

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gardasil zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu (225 mikrogramów Al).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Przed wstrząśnięciem Gardasil może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Gardasil jest szczepionką stosowaną w zapobieganiu wystąpienia dysplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych zazwyczaj z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.

Wskazanie oparto na skuteczności szczepionki Gardasil wykazanej u dorosłych kobiet w wieku 16 do 26 lat, oraz na immunogenności szczepionki Gardasil wykazanej u dzieci i młodzieży w wieku 9 do 15 lat. Nie oceniono skuteczności ochronnej u mężczyzn (patrz punkt 5.1).

Zastosowanie szczepionki Gardasil powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pierwszy cykl szczepień składa się z 3 oddzielnych 0,5 ml dawek, podawanych zgodnie z następującym schematem: 0, 2, 6 miesięcy.

Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.

Dzieci: Gardasil nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej lat 9 ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących immunogenności, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.1).

Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.

Szczepionki Gardasil nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie badano podania podskórnego i śródskórnego i z tego względu nie są zalecane (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Gardasil wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Gardasil.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Gardasil w ostrych przypadkach chorób z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Gardasil może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Ponadto Gardasil będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Gardasil. Dlatego też szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dyplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Gardasil nie zapewni ochrony przeciw typom HPV nie objętym szczepionką ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Brak danych, dotyczących stosowania szczepionki Gardasil u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, czy to w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Czas trwania ochrony jest obecnie nieznany. Utrzymującą się skuteczność ochronną obserwowano w ciągu 4,5 lat po ukończeniu cyklu 3 dawek. Prowadzone są badania kontrolne dotyczące dłuższego okresu (patrz punkt 5.1).

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

We wszystkich badaniach klinicznych, osoby, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwio pochodne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki, zostały wykluczone.

##### *Stosowanie z innymi szczepionkami*

Podawanie szczepionki Gardasil w tym samym czasie (ale w inne miejsca wstrzyknięcia, w przypadku szczepionek w zastrzykach) co szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B (rekombinowanej) nie zakłócało odpowiedzi immunologicznej na typy wirusa HPV. Wskaźniki seroprotekcji (odsetek badanych osiągających ochronny poziom przeciwciał przeciw HB >10 mIU/ml) nie uległy zmianie (96,5% dla szczepienia współistniejącego i 97,5% dla szczepionki tylko przeciw zapaleniu wątroby typu B). Wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał przeciw HB były niższe w przypadku równoczesnego podania, lecz kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Nie prowadzono badań, dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Gardasil ze szczepionkami innymi niż (rekombinowana) szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B.

##### *Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi*

W badaniach klinicznych 57,5 % kobiet (w wieku 16 do 26 lat), które otrzymywały Gardasil, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na Gardasil.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Jednakże podczas przedrejestracyjnego, klinicznego programu rozwojowego 2 266 kobiet (szczepionka = 1 115 vs. placebo = 1 151) zgłosiło zajście w ciążę co najmniej jeden raz. Ogółem, odsetek ciąż, u których wystąpiły działania niepożądane był porównywalny u badanych, które otrzymały Gardasil i u badanych, którym podano placebo. W przypadkach zajścia w ciążę w ciągu 30 dni po zaszczepieniu, obserwowano 5 przypadków wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała Gardasil w porównaniu z 0 przypadków wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała placebo. I odwrotnie, w przypadkach zajścia w ciążę w okresie ponad 30 dni po zaszczepieniu, obserwowano 10 przypadków wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała Gardasil w porównaniu z 16 przypadkami wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała placebo. Rodzaje obserwowanych wad, odpowiadały wadom zazwyczaj obserwowanym w przypadkach ciąż u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące szczepionki Gardasil podawanej w okresie ciąży nie wykazały jakiegokolwiek działania związanego z bezpieczeństwem stosowania. Jednak dane te są niewystarczające, aby polecić stosowanie szczepionki Gardasil w okresie ciąży. Z tego względu należy przełożyć termin szczepienia na okres po zakończeniu ciąży.

Ogółem 995 matek karmiących piersią otrzymało Gardasil lub placebo podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych u matki i niemowlęcia karmionego piersią była porównywalna w grupach zaszczepionych i placebo. Ponadto, immunogenność była porównywalna u matek karmiących piersią i u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią.

Gardasil może być podawany kobietom karmiącym piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W 5 badaniach klinicznych (4 kontrolowane z użyciem placebo) badanym podawano Gardasil lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba badanych (0,2 %) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (4 badania), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 6 160 badanych (5 088 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 26 lat i 1 072 osób płci męskiej w wieku 9 do 15 lat w chwili włączenia do badania), którzy otrzymali szczepionkę Gardasil i 4 064 badanych, którzy otrzymali placebo.

Wśród zaszczepionych szczepionką Gardasil obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych, z częstością co najmniej 1,0% a także z większą częstością niż obserwowaną wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami]

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: gorączka.

Bardzo często: W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk.

Często: W miejscu wstrzyknięcia: krwawienie, świąd.

Dodatkowo w badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstościami mniejszymi niż 1%:

*Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:*

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Rzadko: pokrzywka.

Siedem przypadków (0,06%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Gardasil a 17 przypadków (0,18%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych do 4 lat, w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 11 813 badanych, którzy otrzymali Gardasil i 9 701 badanych, którzy otrzymali placebo, odnotowano 8 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów, 6 w grupie stosujących Gardasil i 2 w grupie placebo.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Istnieją doniesienia o podaniu szczepionki Gardasil w dawkach większych niż zalecane.

Zwykle profil działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku przedawkowania był porównywalny do tego po podaniu zalecanych pojedynczych dawek szczepionki Gardasil.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa, kod ATC: J07BM01

#### *Mechanizm działania*

Gardasil jest niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Spośród typów HPV zawartych w szczepionce:

- HPV 16 i 18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków dysplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3) i raka gruczołowego in situ (AIS) oraz około 70% przypadków dysplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) u młodych kobiet przed menopauzą. HPV 16 i 18 są również odpowiedzialne za większość zmian łuskowatych pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3). Inne typy HPV, nie zawarte w szczepionce, odpowiedzialne są za 20 - 30% pozostałych przypadków CIN 2/3, VIN 2/3 i VaIN 2/3. CIN 3 jest przyjętym bezpośrednim prekursorem inwazyjnego raka szyjki macicy. VIN 3 jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka sromu u młodych kobiet przed menopauzą zakażonych rakotwórczymi typami HPV.
- HPV 6 i 11 odpowiedzialne są za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych.
- HPV 6, 11, 16 i 18 odpowiedzialne są za 35 do 50% przypadków CIN 1 lub dysplazji szyjki macicy małego stopnia.

#### *Badania kliniczne*

Skuteczność szczepionki Gardasil oceniana była w 4 badaniach klinicznych fazy II i III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, obejmujących w sumie 20 541 kobiet w wieku 16 do 26 lat, które włączono do badań i zaszczepiono bez wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV.

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 zmiany sromu i pochwy (brodawki narządów płciowych, VIN, VaIN) oraz CIN dowolnego stopnia (Protokół 013, Future I), związane z HPV 16 lub 18 zmiany typu CIN 2/3 i AIS (Protokół 015, FUTURE II), przewlekłe zakażenia związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 (Protokół 007) oraz przewlekłe zakażenia związane z HPV 16 (Protokół 005).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka szyjki macicy wykorzystano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) stopnia 2/3 (dysplazja średniego do dużego stopnia).

#### *Skuteczność profilaktyczna*

Podstawowe analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (n= wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% przypadków nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Skuteczność u osób, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV objętych szczepionką.

