 015. Eficacitatea pentru toate celelalte obiective se bazează pe protocoalele 007, 013 și 015. Rezultatele studiilor individuale susțin rezultatele analizei combinate. Gardasil a fost eficace împotriva bolii HPV determinată de oricare dintre cele patru tipuri de HPV din vaccin.

Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2/3 (displazie moderată până la grad înalt) și adenocarcinomul in situ (AIS) au fost utilizați în studii clinice ca marker surogat pentru cancerul cervical.

Eficacitatea profilactică împotriva tipurilor HPV prezente în vaccin (HPV 6, 11, 16 sau 18)

Analizele primare ale eficacității, în ceea ce privește tipurile HPV prezente în vaccin (HPV 6, 11, 16 și 18), au fost conduse asupra eficacității populației vaccinate per protocol (PPE) (n=toate 3 vaccinările în decurs de 1 an de la includerea în studiu; nu s-a înregistrat nicio modificare majoră de protocol, la pacientele neinfectate cu la tipul(rile) relevante de HPV anterior dozei 1 și timp de 1 lună după doza 3 (Luna 7)). Eficacitatea s-a determinat începând după vizita medicală din Luna 7. Global, la includerea în studiu 73 % dintre subiecți nu erau infectați cu niciunul din cele 4 tipuri de HPV (PCR negativ și seronegativ).

Eficacitatea la subiecții neinfecțati cu tipul(rile) HPV relevante din vaccin

Rezultatele de eficacitate pentru obiectivele semnificative, analizate la 2 și 3 ani după înrolare, la populația per protocol sunt prezentate în Tabelul 1.

Într-o analiză suplimentară, eficacitatea Gardasil a fost evaluată împotriva CIN 3 și AIS determinate de HPV 16/18.

Tabel 1: Analiza eficacității Gardasil împotriva leziunilor cervicale de grad înalt, la populația PPE

	Gardasil	Placebo	Eficacitate % la 2 ani (ÎÎ 95%)	Gardasil	Placebo	Eficacitate % la 3 ani (ÎÎ 95%)
	Număr de cazuri / Număr de subiecți*	Număr de cazuri / Număr de subiecți*		Număr de cazuri / Număr de subiecți*	Număr de cazuri / Număr de subiecți*	
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18	0 / 8487	53 / 8460	100,0 (92,9; 100,0)	1** / 8492	85 / 8462	98,8 (93,3; 100,0)
CIN 3 determinată de HPV 16/18	0 / 8487	29 / 8460	100 (86,5; 100,0)	1** / 8492	51 / 8462	98,1 (88,7; 100,0)
AIS determinat de HPV 16/18	0 / 8487	6 / 8460	100 (14,8; 100,0)	0 / 8492	7 / 8462	100 (30,5; 100,0)

*Număr de subiecți cu cel puțin o vizită de urmărire după luna 7

**Pe baza evidenței virologice, acest caz de CIN 3 apărut la un pacient infectat cronic cu HPV 52 este probabil să fie determinat de HPV 52. HPV 16 a fost identificat (în luna 32,5) în doar 1 din 11 specimene și nu a fost detectat în țesutul excizat în timpul procedurii LEEP (Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse - Loop Electro-Excision Procedure).

Notă: Estimările punctuale și intervalele de încredere sunt ajustate pentru pacient-timp de urmărire.

Eficacitatea Gardasil împotriva CIN 1 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 95,5% (ÎI 95%: 89,2; 98,6) în protocoalele combinate, la 3 ani.

Eficacitatea Gardasil împotriva CIN (1, 2, 3) sau AIS determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 96,0% (ÎI 95%: 91,0; 98,5) în protocoalele combinate, la 3 ani.

Eficacitatea Gardasil împotriva VIN 2/3 și VaIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 100% (ÎI 95%: 60,2; 100), respectiv de 100% (ÎI 95%: 41,4; 100) în protocoalele combinate, la 3 ani.

Eficacitatea Gardasil împotriva verucilor genitale determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 98,8% (ÎI 95%: 95,4; 99,9) în protocoalele combinate, la 3 ani.

În Protocolul 012, eficacitatea Gardasil împotriva infecției persistente definite ca având durata de 6 luni [probe pozitive la două sau mai multe vizite consecutive efectuate la interval de 6 luni (± 1 lună) sau mai mare] determinate de HPV 16 a fost de 98,7% (ÎI 95%: 95,1; 99,8) și respectiv de 100% (ÎI 95%: 93,2; 100,0) pentru HPV 18, după o perioadă de urmărire de până la 4 ani (media de 3,6 ani). Pentru infecția persistentă definită ca având durata de 12 luni, eficacitatea împotriva HPV 16 a fost de 100% (ÎI 95%: 93,9; 100,0) și respectiv de 100% (ÎI 95%: 79,9; 100,0) pentru HPV 18.

Eficacitatea la persoane cu infecție sau boală preexistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Nu s-a evidențiat protecția împotriva bolii determinate de tipurile de HPV prezente în vaccin, pentru care subiecții au fost inițial PCR pozitivi și/sau seropozitivi. Cu toate acestea, subiecții care înainte de vaccinare erau deja infectați cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, au fost protejați de boala clinică determinată de restul tipurilor de HPV care sunt prezente în vaccin.

Eficacitatea la subiecți cu și fără infecție sau boală preexistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Populația analizată conform intenției de tratament (ITT) - metoda modificată, a inclus femeii indiferent de statutul HPV la începutul studiului, în ziua 1, cărora li s-a făcut cel puțin o vaccinare și la care numărarea cazurilor a început din luna 1 după doza 1. Această populație se referă la populația generală feminină privind prevalența infecției sau bolii HPV la includerea în studiu. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 2.