Wyniki skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych w populacji zgodnej z protokołem badania przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1: Analiza skuteczności szczepionki Gardasil przeciw CIN 2/3 i brodawkom narządów płciowych w populacji PPE**

	Gardasil		Placebo		Skuteczność % (95% CI)
	n	Liczba przypadków	n	Liczba przypadków	
<b>CIN 2/3 lub AIS wywołane przez HPV 16 lub HPV 18</b>					
Protokół 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1; 100,0)
Protokół 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0; 100,0)
Protokół 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5; 100,0)
Protokół 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9; 100,0)
<i>Protokoły łączone</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9; 100,0)
<b>Brodawki narządów płciowych wywołane przez HPV 6/11/16/18</b>					
Protokół 007	235	0	233	3	100,0 (<0; 100,0)
Protokół 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4; 100,0)
Protokół 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2; 100,0)
<i>Protokoły łączone</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7; 100,0)

\* Określono wyłącznie składnik HPV 16 L1 VLP szczepionki Gardasil.

Skuteczność szczepionki Gardasil przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS, związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 100% (97,5% CI: 87,4; 100,0) w Protokole 013 gdzie był to pierwszoplanowy punkt końcowy i 95,2% (95% CI: 87,2; 98,7) w protokołach łączonych.

Skuteczność szczepionki Gardasil przeciw CIN 1, związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 100% (95% CI: 84,1; 100,0) w Protokole 013, a w badaniach łączonych wynosiła 93,1% (95% CI: 81,4; 98,2).

W badaniach połączonych (Protokoły 007, 013, 015) skuteczność szczepionki Gardasil przeciw zmianom sromu dużego stopnia (VIN 2/3), związanym z HPV 6, 11, 16, lub 18, wynosiła 100% (95% CI: 41,4; 100,0).

Skuteczność szczepionki przeciw zmianom pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3) nie osiągnęła znamienności statystycznej. Łącznie było 8 przypadków VIN 2/3 oraz 5 przypadków VaIN 2/3, wszystkie wystąpiły w grupie placebo.

Na podstawie 12 miesięcznej definicji zakażenia przewlekłego (tj. przynajmniej 2 dodatnie próby w ciągu minimalnego odstępu 12 miesięcy) skuteczność przeciw przewlekłemu zakażeniu HPV 16 w Protokole 005 wynosiła 93,3% (95% CI: 79,1; 98,7). W Protokole 007, skuteczność szczepionki Gardasil przeciw przewlekłemu zakażeniu HPV 16 lub HPV 18 wynosiła 100% (95% CI: 43,3; 100,0). Odnotowano sześć przypadków przewlekłego zakażenia HPV 16 i dwa przypadki przewlekłego zakażenia HPV 18, wszystkie w grupie placebo.

Skuteczność w przypadkach obecnego zakażenia lub przed zakażeniem.

Brak dowodów ochrony przed chorobami wywoływanymi przez typy HPV, na które osoby badane miały dodatni wynik badania PCR i (lub) były seropozytywne w momencie rozpoczęcia badania. Jednakże osoby, które przed szczepieniem były już zakażone jednym bądź kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, były chronione przed rozwojem objawów klinicznych wywoływanych przez pozostałe, objęte szczepionką typy HPV.

Wyniki w modyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), zdefiniowanej jako kobiety, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, z przypadkami brany pod uwagę począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki, podsumowane są w Tabeli 2. Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w

przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV i wywoływanych przez wirus chorób.

**Tabela 2: Skuteczność szczepionki Gardasil w modyfikowanej populacji ITT obejmującej kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV**

Punkty końcowe	Gardasil lub szczepionka przeciw HPV 16 zawierająca L1 VLP		Placebo		Redukcja % (95% CI)
	n	Przypadki	n	Przypadki	
CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18 #	9831	122	9896	201	39,0 (23,3; 51,7)
VIN 2/3 związane z HPV 16/18 *	8954	7	8962	18	61,0 (2,1; 86,2)
Brodawki narządów płciowych związane z HPV 6/11/16/18 *	8954	58	8962	184	68,5 (57,5; 77,0)

# Protokoły 005, 007, 013 oraz łączone 015.

\* Protokoły 007, 013, oraz łączone 015.

Skuteczność szczepionki Gardasil przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 46,4% (95% CI: 35,2; 55,7) w tej samej populacji.

Łącznie 12% połączonej populacji badanej miało zmieniony wynik testu Pap, sugerujący CIN w 1. dniu. U osób ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, u których w 1. dniu nie wykryto obecności odpowiednich typów HPV objętych szczepionką, skuteczność szczepionki pozostała wysoka. Nie zaobserwowano skuteczności szczepionki u osób ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, które były już zakażone odpowiednimi typami HPV objętymi szczepionką w 1. dniu.

### *Immunogenność*

#### Metody oceny odpowiedzi immunologicznej

Nie określono minimalnego poziomu przeciwciał związanego z ochroną dla szczepionek przeciw HPV.

Immunogenność szczepionki Gardasil oceniano u 8 915 (Gardasil n = 4 666; placebo n = 4 249) kobiet w wieku 18 do 26 lat oraz u 3 400 osób płci żeńskiej (Gardasil n = 1 471; placebo n = 583) i męskiej (Gardasil n = 1 071; placebo n = 275) w wieku 9 do 17 lat.

Dla określenia immunogenności poszczególnych typów objętych szczepionką wykorzystano testy immunologiczne specyficzne dla typu, kompetencyjne próby immunologiczne w technologii Luminex (cLIA) ze standardami specyficznymi dla typów. Próba ta mierzy poziom przeciwciał w stosunku do epitopów neutralizujących dla poszczególnych typów HPV.

#### Odpowiedź immunologiczna na Gardasil

Ogółem, odpowiednio 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % i 99,6 % osób należących do wszystkich badanych grup wiekowych, które otrzymały Gardasil, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. Gardasil indukował wysokie średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV w okresie 1 miesiąca po podaniu 3. dawki we wszystkich badanych grupach wiekowych.

Poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób, które otrzymały placebo i które w przeszłości przechodziły zakażenie HPV (seropozytywne, ujemny wynik badania PCR) były znacznie niższe niż te indukowane przez szczepionkę. Ponadto, poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób szczepionych, pozostawały wyższe podczas długiego okresu obserwacji w badaniach fazy III.

#### Skuteczność szczepionki Gardasil obejmująca młode, dorosłe kobiety i młodzież

Badanie kliniczne (Protokół 016) porównywało immunogenność szczepionki Gardasil u chłopców i dziewcząt w wieku 10 do 15 lat z tą u młodzieży i młodych kobiet w wieku 16 do 23 lat. W grupie



szczepionych 99,1 do 100% stało się seropozytywnymi względem wszystkich serotypów objętych szczepionką w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 3 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, u chłopców i dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u młodych kobiet w wieku 16 do 26 lat.

**Tabela 3: Immunogenność u ochotników płci męskiej i żeńskiej w wieku pomiędzy 9. a 15. rokiem życia oraz u dorosłych kobiet w wieku 16 do 26 lat (populacja per-protocol), w oparciu o miana przeciwciał mierzone metodą cLIA**

	Osoby płci męskiej w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018)		Osoby płci żeńskiej w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018)		Osoby płci żeńskiej w wieku 16 do 26 lat (Protokoły 013 i 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU= jednostki milli-Merck)						

W miesiącu 7. odpowiedzi przeciw HPV u dziewcząt i chłopców w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u młodych kobiet w wieku 16 do 26 lat, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III.

Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w miesiącu 7 były znacznie wyższe u osób młodszych w wieku poniżej 12 lat, niż u tych powyżej tego wieku.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Gardasil u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat.

Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Gardasil wykazano u chłopców w wieku 9 do 15 lat. Nie oceniono skuteczności ochronnej u mężczyzn.

#### Utrzymywanie się (odpowiedzi immunologicznej)

W Protokole 007 szczyt wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16, 18, obserwowano w 7. miesiącu. Wartości GMT zmalały w ciągu 24. miesiąca, a następnie ustabilizowały się co najmniej do 60. miesiąca. Okres obserwacji jest obecnie ograniczony do 2 lat w badaniach fazy III z udziałem młodych kobiet oraz do 18 miesięcy w badaniach z udziałem nastolatków. Nie ustalono dokładnego okresu odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek.

#### Dowody odpowiedzi anamnestycznej (pamięć immunologiczna)

Dowody odpowiedzi anamnestycznej obserwowano u osób zaszczepionych, które były seropozytywne względem odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed szczepieniem. Ponadto w podgrupie osób zaszczepionych, które otrzymały dawkę prowokacyjną szczepionki Gardasil 5 lat po rozpoczęciu szczepień, zaobserwowano gwałtowną i silną odpowiedź anamnestyczną, która przewyższała wartości GMT przeciw HPV uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i dawek powtarzanych a także miejscowej tolerancji wykazały brak szczególnego ryzyka u ludzi.

Podanie domięśniowo szczepionki Gardasil w dawce jednorazowej lub w dawkach wielokrotnych indukowało odpowiedzi w postaci wytworzenia specyficznych przeciwciał przeciw HPV typu 6, 11, 16 i 18 u ciężarnych samic szczurów. Przeciwciała przeciw wszystkim czterem typom HPV były przenoszone na potomstwo w czasie ciąży i prawdopodobnie w okresie laktacji. Nie stwierdzono żadnych efektów, związanych z leczeniem, dotyczących oznak rozwoju, zachowania, rozrodczości lub płodności potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
L-histydyna  
Polisorbat 80  
Sodu boran  
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,5 ml zawiesiny we fiolce (ze szkła typu 1) z korkiem (powlekany warstwą FluroTec lub powlekany warstwą teflonową chlorobutyłowy elastomer) i plastikowym wieczkiem typu flip-off (owinięty taśmą aluminiową) w opakowaniu po 1 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania szczepionki do stosowania**

Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci; nie jest konieczne rozcieńczanie lub odtwarzanie. Należy zastosować pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Dokładne wstrząśnięcie bezpośrednio przed podaniem jest konieczne w celu utrzymania szczepionki w postaci zawiesiny.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru.

### *Stosowanie fiołki jednodawkowej*

Pobrać dawkę 0,5 ml szczepionki z fiołki jednodawkowej używając sterylnej igły i strzykawki nie zawierającej konserwantów, środków antyseptycznych i detergentów. Po zużyciu jednodawkowej fiołki należy niezwłocznie podać pobraną zawartość i wyrzucić fiołkę.

### Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gardasil zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu (225 mikrogramów Al).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przed wstrząśnięciem Gardasil może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Gardasil jest szczepionką stosowaną w zapobieganiu wystąpienia dysplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz brodawek zewnętrznych narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych zazwyczaj z zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.

Wskazanie oparto na skuteczności szczepionki Gardasil wykazanej u dorosłych kobiet w wieku 16 do 26 lat, oraz na immunogenności szczepionki Gardasil wykazanej u dzieci i młodzieży w wieku 9 do 15 lat. Nie oceniono skuteczności ochronnej u mężczyzn (patrz punkt 5.1).

Zastosowanie szczepionki Gardasil powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pierwszy cykl szczepień składa się z 3 oddzielnych 0,5 ml dawek, podawanych zgodnie z następującym schematem: 0, 2, 6 miesięcy.

Jeśli konieczny jest inny schemat szczepienia, druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.

Dzieci: Gardasil nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej lat 9 ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących immunogenności, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.1).

Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.

Szczepionki Gardasil nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie badano podania podskórnego i śródskórnego i z tego względu nie są zalecane (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Gardasil wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Gardasil.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Gardasil w ostrych przypadkach chorób z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Gardasil może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Ponadto Gardasil będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Gardasil. Dlatego też szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Gardasil nie zapewni ochrony przeciw typom HPV nie objętym szczepionką ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Brak danych, dotyczących stosowania szczepionki Gardasil u osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną. U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, czy to w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Czas trwania ochrony jest obecnie nieznany. Utrzymującą się skuteczność ochronną obserwowano w ciągu 4,5 lat po ukończeniu cyklu 3 dawek. Prowadzone są badania kontrolne dotyczące dłuższego okresu (patrz punkt 5.1).

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

We wszystkich badaniach klinicznych, osoby, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwipochodne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki, zostały wykluczone.

##### *Stosowanie z innymi szczepionkami*

Podawanie szczepionki Gardasil w tym samym czasie (ale w inne miejsca wstrzyknięcia, w przypadku szczepionek w zastrzykach) co szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B (rekombinowanej) nie zakłócało odpowiedzi immunologicznej na typy wirusa HPV. Wskaźniki seroprotekcji (odsetek badanych osiągających ochronny poziom przeciwciał przeciw HB >10 mIU/ml) nie uległy zmianie (96,5% dla szczepienia współistniejącego i 97,5% dla szczepionki tylko przeciw zapaleniu wątroby typu B). Wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał przeciw HB były niższe w przypadku równoczesnego podania, lecz kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Nie prowadzono badań, dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Gardasil ze szczepionkami innymi niż (rekombinowana) szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B.

##### *Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi*

W badaniach klinicznych 57,5 % kobiet (w wieku 16 do 26 lat), które otrzymywały Gardasil, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na Gardasil.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Jednakże podczas przedrejestracyjnego, klinicznego programu rozwojowego 2 266 kobiet (szczepionka = 1 115 vs. placebo = 1 151) zgłosiło zajście w ciążę co najmniej jeden raz. Ogółem, odsetek ciąż, u których wystąpiły działania niepożądane był porównywalny u badanych, które otrzymały Gardasil i u badanych, którym podano placebo. W przypadkach zajścia w ciążę w ciągu 30 dni po zaszczepieniu, obserwowano 5 przypadków wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała Gardasil w porównaniu z 0 przypadków wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała placebo. I odwrotnie, w przypadkach zajścia w ciążę w okresie ponad 30 dni po zaszczepieniu, obserwowano 10 przypadków wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała Gardasil w porównaniu z 16 przypadkami wystąpienia wad wrodzonych płodu w grupie, która otrzymała placebo. Rodzaje obserwowanych wad, odpowiadały wadom zazwyczaj obserwowanym w przypadkach ciąż u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dane dotyczące szczepionki Gardasil podawanej w okresie ciąży nie wykazały jakiegokolwiek działania związanego z bezpieczeństwem stosowania. Jednak dane te są niewystarczające, aby polecić stosowanie szczepionki Gardasil w okresie ciąży. Z tego względu należy przełożyć termin szczepienia na okres po zakończeniu ciąży.

Ogółem 995 matek karmiących piersią otrzymało Gardasil lub placebo podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych. Częstość występowania działań niepożądanych u matki i niemowlęcia karmionego piersią była porównywalna w grupach zaszczepionych i placebo. Ponadto, immunogenność była porównywalna u matek karmiących piersią i u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią.

Gardasil może być podawany kobietom karmiącym piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W 5 badaniach klinicznych (4 kontrolowane z użyciem placebo) badanym podawano Gardasil lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba badanych (0,2 %) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (4 badania), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Gardasil lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 6 160 badanych (5 088 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 26 lat i 1 072 osób płci męskiej w wieku 9 do 15 lat w chwili włączenia do badania), którzy otrzymali szczepionkę Gardasil i 4 064 badanych, którzy otrzymali placebo.

Wśród zaszczepionych szczepionką Gardasil obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych, z częstością co najmniej 1,0% a także z większą częstością niż obserwowaną wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi przypadkami]

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

Bardzo często: gorączka.

Bardzo często: W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk.

Często: W miejscu wstrzyknięcia: krwawienie, świąd.

Dodatkowo w badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstościami mniejszymi niż 1%:

*Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

Rzadko: pokrzywka.