Tabel 2: Eficacitatea Gardasil în leziunile cervicale de grad înalt la populația analizată conform ITT - metoda modificată, incluzând femeii indiferent de statutul HPV la începutul studiului

	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 2 ani (ÎI 95%)	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 3 ani (ÎI 95%)
	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$		$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16 sau HPV 18	$\frac{122}{9831}$	$\frac{201}{9896}$	39,0 (23,3; 51,7)	$\frac{142}{9834}$	$\frac{255}{9897}$	44,3 (31,4; 55,0)
CIN 3 determinată de HPV 16/18	$\frac{83}{9831}$	$\frac{127}{9896}$	34,3 (12,7; 50,8)	$\frac{99}{9834}$	$\frac{162}{9897}$	38,9 (21,0; 52,9)

	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 2 ani (ÎÎ 95%)	Gardasil	Placebo	Eficacitate %** la 3 ani (ÎÎ 95%)
	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$		$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	$\frac{\text{Număr de cazuri}}{\text{Număr de subiecți}^*}$	
AIS determinat de HPV 16/18	$\frac{5}{9831}$	$\frac{11}{9896}$	54,3 (<0; 87,6)	$\frac{6}{9834}$	$\frac{13}{9897}$	53,9 (<0; 85,6)

*Număr de subiecți cu cel puțin o vizită de urmărire după 30 zile de la ziua 1

**Eficacitatea procentuală este calculată din protocoalele combinate. Eficacitatea asupra CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18 se bazează pe date din protocoalele 005 (numai obiective asociate cu tipul 16), 007, 013 și 015.

Notă: Estimările punctuale și intervalele de încredere sunt ajustate pentru pacient-timp de urmărire.

Eficacitatea împotriva VIN 2/3 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 67,9% (ÎÎ 95%: 26,7; 87,5), împotriva VaIN 2/3 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 83,3% (ÎÎ 95%: 25,0; 98,2) și împotriva verucilor genitale determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 77,2% (ÎÎ 95%: 69,8; 83,0) în protocoalele combinate, la 3 ani.

În total, 12 % din populația din studiul combinat a prezentat în Ziua 1 un test Papanicolau anormal sugestiv pentru CIN. Printre subiecții cu rezultate anormale la testul Papanicolau în Ziua 1, care nu erau infectați în Ziua 1 cu tipurile de HPV relevante din vaccin, eficacitatea vaccinului a fost mare. Printre subiecții cu rezultate anormale la testul Papanicolau în Ziua 1, care erau deja infectați în Ziua 1 cu tipurile de HPV relevante, vaccinul nu a fost eficient.

Protecție împotriva tuturor implicațiilor bolii cervicale determinate de HPV la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Influența Gardasil asupra riscului global de boală cervicală determinată de HPV (cum este boala determinată de oricare dintre tipurile HPV) a fost evaluată începând cu 30 zile după administrarea primei doze, la 17599 subiecți incluși în două studii de eficacitate de fază III (Protocoalele 013 și 015). În rândul subiecților care nu au fost infectați cu 14 tipuri frecvente de HPV și au prezentat în ziua 1 un test Papanicolau negativ, administrarea Gardasil a redus incidența CIN 2/3 sau AIS determinate de tipurile HPV prezente în vaccin sau care nu sunt prezente în vaccin cu 46,1% (ÎÎ 95%: 23,6; 62,3) și a verucilor genitale cu 81,9% (ÎÎ 95%: 72,4; 88,6) după trei ani de urmărire.

La populația ITT analizată prin metoda modificată, beneficiul vaccinului în ceea ce privește incidența globală a CIN 2/3 sau AIS (determinate de oricare dintre tipurile HPV) și a verucilor genitale a fost mult diminuat, cu o reducere de 13,5% (ÎÎ 95%: 0,1; 25,1) și, respectiv de 59,6% (ÎÎ 95%: 50,1; 67,4), deoarece Gardasil nu influențează evoluția infecțiilor sau bolii prezente la începutul vaccinării.

Influența asupra procedurilor terapeutice cervicale definitive

Influența Gardasil asupra incidenței procedurilor terapeutice cervicale definitive, indiferent de tipurile determinante de HPV, a fost evaluată la 18150 subiecți înrolați în Protocolul 007, Protocoalele 013 și 015. La populația care nu a fost infectată cu HPV, Gardasil a redus proporția femeilor care au fost supuse unei proceduri terapeutice cervicale definitive (Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse sau conizația clasică) cu 40,1% (ÎÎ 95%: 20,7; 55,0) după 3 ani de urmărire. La populația analizată conform ITT, reducerea corespunzătoare a fost de 20% (ÎÎ 95%: 9,4; 29,3).

Eficacitatea protecției încrucișate

Eficacitatea Gardasil împotriva CIN (orice grad) și CIN 2/3 sau AIS determinate de 10 tipuri HPV care nu sunt prezente în vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), înrudite structural cu HPV 16 sau HPV 18 a fost evaluată în cadrul bazei de date combinate privind eficacitatea de fază III (N = 17599), după o perioadă medie de urmărire de 3 ani și 3,6 ani (la terminarea studiului).

Eficacitatea împotriva criteriilor finale de evaluare a bolii determinate de combinații pre-specificate ale tipurilor HPV care nu sunt prezente în vaccin a fost măsurată. Studiile nu au fost concepute pentru a avea puterea să evalueze eficacitatea împotriva bolii determinate de tipurile individuale de HPV.

Analiza principală a fost efectuată la tipuri specifice de populații, ceea ce a necesitat ca femeile să fie negative pentru tipul ce urma să fie analizat, dar care puteau fi pozitive pentru alte tipuri de HPV (96% din populația totală). Analiza principală efectuată după 3 ani nu a atins semnificația statistică pentru toate obiectivele pre-specificate. Rezultatele finale la terminarea studiului privind incidența combinată a CIN 2/3 sau AIS la această populație, după o perioadă de urmărire de până la 4 ani (media de 3,6 ani) sunt prezentate în Tabelul 3. În ceea ce privește criteriile finale compuse de evaluare, a fost demonstrată eficacitate semnificativă statistic împotriva bolii, pentru tipurile HPV înrudite filogenetic cu HPV 16 (în primul rând HPV 31), în timp ce pentru tipurile HPV înrudite filogenetic cu HPV 18 (inclusiv HPV 45) nu a fost observată eficacitate semnificativă statistic. Pentru cele 10 tipuri individuale de HPV, semnificația statistică a fost atinsă doar în cazul HPV 31.