Siedem przypadków (0,06%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Gardasil a 17 przypadków (0,18%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych do 4 lat, w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 11 813 badanych, którzy otrzymali Gardasil i 9 701 badanych, którzy otrzymali placebo, odnotowano 8 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów, 6 w grupie stosujących Gardasil i 2 w grupie placebo.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Istnieją doniesienia o podaniu szczepionki Gardasil w dawkach większych niż zalecane.

Zwykle profil działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku przedawkowania był porównywalny do tego po podaniu zalecanych pojedynczych dawek szczepionki Gardasil.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa, kod ATC: J07BM01

#### *Mechanizm działania*

Gardasil jest niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Spośród typów HPV zawartych w szczepionce:

- HPV 16 i 18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków dysplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3) i raka gruczołowego in situ (AIS) oraz około 70% przypadków dysplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) u młodych kobiet przed menopauzą. HPV 16 i 18 są również odpowiedzialne za większość zmian łuskowatych pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3). Inne typy HPV, nie zawarte w szczepionce, odpowiedzialne są za 20 - 30% pozostałych przypadków CIN 2/3, VIN 2/3 i VaIN 2/3. CIN 3 jest przyjętym bezpośrednim prekursorem inwazyjnego raka szyjki macicy. VIN 3 jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka sromu u młodych kobiet przed menopauzą zakażonych rakotwórczymi typami HPV.
- HPV 6 i 11 odpowiedzialne są za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych.
- HPV 6, 11, 16 i 18 odpowiedzialne są za 35 do 50% przypadków CIN 1 lub dysplazji szyjki macicy małego stopnia.

#### *Badania kliniczne*

Skuteczność szczepionki Gardasil oceniana była w 4 badaniach klinicznych fazy II i III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, obejmujących w sumie 20 541 kobiet w wieku 16 do 26 lat, które włączono do badań i zaszczepiono bez wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV.

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 zmiany sromu i pochwy (brodawki narządów płciowych, VIN, VaIN) oraz CIN dowolnego stopnia (Protokół 013, Future I), związane z HPV 16 lub 18 zmiany typu CIN 2/3 i AIS (Protokół 015, FUTURE II), przewlekłe zakażenia związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 (Protokół 007) oraz przewlekłe zakażenia związane z HPV 16 (Protokół 005).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka szyjki macicy wykorzystano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) stopnia 2/3 (dysplazja średniego do dużego stopnia).

#### *Skuteczność profilaktyczna*

Podstawowe analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (n= wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% przypadków nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).



Skuteczność u osób, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV objętych szczepionką.

Wyniki skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych w populacji zgodnej z protokołem badania przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1: Analiza skuteczności szczepionki Gardasil przeciw CIN 2/3 i brodawkom narządów płciowych w populacji PPE**

	Gardasil		Placebo		Skuteczność % (95% CI)
	n	Liczba przypadków	n	Liczba przypadków	
<b>CIN 2/3 lub AIS wywołane przez HPV 16 lub HPV 18</b>					
Protokół 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1; 100,0)
Protokół 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0; 100,0)
Protokół 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5; 100,0)
Protokół 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9; 100,0)
<i>Protokoły łączone</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9; 100,0)
<b>Brodawki narządów płciowych wywołane przez HPV 6/11/16/18</b>					
Protokół 007	235	0	233	3	100,0 (<0; 100,0)
Protokół 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4; 100,0)
Protokół 015	5401	1	5387	59	98,3 (93,7; 100,0)
<i>Protokoły łączone</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7; 100,0)

\* Określono wyłącznie składnik HPV 16 L1 VLP szczepionki Gardasil.

Skuteczność szczepionki Gardasil przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS, związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 100% (97,5% CI: 87,4; 100,0) w Protokole 013 gdzie był to pierwszoplanowy punkt końcowy i 95,2% (95% CI: 87,2; 98,7) w protokołach łączonych.

Skuteczność szczepionki Gardasil przeciw CIN 1, związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 100% (95% CI: 84,1; 100,0) w Protokole 013, a w badaniach łączonych wynosiła 93,1% (95% CI: 81,4; 98,2).

W badaniach połączonych (Protokoły 007, 013, 015) skuteczność szczepionki Gardasil przeciw zmianom sromu dużego stopnia (VIN 2/3), związanym z HPV 6, 11, 16, lub 18, wynosiła 100% (95% CI: 41,4; 100,0).

Skuteczność szczepionki przeciw zmianom pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3) nie osiągnęła znamienności statystycznej. Łącznie było 8 przypadków VIN 2/3 oraz 5 przypadków VaIN 2/3, wszystkie wystąpiły w grupie placebo.

Na podstawie 12 miesięcznej definicji zakażenia przewlekłego (tj. przynajmniej 2 dodatnie próby w ciągu minimalnego odstępu 12 miesięcy) skuteczność przeciw przewlekłemu zakażeniu HPV 16 w Protokole 005 wynosiła 93,3% (95% CI: 79,1; 98,7). W Protokole 007, skuteczność szczepionki Gardasil przeciw przewlekłemu zakażeniu HPV 16 lub HPV 18 wynosiła 100% (95% CI: 43,3; 100,0). Odnotowano sześć przypadków przewlekłego zakażenia HPV 16 i dwa przypadki przewlekłego zakażenia HPV 18, wszystkie w grupie placebo.

Skuteczność w przypadkach obecnego zakażenia lub przed zakażeniem.

Brak dowodów ochrony przed chorobami wywoływanymi przez typy HPV, na które osoby badane miały dodatni wynik badania PCR i (lub) były seropozytywne w momencie rozpoczęcia badania. Jednakże osoby, które przed szczepieniem były już zakażone jednym bądź kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, były chronione przed rozwojem objawów klinicznych wywoływanych przez pozostałe, objęte szczepionką typy HPV.

Wyniki w modyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), zdefiniowanej jako kobiety, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, z przypadkami brany pod uwagę począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki, podsumowane są w Tabeli 2. Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w

przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV i wywoływanych przez wirus chorób.

**Tabela 2: Skuteczność szczepionki Gardasil w modyfikowanej populacji ITT obejmującej kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV**

Punkty końcowe	Gardasil lub szczepionka przeciw HPV 16 zawierająca L1 VLP		Placebo		Redukcja % (95% CI)
	n	Przypadki	n	Przypadki	
CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18 #	9831	122	9896	201	39,0 (23,3; 51,7)
VIN 2/3 związane z HPV 16/18 *	8954	7	8962	18	61,0 (2,1; 86,2)
Brodawki narządów płciowych związane z HPV 6/11/16/18 *	8954	58	8962	184	68,5 (57,5; 77,0)

# Protokoły 005, 007, 013 oraz łączone 015.

\* Protokoły 007, 013, oraz łączone 015.

Skuteczność szczepionki Gardasil przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 46,4% (95% CI: 35,2; 55,7) w tej samej populacji.

Łącznie 12% połączonej populacji badanej miało zmieniony wynik testu Pap, sugerujący CIN w 1. dniu. U osób ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, u których w 1. dniu nie wykryto obecności odpowiednich typów HPV objętych szczepionką, skuteczność szczepionki pozostała wysoka. Nie zaobserwowano skuteczności szczepionki u osób ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, które były już zakażone odpowiednimi typami HPV objętymi szczepionką w 1. dniu.

### *Immunogenność*

#### Metody oceny odpowiedzi immunologicznej

Nie określono minimalnego poziomu przeciwciał związanego z ochroną dla szczepionek przeciw HPV.

Immunogenność szczepionki Gardasil oceniano u 8 915 (Gardasil n = 4 666; placebo n = 4 249) kobiet w wieku 18 do 26 lat oraz u 3 400 osób płci żeńskiej (Gardasil n = 1 471; placebo n = 583) i męskiej (Gardasil n = 1 071; placebo n = 275) w wieku 9 do 17 lat.

Dla określenia immunogenności poszczególnych typów objętych szczepionką wykorzystano testy immunologiczne specyficzne dla typu, kompetencyjne próby immunologiczne w technologii Luminex (cLIA) ze standardami specyficznymi dla typów. Próba ta mierzy poziom przeciwciał w stosunku do epitopów neutralizujących dla poszczególnych typów HPV.

#### Odpowiedź immunologiczna na Gardasil

Ogółem, odpowiednio 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % i 99,6 % osób należących do wszystkich badanych grup wiekowych, które otrzymały Gardasil, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. Gardasil indukował wysokie średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV w okresie 1 miesiąca po podaniu 3. dawki we wszystkich badanych grupach wiekowych.

Poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób, które otrzymały placebo i które w przeszłości przechodziły zakażenie HPV (seropozytywne, ujemny wynik badania PCR) były znacznie niższe niż te indukowane przez szczepionkę. Ponadto, poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób szczepionych, pozostawały wyższe podczas długiego okresu obserwacji w badaniach fazy III.

#### Skuteczność szczepionki Gardasil obejmująca młode, dorosłe kobiety i młodzież

Badanie kliniczne (Protokół 016) porównywało immunogenność szczepionki Gardasil u chłopców i dziewcząt w wieku 10 do 15 lat z tą u młodzieży i młodych kobiet w wieku 16 do 23 lat. W grupie

szczepionych 99,1 do 100% stało się seropozytywnymi względem wszystkich serotypów objętych szczepionką w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 3 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, u chłopców i dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u młodych kobiet w wieku 16 do 26 lat.

**Tabela 3: Immunogenność u ochotników płci męskiej i żeńskiej w wieku pomiędzy 9. a 15. rokiem życia oraz u dorosłych kobiet w wieku 16 do 26 lat (populacja per-protocol), w oparciu o miana przeciwciał mierzone metodą cLIA**

	Osoby płci męskiej w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018)		Osoby płci żeńskiej w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018)		Osoby płci żeńskiej w wieku 16 do 26 lat (Protokoły 013 i 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU= jednostki milli-Merck)						

W miesiącu 7. odpowiedzi przeciw HPV u dziewcząt i chłopców w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u młodych kobiet w wieku 16 do 26 lat, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III.

Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w miesiącu 7 były znacznie wyższe u osób młodszych w wieku poniżej 12 lat, niż u tych powyżej tego wieku.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Gardasil u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat.

Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Gardasil wykazano u chłopców w wieku 9 do 15 lat. Nie oceniono skuteczności ochronnej u mężczyzn.

#### Utrzymywanie się (odpowiedzi immunologicznej)

W Protokole 007 szczyt wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16, 18, obserwowano w 7. miesiącu. Wartości GMT zmalały w ciągu 24. miesiąca, a następnie ustabilizowały się co najmniej do 60. miesiąca. Okres obserwacji jest obecnie ograniczony do 2 lat w badaniach fazy III z udziałem młodych kobiet oraz do 18 miesięcy w badaniach z udziałem nastolatków. Nie ustalono dokładnego okresu odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek.

#### Dowody odpowiedzi anamnestycznej (pamięć immunologiczna)

Dowody odpowiedzi anamnestycznej obserwowano u osób zaszczepionych, które były seropozytywne względem odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed szczepieniem. Ponadto w podgrupie osób zaszczepionych, które otrzymały dawkę prowokacyjną szczepionki Gardasil 5 lat po rozpoczęciu szczepień, zaobserwowano gwałtowną i silną odpowiedź anamnestyczną, która przewyższała wartości GMT przeciw HPV uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Ocena właściwości farmakokinetycznych nie jest wymagana dla szczepionek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i dawek powtarzanych a także miejscowej tolerancji wykazały brak szczególnego ryzyka u ludzi.

Podanie domięśniowo szczepionki Gardasil w dawce jednorazowej lub w dawkach wielokrotnych indukowało odpowiedzi w postaci wytworzenia specyficznych przeciwciał przeciw HPV typu 6, 11, 16 i 18 u ciężarnych samic szczurów. Przeciwciała przeciw wszystkim czterem typom HPV były przenoszone na potomstwo w czasie ciąży i prawdopodobnie w okresie laktacji. Nie stwierdzono żadnych efektów, związanych z leczeniem, dotyczących oznak rozwoju, zachowania, rozrodczości lub płodności potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
L-histydyna  
Polisorbat 80  
Sodu boran  
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (ze szkła typu 1) z tłoczkiem (silikonizowany powlekany warstwą FluroTec bromobutyłowy elastomer lub nie powlekany chlorobutyłowy elastomer) i nasadką (bromobutyłową) z urządzeniem zabezpieczającym igłę, bez igły albo z jedną lub dwiema igłami(a) - opakowanie po 1, 10 lub 20..

0,5 ml zawiesiny w ampułko-strzykawce (ze szkła typu 1) z tłoczkiem (silikonizowany powlekany warstwą FluroTec bromobutyłowy elastomer lub nie powlekany chlorobutyłowy elastomer) i nasadką (bromobutyłową) bez urządzenia zabezpieczającego igłę, bez igły albo z jedną lub dwiema igłami(a) - opakowanie po 1 lub 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań znajdują się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania szczepionki do stosowania**

Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci; nie jest konieczne rozcieńczanie lub odtwarzanie. Należy zastosować pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Dokładne wstrząśnięcie bezpośrednio przed podaniem jest konieczne w celu utrzymania szczepionki w postaci zawiesiny.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru.

#### *Stosowanie ampulko-strzykawki*

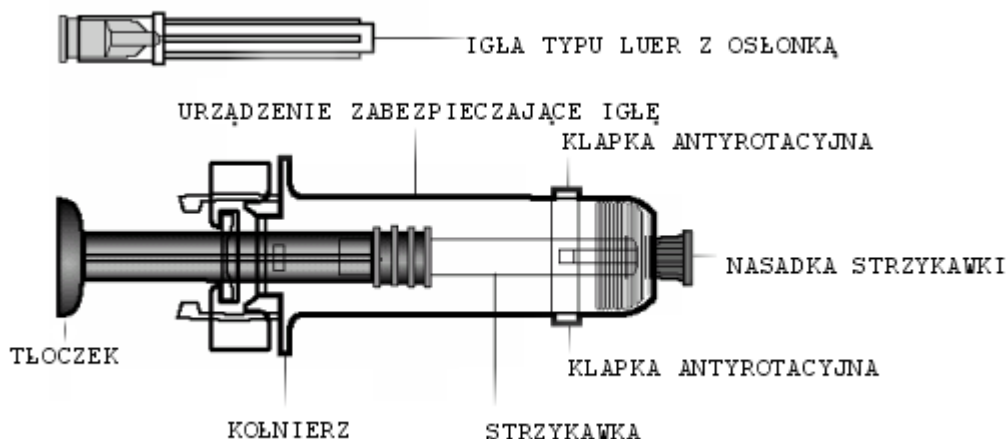
UWAGA: W celu podania należy użyć jednej z dołączonych igieł. Dołączono dwie odrywane etykiety zawierające szczegóły dotyczące numeru serii, terminu ważności i nazwę produktu.

#### Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja stosowania jednodawkowych ampulko-strzykawk wyposaonych w urządzenie zabezpieczające igłę.

Urządzenie zabezpieczające igłę ma za zadanie ukryć igłę po zwolnieniu tłoczka.



#### Zakładanie igły

Zdjąć nasadkę strzykawki. Założyć igłę typu Luer. Należy wcisnąć obie klapki antyrotacyjne, aby zabezpieczyć strzykawkę i założyć igłę typu Luer przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki. Zdjąć osłonkę igły.

W przypadku wybrania igły innej niż te załączone, powinna ona pasować do strzykawki i jej długość nie powinna przekraczać 25mm, aby zapewnić właściwe funkcjonowanie urządzenia zabezpieczającego igłę.

#### Podanie szczepionki

Wykonać zastrzyk zgodnie ze standardowym protokołem, określonym powyżej oraz w punkcie 4.2 (Dawkowanie i sposób podawania). Wciskać tłoczek dociskając równocześnie kołnierz osłonki, aż do momentu podania całej dawki.