Tabel 3: Rezultate pentru CIN 2/3 sau AIS la subiecți care nu au fost expuși la un anumit tip de HPV[†] (rezultate la terminarea studiului)

Nu au fost expuși la ≥ 1 tip HPV				
Criteriu final compus de evaluare	Gardasil	Placebo	% Eficacitate	ÎI 95%
	cazuri	cazuri		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 tipuri HPV care nu sunt prezente în vaccin	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipuri înrudite cu HPV 16 (specii A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 [†]
Tipuri înrudite cu HPV 18 (specii A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 [†]
Specii A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 [†]
Specii A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 [†]

[†] Studiile nu au fost concepute pentru a avea puterea să evalueze eficacitatea împotriva bolii determinate de tipurile individuale de HPV.

[‡] Eficacitatea s-a bazat pe reducerea cazurilor de CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31

[§] Eficacitatea s-a bazat pe reducerea cazurilor de CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31, 33, 52 și 58

^{||} Include tipurile HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 și 59 identificate prin titrare, care nu sunt prezente în vaccin.

Imunogenicitate

Evaluări în măsurarea răspunsului imun

Pentru vaccinurile HPV nu s-a identificat niciun nivel minim de anticorpi asociat cu protecția.

Imunogenicitatea Gardasil a fost evaluată la 8915 (Gardasil n = 4666; placebo n = 4249) femei, cu vârsta cuprinsă între 18 și 26 ani și la 3400 femei (Gardasil n = 1471; placebo n = 583) și la adolescenți de sex masculin (Gardasil n = 1071; placebo n = 275) cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani.

Pentru a evalua imunogenitatea la fiecare tip de vaccin s-au folosit teste imune specifice, teste imune competitive Luminex (cLIA), cu standarde specifice pe tipuri. Această analiză măsoară anticorpilor împotriva epitopilor neutralizanți pentru fiecare tip de HPV.

Răspunsul imun la Gardasil

În studiile clinice, la toate grupurile de vârstă testate, 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % și 99,6 % dintre subiecții la care s-a administrat Gardasil au devenit seropozitivi anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18, la 1 lună după doza 3. La toate grupurile de vârstă testate Gardasil a indus titruri medii geometrice (TMG-uri) mari anti-HPV, la 1 lună după doza 3.

Nivelurile anti-HPV la subiecții la care s-a administrat placebo care aveau sigur o infecție cu HPV (seropozitiv și PCR negativ) au fost substanțial mai scăzute decât cele induse de vaccin. Mai mult, nivelurile anti-HPV la subiecții vaccinați s-au menținut mai mari de-a lungul perioadei de urmărire pe termen lung a studiilor de fază III.

Compararea eficacității Gardasil, între femeile tinere adulte și adolescenții tineri

Un studiu clinic (Protocolul 016) a comparat imunogenitatea Gardasil la băieții și fetele cu vârsta cuprinsă între 10 și 15 ani, cu cea de la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 16 și 23 ani și cea a femeilor tinere. În grupul vaccinat, la 1 lună după doza 3 99,1 % până la 100 % au devenit seropozitivi la toate serotipurile vaccinului.

Tabelul 4 prezintă o comparație a GMT-urilor la 1 lună după doza 3 de vaccin împotriva HPV 6, 11, 16 și 18, la băieții și fetele cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani, cu cele de la femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Tabel 4: Compararea imunogenității între subiecții de sex masculin și feminin cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (populația per protocol), pe baza titrurilor determinate cu ajutorul testului cLIA

	Subiecți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (Protocoloalele 016 și 018)		Subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (Protocoloalele 016 și 018)		Subiecți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (Protocoloalele 013 și 015)	
	n	GMT (95 % II)	n	GMT (95 % II)	n	GMT (95 % II)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT – titrurile medii geometrice în mMU/ml (mMu=miliunități Merck)						

Răspunsul anti-HPV în luna 7 la subiecții de sex feminin și masculin cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani nu a fost inferior comparativ cu răspunsul anti-HPV la subiecții de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, pentru care eficacitatea s-a stabilit în studii de fază III. Imunogenicitatea a fost legată de vârstă și nivelurile anti-HPV în luna 7 au fost semnificativ mai mari la persoanele tinere, cu vârsta sub 12 ani, comparativ cu cei care depășeau această vârstă.

Pe baza comparației imunogenității s-a dedus eficacitatea Gardasil la subiecți de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

Imunogenicitatea și siguranța Gardasil au fost demonstrate la băieții cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a studiat eficacitatea protecției vaccinului la bărbați.

Persistentă

În Protocolul 007, GMT-urile maxime împotriva HPV 6, 11, 16 și 18 s-au observat în luna 7. GMT-urile au scăzut în Luna 24, apoi s-au stabilizat până cel târziu în Luna 60. Nu s-a stabilit durata exactă a imunității, după o serie de 3 doze.

Evidența unui răspuns anamnestic (memorie imună)

La indivizii vaccinați, seropozitivi la tipul (rile relevante de HPV înainte de vaccinare s-a evidențiat un răspuns anamnestic. În plus, un sublot de persoane vaccinate la care s-a administrat un rapel de Gardasil în 5 ani de la vaccinare, au prezentat un răspuns anamnestic rapid și puternic care a depășit GMT-urile anti- HPV observate la 1 lună după doza 3.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea proprietăților farmacocinetice nu este necesară pentru vaccinuri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea unei doze unice și a dozelor repetate și tolerabilitatea locală nu au evidențiat niciun risc special la om.

Gardasil induce răspunsuri specifice ale anticorpilor împotriva HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la șobolanii gestanți, după una sau mai multe injecții intramusculare. Anticorpii împotriva tuturor tipurilor de HPV au fost transferate fătului în timpul perioadei de gestație și posibil în timpul perioadei de lactație. Nu s-au înregistrat efecte legate de tratament asupra semnelor dezvoltării, comportamentului, capacității de reproducere sau asupra fertilității puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
L-histidină
Polisorbat 80
Borat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. Păstrați seringa preumplută în cutie pentru fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă tip 1) cu piston (cauciuc brombutil cu înveliș de FluroTec siliconat sau cauciuc de clorobutil fără înveliș) și capac (brombutil) cu dispozitiv de protecție pentru ac (siguranță), fără ac sau cu unul sau două ace – ambalaj cu 1, 10 sau 20 doze.

0,5 ml suspensie într-o seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston (cauciuc brombutil cu înveliș de FluroTec siliconat sau cauciuc clorobutil fără înveliș) și capac (brombutil), fără dispozitiv de protecție pentru ac (siguranță), fără ac, sau cu unul sau două ace – ambalaj cu 1, 10 sau 20 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

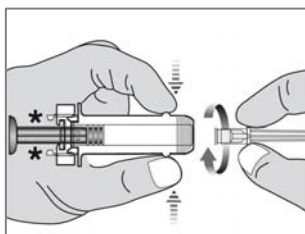
- Gardasil este disponibil în seringă preumplută pregătită pentru administrare prin injecție intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului.
- Dacă în ambalaj sunt furnizate 2 ace de mărimi diferite, alegeți acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea i.m..
- Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Utilizarea seringii preumplute cu dispozitiv de protecție (siguranță) pentru ac

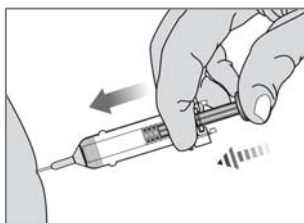
Dispozitivul de protecție (siguranță) pentru ac constă dintr-un cilindru de plastic care acoperă corpul seringii, înainte ca doza să fie administrată. Dispozitivul de protecție (siguranță) pentru ac acoperă acul după injecție, cu scopul de a preveni rănirea cu acesta. După ce injecția este realizată, pistonul este complet împins angajând activarea clamelor. După eliberarea pistonului, cilindrul de plastic va acoperi automat acul. Dacă în ambalaj nu se găsește niciun ac, utilizați un ac cu dimensiunea de până la 25 mm pentru a permite dispozitivului de protecție (siguranță) pentru ac să îl acopere complet.

Atenționare: Până la terminarea injectării, evitați contactul cu clamele de activare (indicate cu asterix (*) în primul desen) de pe dispozitiv, pentru a evita acoperirea prematură a acului cu dispozitivul de protecție.

Notă: Asigurați-vă că înainte de injecție au fost îndepărtate toate bulele de aer. Etichetele pot fi îndepărtate doar după vaccinare și după ce dispozitivul de protecție acoperă acul.

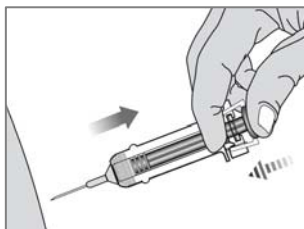


Agitați bine înainte de utilizare. Îndepărtați capacul seringii și capacul acului. Înșurubați acul pe corpul seringii, în sensul acelor de ceas, în timp ce apăsați asupra celor 2 denivelări de plastic pentru a fixa ferm acul.

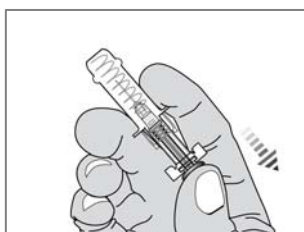


Îndepărtați teaca acului. Injectați **întreaga doză** împingând ușor pistonul până când acesta nu mai poate fi împins.

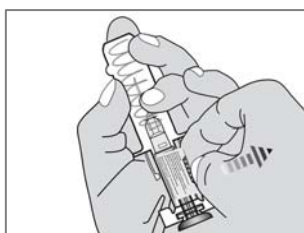
Notă: Nu slăbiți presiunea asupra pistonului.



În timp ce mențineți presiune pe piston, îndepărtați seringă de pacient.



Eliberați ușor pistonul. Dispozitivul de protecție (siguranță) pentru ac va acoperi automat acul.



Pentru a îndepărta etichetele detașabile, răsuciți pistonul până întâlnește piedica colorată. Trageți de piedica colorată continuând să răsuciți pistonul atât cât este necesar.

Utilizarea seringii preumplute fără dispozitiv de protecție (siguranță) pentru ac

Agitați bine înainte de utilizare. Atașați acul rotindu-l în direcția acelor de ceas, până când acesta se fixează ferm pe seringă. A se administra întreaga doză conform protocolului standard.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/009
EU/1/06/357/010
EU/1/06/357/011
EU/1/06/357/012
EU/1/06/357/013

EU/1/06/357/014
EU/1/06/357/015
EU/1/06/357/016
EU/1/06/357/017
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

20 septembrie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului(ilor) substanței(lor) biologice active

Merck & Co., INC
Sumneytown Pike
P.O. Box 4
West Point
PA 19486
SUA

Numele și adresa producătorului(ilor) responsabil(li) pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
NL-2031 Haarlem
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistem de farmacovigilență

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 1 (datată Octombrie 2005) prezentată în Modulul 1.8.1. al Cererii de autorizare de punere pe piață, există și este funcțional înainte de și pe perioada punerii pe piață a medicamentului.

Plan de management al riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare descrise în Planul de farmacovigilență, așa cum a fost stabilit în versiunea 2 (datată August 2007) a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Cererii de autorizare de punere pe piață, precum și orice actualizări ulterioare ale PMR, stabilite de către CHMP.

Conform recomandărilor CHMP privind sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS). În plus, trebuie furnizat un PMR actualizat:

- când sunt primite noi informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în interval de 60 zile de la atingerea unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la solicitarea EMEA

Eliberarea oficială a seriei: în concordanță cu Articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, așa cum a fost modificată, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**

Gardasil, suspensie injectabilă - flacon unidoză, ambalaj cu 1, 10, 20 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă.

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbitat 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă.

flacon de 1 doză, 0,5 ml.

10 flacoane unidoză, 0,5 ml fiecare.