Urządzenie zabezpieczające igłę NIE zadziała, jeśli nie zostanie podana CAŁA dawka.

Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia. Puścić tłoczek i pozwolić strzykawce przesunąć się ku górze, aż cała igła będzie zabezpieczona. Etykiety mogą być usunięte dopiero po zabezpieczeniu igły.

Instrukcja stosowania jednodawkowych ampulko-strzykawk bez urządzenia zabezpieczającego igłę.

Trzymając cylinder strzykawki przymocować igłę obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ  
WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO  
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

*System monitorowania bezpieczeństwa stosowania*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zagwarantować wdrożenie i funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania przed wprowadzeniem produktu do obrotu oraz na tak długo jak długo wprowadzony do obrotu produkt będzie pozostawał w użyciu.

*Plan zarządzania ryzykiem*

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i dodatkowych działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania wyszczególnionych w Planie monitorowania bezpieczeństwa stosowania.

Oficjalne zwolnienie serii: zgodnie z artykułem 114 dyrektywy 2001/83/EC z poprawkami, oficjalne zwolnienie serii zostanie przeprowadzone przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE  
Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – fiolka jednodawkowa, opakowanie po 1, 10**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.  
1 dawka, fiolka 0,5 ml.  
10 fiolek jednodawkowych, każda po 0,5 ml.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).  
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁCE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań.  
Podanie i.m.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP MM/RRRR

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka, 0,5 ml.

**6. INNE**

Sanofi Pasteur MSD SNC

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – ampulko-strzykawka bez igły, opakowanie po 1, 10**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.  
1 dawka, ampulko-strzykawka po 0,5 ml bez igły.  
10 pojedynczych dawek, ampulko-strzykawki po 0,5 ml bez igieł.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).  
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄSCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – ampulko-strzykawka z 1 igłą, opakowanie po 1, 10**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.  
1 dawka, ampulko-strzykawka po 0,5 ml z 1 igłą.  
10 pojedynczych dawek, ampulko-strzykawki po 0,5 ml, każda z 1 igłą.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).  
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR



**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – ampulko-strzykawka z 2 igłami, opakowanie po 1, 10**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.  
1 dawka, ampulko-strzykawka po 0,5 ml z 2 igłami.  
10 pojedynczych dawek, ampulko-strzykawki po 0,5 ml, każda z 2 igłami.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).  
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – ampułko-strzykawka z osłonką igły i bez igieł, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

1 dawka, ampułko-strzykawka po 0,5 ml z osłonką igły i bez igieł.

10 pojedynczych dawek, ampułko-strzykawki po 0,5 ml z osłonkami igły i bez igieł.

20 pojedynczych dawek, ampułko-strzykawki po 0,5 ml z osłonkami igły i bez igieł.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 20

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – ampułko-strzykawka z osłonką igły i 1 igłą, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

1 dawka, ampułko-strzykawka po 0,5 ml z osłonką igły i 1 igłą.

10 pojedynczych dawek, ampułko-strzykawki po 0,5 ml z osłonkami igły i każda z 1 igłą.

20 pojedynczych dawek, ampułko-strzykawki po 0,5 ml z osłonkami igły i każda z 1 igłą.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 20

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań – ampułko-strzykawka z osłonką igły i 2 igłami, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym siarczanie wodorofosforanu glinu (225 µg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

1 dawka, ampułko-strzykawka po 0,5 ml z osłonką igły i 2 igłami.

10 pojedynczych dawek, ampułko-strzykawki po 0,5 ml z osłonkami igły i każda z 2 igłami.

20 pojedynczych dawek, ampułko-strzykawki po 0,5 ml z osłonkami igły i każda z 2 igłami.

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Francja

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 1

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 10

EU/0/00/000/000 – opakowanie po 20

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Etykieta na ampulko-strzykawkę**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

Podanie i.m.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP MM/RRRR

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka, 0,5 ml.

**6. INNE**

Sanofi Pasteur MSD SNC

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań**

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego  
[typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana)

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem siebie lub dziecka.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie lub jej dziecku i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Gardasil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Gardasil
3. Jak stosować Gardasil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Gardasil
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST GARDASIL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Gardasil jest szczepionką. Szczepienie szczepionką Gardasil ma na celu zabezpieczenie przed chorobami wywoływanymi przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.

Do chorób tych należą rak szyjki macicy, zmiany przednowotworowe żeńskich narządów płciowych (w tym szyjki macicy i sromu) oraz brodawki narządów płciowych. HPV typu 16 i 18 odpowiadają za ~70% przypadków raka szyjki macicy a HPV typu 6, 11 za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych.

Gardasil nie może wywołać chorób, przed którymi chroni.

Gardasil wywołuje wytwarzanie specyficznego typu przeciwciał i jak wykazano w badaniach klinicznych, zapobiega tym, związanym z HPV 6, 11, 16, i 18 chorobom u dorosłych kobiet w wieku 16-26 lat. Szczepionka wywołuje również wytwarzanie przeciwciał u dzieci i młodzieży w wieku 9-15 lat. Nie oceniono, czy te specyficznego typu przeciwciała zapobiegają chorobie u dorosłych płci męskiej.

Gardasil należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Szczepionka Gardasil przynosi największą korzyść, jeśli podawana jest, zanim dojdzie do zakażenia którymkolwiek z typów wirusa brodawczaka ludzkiego objętych szczepionką. Jednakże, w przypadku osób zarażonych wcześniej jednym lub kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, szczepionka będzie chroniła przed pozostałymi typami HPV uwzględnionymi w szczepionce.

### **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM SZCZEPIONKI GARDASIL**

#### **Nie stosować szczepionki Gardasil, jeśli:**

u osoby, która ma być zaszczepiona

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na którekolwiek substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Gardasil (wymienionych jako „inne składniki” – patrz punkt 6).
- wystąpiła reakcja alergiczna po otrzymaniu dawki szczepionki Gardasil.
- występuje choroba przebiegająca z wysoką gorączką. Jednakże, niewysoka gorączka lub zakażenie górnych dróg oddechowych (na przykład przeziębienie) nie są same w sobie powodem do odłożenia terminu szczepienia.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Gardasil:**

Należy poinformować lekarza, jeśli osoba, która ma być zaszczepiona:

- ma zaburzenia krwawienia (chorobę, która sprawia, że krwawi bardziej, niż zazwyczaj), na przykład hemofilię
- ma osłabiony układ immunologiczny, na przykład z powodu defektu genetycznego lub zakażenia HIV

Podobnie jak w przypadku jakiejkolwiek szczepionki, Gardasil może nie w pełni chronić 100% osób, które zostały zaszczepione.

Gardasil nie będzie chronił przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Gardasil nie będzie chronił przed innymi chorobami, które nie są wywoływane przez wirusa brodawczaka ludzkiego.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza, dotyczących badań wymazu szyjki macicy/testów Pap, a także środków zapobiegawczych i ochronnych.

*O jakich innych ważnych informacjach dotyczących szczepionki Gardasil należy wiedzieć?*

Obecnie nie jest znany czas trwania ochrony. Trwają długoterminowe badania mające na celu określenie, czy konieczna jest dawka uzupełniająca.

### **Stosowanie szczepionki Gardasil z innymi lekami:**

Gardasil można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w różne miejsca wstrzyknięcia (inną część ciała np. inne ramię lub nogę), podczas tej samej wizyty.

Gardasil może nie działać optymalnie jeśli:

- stosowany jest z lekami zmniejszającymi odporność.

W badaniach klinicznych, doustne lub inne środki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszały ochrony, jaką daje Gardasil.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli osoba, która ma otrzymać szczepionkę, stosuje lub ostatnio stosowała jakiegokolwiek inne leki, w tym leki wydawane bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią:**

Należy poradzić się lekarza, jeśli osoba, która ma być zaszczepiona, jest w ciąży, stara się zajść w ciążę lub też zajdzie w ciążę w trakcie cyklu szczepień.