20 flacoane unidoză, 0,5 ml fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

Intramusculară (i.m.).

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/001 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/002 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/018 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
TEXT ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Gardasil, suspensie injectabilă.
i.m..

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză, 0,5 ml.

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi Pasteur MSD SNC

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**

Gardasil, suspensie injectabilă - seringă preumplută fără ac – ambalaj cu 1, 10, 20 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbat 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută fără ac.
10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute fără ace.
20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute fără ace.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

Intramusculară (i.m.).
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/003 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/004 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/019 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE
Gardasil, suspensie injectabilă - seringă preumplută cu 1 ac – ambalaj cu 1, 10, 20 doze**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,50 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbitat 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu 1 ac.
10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 1 ac fiecare.
20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 1 ac fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

Intramusculară (i.m.).
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/005 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/006 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/020 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE
Gardasil, suspensie injectabilă - seringă preumplută cu 2 ace – ambalaj cu 1, 10, 20 doze**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu 2 ace.
10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 2 ace fiecare.
20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 2 ace fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

Intramusculară (i.m.).
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/007 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/008 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/021 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**

Gardasil, suspensie injectabilă - seringă preumplută cu dispozitiv de protecție pentru ac și fără ace - ambalaj cu 1, 10, 20 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,50 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbata 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.

1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu dispozitiv de protecție pentru ac și fără ace.

10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu dispozitiv de protecție pentru ac și fără ace.

20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu dispozitiv de protecție pentru ac și fără ace.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intramusculară (i.m.).

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/009 - ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/010 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/011 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT CUTIE**

Gardasil, suspensie injectabilă - seringă preumplută cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 1 ac – ambalaj cu 1, 10, 20 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbat 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.

1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu dispozitiv de protecție pentru ac și 1 ac.

10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 1 ac fiecare.

20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 1 ac fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

Intramusculară (i.m.).

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/012 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/013 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/014 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT CUTIE****Gardasil, suspensie injectabilă - seringă preumplută cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 2 ace - ambalaj cu 1, 10, 20 doze****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gardasil, suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1	20 µg
HPV tip 11, proteina L1	40 µg
HPV tip 16, proteina L1	40 µg
HPV tip 18, proteina L1	20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant(225 µg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbat 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă într-o seringă preumplută.

1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 2 ace.

10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 2 ace fiecare.

20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu dispozitiv de protecție pentru ac și cu 2 ace fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMNISTRARE

Intramusculară (i.m.).

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/357/015 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/357/016 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/357/017 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Text etichetă seringă preumplută:

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Gardasil, suspensie injectabilă, într-o seringă preumplută.

i.m..

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză, 0,5 ml.

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi Pasteur MSD SNC

**B. PROSPECTUL
(FLACON)**

PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Gardasil, suspensie injectabilă

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Acest vaccin a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Gardasil și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Gardasil
3. Cum să utilizați Gardasil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE GARDASIL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Gardasil este un vaccin. Vaccinarea cu Gardasil are scopul de a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18.

Aceste boli includ cancerul cervical; leziunile precanceroase ale organelor genitale feminine (cervixul, vulva și vaginul); și verucile genitale. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70 % dintre cazurile de cancer cervical și 70% dintre leziunile precanceroase ale vulvei și vaginului determinate de HPV. HPV tipurile 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90 % dintre cazurile de veruci genitale.

Gardasil nu poate produce bolile împotriva cărora oferă protecție.

Gardasil produce anticorpi specifici (de tip) și în studiile clinice s-a demonstrat că la femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani previne aceste boli determinate de HPV 6, 11, 16 și 18. Vaccinul produce anticorpi și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a evaluat dacă acești anticorpi specifici (de tip) previn boala la bărbații adulți.

Gardasil trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

Gardasil acționează cel mai eficient înainte de infectarea cu oricare dintre tipurile de papilomavirusuri umane asupra cărora acționează vaccinul. Cu toate acestea, subiecții care sunt deja infectați cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, sunt protejați de celelalte tipuri de HPV din vaccin.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI GARDASIL

Nu utilizați Gardasil dacă:

persoana care va fi vaccinată:

- este alergică (hipersensibilă) la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte

- componente ale Gardasil (enumerare la „alte componente” - vezi pct. 6)
- a prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil
- are o boală care se manifestă cu febră ridicată. Cu toate acestea, o febră mică sau o infecție moderată a tractului respirator superior (de exemplu, o răceală), nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Aveți grijă deosebită când utilizați Gardasil:

Trebuie să anunțați medicul dacă persoana care va fi vaccinată:

- are o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie
- are un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice sau a unei infecții cu HIV

Ca și în cazul oricărui alt vaccin, Gardasil nu poate asigura protecție 100 % la toate persoanele vaccinate.

Gardasil nu protejează împotriva fiecărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Gardasil nu protejează împotriva altor boli, care nu sunt determinate de papilomavirusuri umane.

Vaccinul nu este un substitut pentru controlul medical periodic cervical de rutină. Trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/la testele Papanicolau, precum și la măsurile de prevenire și protecție.

Ce alte informații importante trebuie să cunoască despre Gardasil?

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel sunt în curs de desfășurare studii de urmărire pe termen lung.

Utilizarea altor medicamente:

Gardasil poate fi administrat în asociere cu vaccinul hepatitic B, în alt loc de injectare (altă parte a corpului, de exemplu celălalt braț sau picior) în cadrul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil să nu aibă un efect optim dacă:

- este folosit în asociere cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale sau de alt tip (de exemplu, pilula contraceptivă) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă persoana care va fi vaccinată intenționează să ia sau a luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă persoana care va fi vaccinată este gravidă, intenționează să rămână gravidă sau devine gravidă în timpul vaccinării.

Gardasil poate fi administrat femeilor care alăptează sau care au intenția de a alăpta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există nici o informație care să sugereze că Gardasil vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI GARDASIL

Gardasil se administrează prin injecție de către medicul dumneavoastră. Persoana care va fi vaccinată va primi trei doze de vaccin.

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: ideal la 2 luni după prima injecție

A treia injecție: ideal la 6 luni după prima injecție

Schema de dozare poate fi mai flexibilă; vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Persoanei vaccinate trebuie să i se administreze toate cele trei doze; în caz contrar, persoana vaccinată poate să nu fie complet protejată.

Gardasil trebuie să fie injectat prin tegument în mușchi (de preferat mușchiul brațului sau al coapsei).

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri și soluții.

Dacă uitați să utilizați Gardasil:

Dacă ați omis o injecție programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate vaccinurile și medicamentele, Gardasil poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (la peste 1 pacient din 10 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: durere, inflamație și roșeață. S-a înregistrat și febră.

Frecvente (la peste 1 pacient din 100 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: vânătăie, mâncărime.

Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10000 pacienți) s-au raportat dificultăți de respirație (bronhospasm).

Rare (la mai puțin de 1 din 1000 pacienți) s-au raportat cazuri de urticarie ușoară (urticarie).

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață includ:

A fost raportat leșinul. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice care pot include dificultate în respirație, respirație șuierătoare (bronhospasm), urticarie și erupții pe piele. Unele dintre aceste reacții au fost severe.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărirea ganglionilor (gât, axilă sau abdomen), sindromul Guillain-Barré (slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, gambelor și părții superioare a corpului), amețeli și dureri de cap, greață și vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite și senzație generală de rău.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ GARDASIL

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Vaccinul nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și a cutiei (după EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre Gardasil după ce citiți acest prospect, vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ce conține Gardasil

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare tip de papilomavirus uman (tipurile 6, 11, 16, 18)

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman=HPV

²proteina L1, sub forma unor particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)), prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu (225 micrograme Al).

Alte componente ale suspensiei vaccinului sunt:
Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbitat 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil, suspensie injectabilă, conține 0,5 ml.

Înainte de a-l agita, Gardasil poate avea aspectul unui lichid limpede, cu precipitat alb. După ce este complet agitat, are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Gardasil este disponibil în ambalaj cu 1, 10 sau 20 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Franța

Producător: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202
Ελλάδα BIANEΞΑ.Ε., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
--	---

Acest prospect a fost aprobat în:

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Vaccinul trebuie folosit ca atare; nu este necesară reconstituirea sau diluarea. Trebuie folosită toată doza de vaccin recomandată.

Agitați bine înainte de utilizare. Este necesară agitarea completă a flaconului imediat înainte de administrare pentru a menține suspensia vaccinului.

Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și decolorări. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau decolorări.

**B1 PROSPECTUL
(SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU DISPOZITIV DE SIGURANȚĂ)**

PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Gardasil, suspensie injectabilă, într-o seringă preumplută

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Acest vaccin a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Gardasil și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Gardasil
3. Cum să utilizați Gardasil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE GARDASIL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Gardasil este un vaccin. Vaccinarea cu Gardasil are scopul de a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18.

Aceste boli includ cancerul cervical; leziunile precanceroase ale organelor genitale feminine (cervixul, vulva și vaginul); și verucile genitale. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70 % dintre cazurile de cancer cervical și 70% dintre leziunile precanceroase ale vulvei și vaginului determinate de HPV. HPV tipurile 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90 % dintre cazurile de veruci genitale.

Gardasil nu poate produce bolile împotriva cărora oferă protecție.

Gardasil produce anticorpi specifici (de tip) și în studiile clinice s-a demonstrat că la femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani previne aceste boli determinate de HPV 6, 11, 16 și 18. Vaccinul produce anticorpi și la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a evaluat dacă acești anticorpi specifici (de tip) previn boala la bărbații adulți.

Gardasil trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

Gardasil acționează cel mai eficient înainte de infectarea cu oricare dintre tipurile de papilomavirusuri umane asupra cărora acționează vaccinul. Cu toate acestea, subiecții care sunt deja infectați cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, sunt protejați de celelalte tipuri de HPV din vaccin.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI GARDASIL

Nu utilizați Gardasil dacă:

persoana care va fi vaccinată:

- este alergică (hipersensibilă) la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte

- componente ale Gardasil (enumerare la „alte componente” - vezi pct. 6)
- a prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil
- are o boală care se manifestă cu febră ridicată. Cu toate acestea, o febră mică sau o infecție moderată a tractului respirator superior (de exemplu, o răceală), nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Aveți grijă deosebită când utilizați Gardasil:

Trebuie să anunțați medicul dacă persoana care va fi vaccinată:

- are o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie
- are un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice sau a unei infecții cu HIV

Ca și în cazul oricărui alt vaccin, Gardasil nu poate asigura protecție 100 % la toate persoanele vaccinate.

Gardasil nu protejează împotriva fiecărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Gardasil nu protejează împotriva altor boli, care nu sunt determinate de papilomavirusuri umane.

Vaccinul nu este un substitut pentru controlul medical periodic cervical de rutină. Trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/ la testele Papanicolau, precum și la măsurile de prevenire și protecție.

Ce alte informații importante trebuie să cunoască despre Gardasil?

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel sunt în curs de desfășurare studii de urmărire pe termen lung.

Utilizarea altor medicamente:

Gardasil poate fi administrat în asociere cu vaccinul hepatitic B, în alt loc de injectare (altă parte a corpului, de exemplu celălalt braț sau picior) în cadrul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil să nu aibă un efect optim dacă:

- este folosit în asociere cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale sau de alt tip (de exemplu, pilula contraceptivă) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă persoana care va fi vaccinată intenționează să ia sau a luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă persoana care va fi vaccinată este gravidă, intenționează să devină gravidă sau devine gravidă în timpul vaccinării.

Gardasil poate fi administrat femeilor care alăptează sau care intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există nici o informație care să sugereze că Gardasil vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI GARDASIL

Gardasil se administrează prin injecție de către medicul dumneavoastră. Persoana care va fi vaccinată va primi trei doze de vaccin.