Gardasil może być podawany kobietom, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:**

Nie ma informacji, które sugerowałyby, że Gardasil wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **3. JAK STOSOWAĆ GARDASIL**

Gardasil jest podawany przez lekarza w postaci wstrzyknięcia. Osoba szczepiona otrzyma trzy dawki szczepionki.

Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu

Drugie wstrzyknięcie: najlepiej 2 miesiące po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Trzecie wstrzyknięcie: najlepiej 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Schemat dawkowania może być bardziej elastyczny, należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych informacji.

Osoba, która ma być zaszczepiona powinna zakończyć cykl szczepień złożony z trzech dawek; w innym przypadku osoba, która ma być zaszczepiona może nie uzyskać pełnej ochrony.

Gardasil podany zostanie w postaci wstrzyknięcia przez skórę do mięśnia (najlepiej mięśnia górnej części ramienia lub uda).

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub roztworami.

#### **Pominięcie zastosowania szczepionki Gardasil:**

W przypadku opuszczenia zaplanowanego wstrzyknięcia, lekarz zadecyduje, kiedy podać pominiętą dawkę.

Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących ponownych wizyt w celu otrzymania kolejnych dawek. W przypadku zapomnienia lub niemożności zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie, należy poprosić lekarza o radę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak wszystkie szczepionki i leki, Gardasil może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu szczepionki Gardasil obserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, obrzęk i zaczerwienienie. Obserwowano też wystąpienie gorączki.

Często (więcej niż 1 na 100 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: krwawienie, świąd.

Bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) zgłaszano trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli).

Rzadko (mniej niż 1 na 1000 pacjentów), pokrzywka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ GARDASIL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i na zewnętrznym kartoniku [po Termin ważności (EXP)]. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

W przypadku dalszych pytań dotyczących szczepionki Gardasil, po przeczytaniu tej ulotki, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### Co zawiera Gardasil

Substancjami czynnymi są: nie posiadające zdolności zakażenia, wysoko oczyszczone białko dla każdego z typów (6, 11, 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego.

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) w technologii rekombinowanego DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu (225 mikrogramów Al).

Inne składniki szczepionki w postaci zawiesiny to:

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran oraz woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Gardasil i co zawiera opakowanie

1 dawka szczepionki Gardasil zawiera 0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań.

Przed wstrząśnięciem Gardasil może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

Gardasil jest dostępny w opakowaniach po 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie opakowania znajdują się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny:** Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francja

**Wytwórca:** Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Pasteur MSD  
Tél/Tel: +32.2.726.95.84

**Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, Slovenija, Slovenská republika**

Sanofi Pasteur MSD SNC,  
Tél: +33.4.37.28.40.00

**Danmark**

Sanofi Pasteur MSD  
Tlf: +45.45.26.77.00

**Deutschland**

Sanofi Pasteur MSD GmbH,  
Tel: +49.6224.5940

**España**

Sanofi Pasteur MSD S.A.,  
Tel: +34.91.371.78.00

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.,  
Τηλ: +30.210.8009111

**Ireland**

Sanofi Pasteur MSD Ltd,  
Tel: +3531.404.1688

**Ísland**

Sanofi Pasteur MSD,  
Sími: +32.2.726.95.84

**Italia**

Sanofi Pasteur MSD Spa,  
Tel: +39.06.664.092.11

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tél: +32.2.726.95.84

**Nederland**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tel: +31.20.647.37.19

**Norge**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tlf: +47.23.12.05.00

**Österreich**

Sanofi Pasteur MSD GmbH,  
Tel: +43.1.86.67.02.22.02

**Portugal**

Sanofi Pasteur MSD, SA,  
Tel: +351 21 470 45 50

**Suomi/Finland**

Sanofi Pasteur MSD,  
Puh/Tel: +358.9.2510.700

**Sverige**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tel: +46.8.564.888.60

**United Kingdom**

Sanofi Pasteur MSD Ltd,  
Tel: +44.1.628.785.291

**Data zatwierdzenia ulotki:**



---

**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci; nie jest konieczne rozcieńczanie lub odtwarzanie. Należy zastosować pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Dokładne wstrząśnięcie bezpośrednio przed podaniem jest konieczne w celu utrzymania szczepionki w postaci zawiesiny.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru.

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Gardasil, zawiesina do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce**

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego  
[typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana)

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem siebie lub dziecka.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określonej osobie lub jej dziecku i nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Gardasil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Gardasil
3. Jak stosować Gardasil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Gardasil
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST GARDASIL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Gardasil jest szczepionką. Szczepienie szczepionką Gardasil ma na celu zabezpieczenie przed chorobami wywoływanymi przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.

Do chorób tych należą rak szyjki macicy, zmiany przednowotworowe żeńskich narządów płciowych (w tym szyjki macicy i sromu) oraz brodawki narządów płciowych. HPV typu 16 i 18 odpowiadają za ~70% przypadków raka szyjki macicy a HPV typu 6, 11 za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych.

Gardasil nie może wywołać chorób, przed którymi chroni.

Gardasil wywołuje wytwarzanie specyficznego typu przeciwciał i jak wykazano w badaniach klinicznych, zapobiega tym, związanym z HPV 6, 11, 16, i 18 chorobom u dorosłych kobiet w wieku 16-26 lat. Szczepionka wywołuje również wytwarzanie przeciwciał u dzieci i młodzieży w wieku 9-15 lat. Nie oceniono, czy te specyficznego typu przeciwciała zapobiegają chorobie u dorosłych płci męskiej.

Gardasil należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Szczepionka Gardasil przynosi największą korzyść, jeśli podawana jest, zanim dojdzie do zakażenia którymkolwiek z typów wirusa brodawczaka ludzkiego objętych szczepionką. Jednakże, w przypadku osób zarażonych wcześniej jednym lub kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, szczepionka będzie chroniła przed pozostałymi typami HPV uwzględnionymi w szczepionce.

### **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM SZCZEPIONKI GARDASIL**

#### **Nie stosować szczepionki Gardasil, jeśli:**

u osoby, która ma być zaszczepiona

- stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na którekolwiek substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Gardasil (wymienionych jako „inne składniki” – patrz punkt 6).
- wystąpiła reakcja alergiczna po otrzymaniu dawki szczepionki Gardasil.
- występuje choroba przebiegająca z wysoką gorączką. Jednakże, niewysoka gorączka lub zakażenie górnych dróg oddechowych (na przykład przeziębienie) nie są same w sobie powodem do odłożenia terminu szczepienia.

### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Gardasil:**

Należy poinformować lekarza, jeśli osoba, która ma być zaszczepiona:

- ma zaburzenia krwawienia (chorobę, która sprawia, że krwawi bardziej, niż zazwyczaj), na przykład hemofilię
- ma osłabiony układ immunologiczny, na przykład z powodu defektu genetycznego lub zakażenia HIV

Podobnie jak w przypadku jakiejkolwiek szczepionki, Gardasil może nie w pełni chronić 100% osób, które zostały zaszczepione.

Gardasil nie będzie chronił przed wszystkimi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Gardasil nie będzie chronił przed innymi chorobami, które nie są wywoływane przez wirusa brodawczaka ludzkiego.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza, dotyczących badań wymazu szyjki macicy/testów Pap, a także środków zapobiegawczych i ochronnych.

*O jakich innych ważnych informacjach dotyczących szczepionki Gardasil należy wiedzieć?*

Obecnie nie jest znany czas trwania ochrony. Trwają długoterminowe badania mające na celu określenie, czy konieczna jest dawka uzupełniająca.

### **Stosowanie szczepionki Gardasil z innymi lekami:**

Gardasil można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w różne miejsca wstrzyknięcia (inną część ciała np. inne ramię lub nogę), podczas tej samej wizyty.