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: ideal la 2 luni după prima injecție

A treia injecție: ideal la 6 luni după prima injecție

Schema de dozare poate fi mai flexibilă; vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Persoanei vaccinate trebuie să i se administreze toate cele trei doze; în caz contrar, persoana vaccinată poate să nu fie complet protejată.

Gardasil trebuie să fie injectat prin tegument în mușchi (de preferat mușchiul brațului sau al coapsei).

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri și soluții.

Dacă uitați să utilizați Gardasil:

Dacă ați omis o injecție programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate vaccinurile și medicamentele, Gardasil poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (la peste 1 pacient din 10 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: durere, inflamație și roșeață. S-a înregistrat și febră.

Frecvente (la peste 1 pacient din 100 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: vânătăie, mâncărime.

Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10000 pacienți) s-au raportat dificultăți de respirație (bronhospasm).

Rare (la mai puțin de 1 din 1000 pacienți) s-au raportat cazuri de urticarie ușoară (urticarie).

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață includ:

A fost raportat leșinul. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice care pot include dificultate în respirație, respirație șuierătoare (bronhospasm), urticarie și erupții pe piele. Unele dintre aceste reacții au fost severe.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărirea ganglionilor (gât, axilă sau abdomen), sindromul Guillain-Barré (slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, gambelor și părții superioare a corpului), amețeli și dureri de cap, greață și vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite și senzație generală de rău.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ GARDASIL

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Vaccinul nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și a cutiei (după EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre Gardasil după ce citiți acest prospect, vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ce conține Gardasil

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare tip de papilomavirus uman (tipurile 6, 11, 16, 18)

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman=HPV

²proteina L1, sub forma unor particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)), prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu (225 micrograme Al).

Alte componente ale suspensiei vaccinului sunt:
Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbitat 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil, suspensie injectabilă, conține 0,5 ml.

Înainte de a-l agita, Gardasil poate avea aspectul unui lichid limpede, cu precipitat alb. După ce este complet agitat, are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Gardasil este disponibil în ambalaj cu 1, 10 sau 20 seringi preumplute cu dispozitiv de protecție (siguranță) pentru ac.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Franța

Producător: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202
Ελλάδα BIANEΞΑ.Ε., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30

Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291

Acest prospect a fost aprobat în:

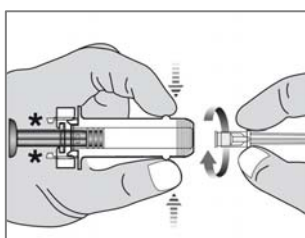
Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

- Gardasil este disponibil în seringă preumplută, prevăzută cu dispozitiv de protecție (dispozitiv de siguranță) pentru ac, gata pregătită pentru administrare prin injecție intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului.
- Dacă în ambalaj sunt furnizate 2 ace de mărimi diferite, alegeți acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea i.m..
- Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

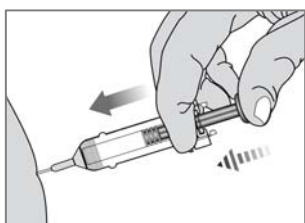
Dispozitivul de protecție (siguranță) pentru ac constă dintr-un cilindru de plastic care acoperă corpul seringii, înainte ca doza să fie administrată. Dispozitivul de protecție (siguranță) pentru ac acoperă acul după injecție, cu scopul de a preveni rănirea cu acesta. După ce injecția este realizată, pistonul este complet împins angajând activarea clamelor. După eliberarea pistonului, cilindrul de plastic va acoperi automat acul. Dacă în ambalaj nu se găsește niciun ac, utilizați un ac cu dimensiunea de până la 25 mm pentru a permite dispozitivului de protecție (siguranță) pentru ac să îl acopere complet.

Atenționare: Până la terminarea injecției, evitați contactul cu clamele de activare (indicate cu asterisk (*) în primul desen) de pe dispozitiv, pentru a evita acoperirea prematură a acului cu dispozitivul de protecție.

Notă: Asigurați-vă că înainte de injecție au fost îndepărtate toate bulele de aer. Etichetele pot fi îndepărtate doar după vaccinare și după ce dispozitivul de protecție acoperă acul.

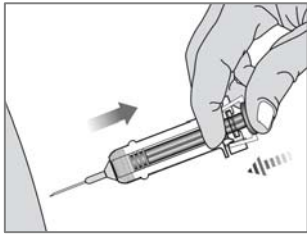


Agitați bine înainte de utilizare. Îndepărtați capacul seringii și capacul acului. Înșurubați acul pe corpul seringii, în sensul acelor de ceas, în timp ce apăsați asupra celor 2 denivelări de plastic pentru a fixa ferm acul.

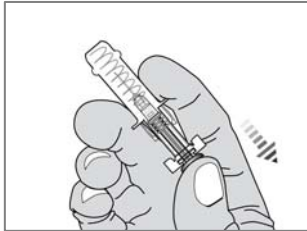


Îndepărtați teaca acului. Injecțati **întreaga doză** împingând ușor pistonul până când acesta nu mai poate fi împins.

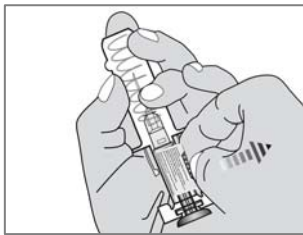
Notă: Nu slăbiți presiunea asupra pistonului.



În timp ce mențineți presiune pe piston, îndepărtați seringă de pacient.



Eliberați ușor pistonul. Dispozitivul de protecție (siguranță) pentru ac va acoperi automat acul.



Pentru a îndepărta etichetele detașabile, răsuciți pistonul până întâlnește piedica colorată. Trageți de piedica colorată continuând să răsuciți pistonul atât cât este necesar.

**B2 PROSPECTUL
(SERINGĂ PREUMPLUTĂ FĂRĂ DISPOZITIV DE SIGURANȚĂ)**

PROSPECTUL: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Gardasil, suspensie injectabilă, într-o seringă preumplută

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18], (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Acest vaccin a fost prescris pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Gardasil și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați Gardasil
3. Cum să utilizați Gardasil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gardasil
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE GARDASIL ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Gardasil este un vaccin. Vaccinarea cu Gardasil are scopul de a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18.

Aceste boli includ cancerul cervical; leziunile precanceroase ale organelor genitale feminine (cervixul, vulva și vaginul); și verucile genitale. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70 % dintre cazurile de cancer cervical și 70% dintre leziunile precanceroase ale vulvei și vaginului determinate de HPV. HPV tipurile 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90 % dintre cazurile de veruci genitale.

Gardasil nu poate produce bolile împotriva cărora oferă protecție.

Gardasil produce anticorpi specifici (de tip) și în studiile clinice s-a demonstrat că la femeile adulte cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani previne aceste boli determinate de HPV 6, 11, 16 și 18. Vaccinul produce anticorpi și la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani. Nu s-a evaluat dacă acești anticorpi specifici (de tip) previn boala la bărbații adulți.

Gardasil trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

Gardasil acționează cel mai eficient înainte de infectarea cu oricare dintre tipurile de papilomavirusuri umane asupra cărora acționează vaccinul. Cu toate acestea, subiecții care sunt deja infectați cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, sunt protejați de celelalte tipuri de HPV din vaccin.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI GARDASIL

Nu utilizați Gardasil dacă:

persoana care va fi vaccinată:

- este alergică (hipersensibilă) la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte

- componente ale Gardasil (enumerare la „alte componente” - vezi pct. 6)
- a prezentat o reacție alergică după administrarea unei doze de Gardasil
 - are o boală care se manifestă cu febră ridicată. Cu toate acestea, o febră mică sau o infecție moderată a tractului respirator superior (de exemplu, o răceală), nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Aveți grijă deosebită când utilizați Gardasil:

Trebuie să anunțați medicul dacă persoana care va fi vaccinată:

- are o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie
- are un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice sau a unei infecții cu HIV

Ca și în cazul oricărui alt vaccin, Gardasil nu poate asigura protecție 100 % la toate persoanele vaccinate.

Gardasil nu protejează împotriva fiecărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Gardasil nu protejează împotriva altor boli, care nu sunt determinate de papilomavirusuri umane.

Vaccinul nu este un substitut pentru controlul medical periodic cervical de rutină. Trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/ la testele Papanicolau, precum și la măsurile de prevenire și protecție.

Ce alte informații importante trebuie să cunoască despre Gardasil?

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel sunt în curs de desfășurare studii de urmărire pe termen lung.

Utilizarea altor medicamente:

Gardasil poate fi administrat în asociere cu vaccinul hepatitic B, în alt loc de injectare (altă parte a corpului, de exemplu celălalt braț sau picior) în cadrul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Gardasil să nu aibă un efect optim dacă:

- este folosit în asociere cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale sau de alt tip (de exemplu, pilula contraceptivă) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Gardasil.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă persoana care va fi vaccinată intenționează să ia sau a luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă persoana care va fi vaccinată este gravidă, intenționează să devină gravidă sau devine gravidă în timpul vaccinării.

Gardasil poate fi administrat femeilor care alăptează sau care intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există nici o informație care să sugereze că Gardasil vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI GARDASIL

Gardasil se administrează prin injecție de către medicul dumneavoastră. Persoana care va fi vaccinată va primi trei doze de vaccin.

Prima injecție: la o dată aleasă

A doua injecție: ideal la 2 luni după prima injecție

A treia injecție: ideal la 6 luni după prima injecție

Schema de dozare poate fi mai flexibilă; vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Persoanei vaccinate trebuie să i se administreze toate cele trei doze; în caz contrar, persoana vaccinată poate să nu fie complet protejată.

Gardasil trebuie să fie injectat prin tegument în mușchi (de preferat mușchiul brațului sau al coapsei).

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri și soluții.

Dacă uitați să utilizați Gardasil:

Dacă ați omis o injecție programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre utilizarea acestui vaccin, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate vaccinurile și medicamentele, Gardasil poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Gardasil pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (la peste 1 pacient din 10 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: durere, inflamație și roșeață. S-a înregistrat și febră.

Frecvente (la peste 1 pacient din 100 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: vânătăie, mâncărime.

Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10000 pacienți) s-au raportat dificultăți de respirație (bronhospasm).

Rare (la mai puțin de 1 din 1000 pacienți) s-au raportat cazuri de urticarie ușoară (urticarie).

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață includ:

A fost raportat leșinul. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice care pot include dificultate în respirație, respirație șuierătoare (bronhospasm), urticarie și erupții pe piele. Unele dintre aceste reacții au fost severe.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărirea ganglionilor (gât, axilă sau abdomen), sindromul Guillain-Barré (slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, gambelor și părții superioare a corpului), amețeli și dureri de cap, greață și vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite și senzație generală de rău.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ GARDASIL

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Vaccinul nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și a cutiei (după EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre Gardasil după ce citiți acest prospect, vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Ce conține Gardasil

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare tip de papilomavirus uman (tipurile 6, 11, 16, 18)

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman=HPV

²proteina L1, sub forma unor particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)), prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu (225 micrograme Al).

Alte componente ale suspensiei vaccinului sunt:
Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbitat 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gardasil și conținutul ambalajului

1 doză Gardasil, suspensie injectabilă, conține 0,5 ml.

Înainte de a-l agita, Gardasil poate avea aspectul unui lichid limpede, cu precipitat alb. După ce este complet agitat, are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Gardasil este disponibil în ambalaj cu 1, 10 sau 20 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Franța

Producător: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.866.70.22.202
Ελλάδα BIANEΕΑ.Ε., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60

	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291
--	---

Acest prospect a fost aprobat în:

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

- Gardasil este disponibil în seringă preumplută pregătită pentru administrare prin injecție intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului.
- Dacă în ambalaj sunt furnizate 2 ace de mărimi diferite, alegeți acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea i.m..
- Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Agitați bine înainte de utilizare. Atașați acul rotindu-l în direcția acelor de ceas până când acesta se fixează ferm pe seringă. A se administra întreaga doză conform protocolului standard.