Gardasil może nie działać optymalnie jeśli:

- stosowany jest z lekami zmniejszającymi odporność.

W badaniach klinicznych, doustne lub inne środki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszały ochrony, jaką daje Gardasil.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli osoba, która ma otrzymać szczepionkę, stosuje lub ostatnio stosowała jakiegokolwiek inne leki, w tym leki wydawane bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią:**

Należy poradzić się lekarza, jeśli osoba, która ma być zaszczepiona, jest w ciąży, stara się zajść w ciążę lub też zajdzie w ciążę w trakcie cyklu szczepień.

Gardasil może być podawany kobietom, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:**

Nie ma informacji, które sugerowałyby, że Gardasil wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

### **3. JAK STOSOWAĆ GARDASIL**

Gardasil jest podawany przez lekarza w postaci wstrzyknięcia. Osoba szczepiona otrzyma trzy dawki szczepionki.

Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu

Drugie wstrzyknięcie: najlepiej 2 miesiące po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Trzecie wstrzyknięcie: najlepiej 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Schemat dawkowania może być bardziej elastyczny, należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych informacji.

Osoba, która ma być zaszczepiona powinna zakończyć cykl szczepień złożony z trzech dawek; w innym przypadku osoba, która ma być zaszczepiona może nie uzyskać pełnej ochrony.

Gardasil podany zostanie w postaci wstrzyknięcia przez skórę do mięśnia (najlepiej mięśnia górnej części ramienia lub uda).

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub roztworami.

#### **Pominięcie zastosowania szczepionki Gardasil:**

W przypadku opuszczenia zaplanowanego wstrzyknięcia, lekarz zdecyduje, kiedy podać pominiętą dawkę.

Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących ponownych wizyt w celu otrzymania kolejnych dawek. W przypadku zapomnienia lub niemożności zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie, należy poprosić lekarza o radę.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak wszystkie szczepionki i leki, Gardasil może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu szczepionki Gardasil obserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, obrzęk i zaczerwienienie. Obserwowano też wystąpienie gorączki.

Często (więcej niż 1 na 100 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: krwawienie, świąd.

Bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) zgłaszano trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli).

Rzadko (mniej niż 1 na 1000 pacjentów), pokrzywka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

## 5. JAK PRZECHOWYWAĆ GARDASIL

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie strzykawki i na zewnętrznym kartoniku [po Termin ważności (EXP)]. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać strzykawkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. INNE INFORMACJE

W przypadku dalszych pytań dotyczących szczepionki Gardasil, po przeczytaniu tej ulotki, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

### Co zawiera Gardasil

Substancjami czynnymi są: nie posiadające zdolności zakażenia, wysoko oczyszczone białko\* dla każdego z typów (6, 11, 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego.

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) w technologii rekombinowanego DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie amorficznego siarczanu wodorofosforanu glinu (225 mikrogramów Al).

Inne składniki szczepionki w postaci zawiesiny to:

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran oraz woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Gardasil i co zawiera opakowanie

1 dawka szczepionki Gardasil zawiera 0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań.

Przed wstrząśnięciem Gardasil może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

Gardasil jest dostępny w opakowaniach po 1, 10 lub 20 ampułko-strzykawkę z lub bez urządzenia zabezpieczającego igłę.

Nie wszystkie opakowania znajdują się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny:** Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francja

**Wytwórca:** Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Pasteur MSD  
Tél/Tel: +32.2.726.95.84

**Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, Slovenija, Slovenská republika**

Sanofi Pasteur MSD SNC,  
Tél: +33.4.37.28.40.00

**Danmark**

Sanofi Pasteur MSD  
Tlf: +45.45.26.77.00

**Deutschland**

Sanofi Pasteur MSD GmbH,  
Tel: +49.6224.5940

**España**

Sanofi Pasteur MSD S.A.,  
Tel: +34.91.371.78.00

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.,  
Τηλ: +30.210.8009111

**Ireland**

Sanofi Pasteur MSD Ltd,  
Tel: +3531.404.1688

**Ísland**

Sanofi Pasteur MSD,  
Sími: +32.2.726.95.84

**Italia**

Sanofi Pasteur MSD Spa,  
Tel: +39.06.664.092.11

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tél: +32.2.726.95.84

**Nederland**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tel: +31.20.647.37.19

**Norge**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tlf: +47.23.12.05.00

**Österreich**

Sanofi Pasteur MSD GmbH,  
Tel: +43.1.86.67.02.22.02

**Portugal**

Sanofi Pasteur MSD, SA,  
Tel: +351 21 470 45 50

**Suomi/Finland**

Sanofi Pasteur MSD,  
Puh/Tel: +358.9.2510.700

**Sverige**

Sanofi Pasteur MSD,  
Tel: +46.8.564.888.60

**United Kingdom**

Sanofi Pasteur MSD Ltd,  
Tel: +44.1.628.785.291

**Data zatwierdzenia ulotki:**

**Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci; nie jest konieczne rozcieńczanie lub odtwarzanie. Należy zastosować pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Dokładne wstrząśnięcie bezpośrednio przed podaniem jest konieczne w celu utrzymania szczepionki w postaci zawiesiny.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru.

*Stosowanie ampulko-strzykawki*

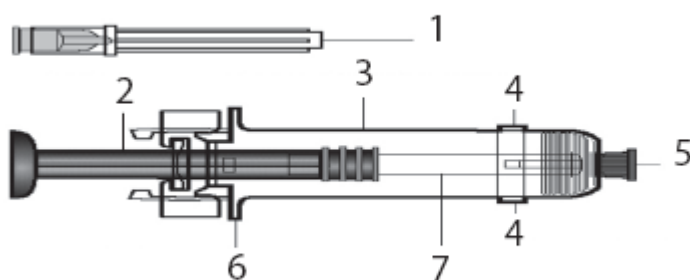
UWAGA: W celu podania należy użyć jednej z dołączonych igieł. Dołączono dwie odrywane etykiety zawierające szczegóły dotyczące numeru serii, terminu ważności i nazwę produktu.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Instrukcja stosowania jednodawkowych ampulko-strzykawk wyposaonych w urządzenie zabezpieczające igłę.

Urządzenie zabezpieczające igłę ma za zadanie ukryć igłę po zwolnieniu tłoczka.



1. Iгла typu Luer z osłonką; 2. Tłoczek; 3. Urządzenie zabezpieczające igłę; 4. Klapka antyrotacyjna; 5. Nasadka strzykawki; 6. Kołnierz; 7. Strzykawka.

Zakładanie igły

Zdjąć nasadkę strzykawki. Założyć igłę typu Luer. Należy wcisnąć obie klapki antyrotacyjne, aby zabezpieczyć strzykawkę i założyć igłę typu Luer przekręcając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki. Zdjąć osłonkę igły.

W przypadku wybrania igły innej niż te załączone, powinna ona pasować do strzykawki i jej długość nie powinna przekraczać 25mm, aby zapewnić właściwe funkcjonowanie urządzenia zabezpieczającego igłę.

Podanie szczepionki

Wykonać zastrzyk zgodnie ze standardowym protokołem, określonym powyżej oraz w punkcie 3 (Jak stosować Gardasil). Wciskać tłoczek dociskając równocześnie kołnierz osłonki, aż do momentu podania całej dawki. Urządzenie zabezpieczające igłę NIE zadziała, jeśli nie zostanie podana CAŁA dawka. Wyjąć igłę z miejsca wstrzyknięcia. Puścić tłoczek i pozwolić strzykawce przesunąć się ku górze, aż cała igła będzie zabezpieczona. Etykiety mogą być usunięte dopiero po zabezpieczeniu igły.

Instrukcja stosowania jednodawkowych ampulko-strzykawek bez urządzenia zabezpieczającego igłę.  
Trzymając cylinder strzykawki przymocować igłę obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara,  
do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki.

---