LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio.
Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus[1]	tyypin 6 L1 -proteiinia[2,3]	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1]	tyypin 11 L1 -proteiinia[2,3]	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1]	tyypin 16 L1 -proteiinia[2,3]	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1]	tyypin 18 L1 -proteiinia[2,3]	20 mikrogrammaa

[1] Ihmisen papilloomavirus = HPV.
[2] L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla.
[3] adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,225 milligrammaa Al).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Gardasil, injektioneste, suspensio.
Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Ennen ravistelua Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gardasil on rokote, joka on tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien ehkäisemään:
- premaligneja genitaalialueen (kohdunkaulan, vulvan ja vaginan) ja peräaukon limakalvomuutoksia (leesioita), kohdunkaulan syöpiä ja peräaukon syöpiä, joita aiheuttavat tietyt onkogeeniset ihmisen papilloomavirus (HPV) tyypit
- ulkoisten sukuelinten kondyloomia (visvasyylä, condyloma acuminatum), joita aiheuttavat tietyt HPV-tyypit.

Katso kohdat 4.4 ja 5.1, joissa on tärkeää tietoa tukemaan tätä käyttöindikaatiota.

Gardasilia pitää käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

9-13 -vuotiaat henkilöt
Gardasil voidaan annostella kahden annoksen rokotesarjana (0,5 ml aikataululla 0 ja 6 kuukautta) (katso kohta 5.1).

Jos toinen annos annetaan alle kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, tulee aina antaa myös kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Gardasil voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana (0,5 ml aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta). Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

14-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt
Gardasil annostellaan kolmen annoksen rokotesarjana (0,5 ml aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta).

Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

Gardasilia on käytettävä paikallisen ohjeistuksen mukaisesti.

Pediatriset potilaat
Gardasilin turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1)

On suositeltavaa, että henkilöt, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasilia, käyvät läpi koko rokotusohjelman Gardasililla (ks. kohta 4.4).

Tehosterokotuksen tarvetta ei ole osoitettu.

Antotapa

Rokote pitää antaa lihakseen. Suositeltava pistospaikka on olkavarren hartialihas tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosa.

Gardasilia ei saa pistää suoneen. Ihonalaista tai ihonsisäistä annostelua ei ole tutkittu. Näitä antotapoja ei suositella (ks. kohta 6.6.).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Gardasil-annoksesta yliherkkyysoireita saaneille henkilöille ei saa enää antaa jatkossa Gardasil-rokotetta.

Gardasilin antamista on siirrettävä, jos henkilöllä on akuutti korkeakuumeinen sairaus. Kuitenkaan lievä sairaus, kuten ylähengitystieinfektio tai matala kuume, ei ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rokottamispäätös tulee tehdä yksilöllisesti huomioiden rokotettavan aikaisempi riski HPV:lle altistumiseen sekä mahdollinen hyöty rokottamisesta.

Kuten kaikkia injektoitavia rokotteita käytettäessä, sopiva lääkehoito pitää olla aina helposti saatavilla rokotteen antamista seuraavien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Erityisesti murrosikäisillä voi esiintyä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen sitä psyykkisenä reaktiona neulainjektioon synkopeeta (pyörtymistä), johon voi joskus liittyä kaatumista. Tähän voi yhdistyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä toivuttaessa. Sen vuoksi Gardasil-rokotteen saaneita on tarkkailtava noin 15 minuutin ajan rokotuksen jälkeen. On tärkeää noudattaa asianmukaisia menettelyjä pyörtymisen

aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

Kuten mitkään muutkaan rokotteet, ei Gardasilkaan välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Gardasil suojaa ainoastaan HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan ja rajoitetussa määrin sellaisia sairauksia vastaan, jotka ovat näille läheistä sukua olevien tiettyjen HPV-tyyppien aiheuttamia (ks. kohta 5.1). Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Gardasil on tarkoitettu ainoastaan ennaltaehkäisevään käyttöön. Se ei tehoa aktiivisiin HPV-infektioihin eikä todennettuihin kliinisiin sairauksiin. Gardasililla ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei määrätä hoidoksi kohdunkaulan syöpään, vaikeaan kohdunkaulan dysplasiaan, vaikeaan ulkosynnytinten dysplasiaan, vaikeaan emättimen dysplasiaan, tai genitaalialueen kondyloomiin. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu ehkäisemään muiden todettujen HP-virusten aiheuttamien limakalvomuutosten etenemistä.

Gardasil ei ehkäise rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia limakalvomuutoksia henkilöillä, jotka ovat rokotuksen aikaan olleet infektoituneita kyseisellä HPV-tyypillä (ks. kohta 5.1).

Käytettäessä Gardasilia aikuisilla naisilla tulisi ottaa huomioon vaihtelut HPV-tyyppien esiintyvyydessä eri maantieteellisillä alueilla.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas, eikä Gardasil anna suojaa kaikkia HPV-tyyppejä tai puhjenneita HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan rutiiniseulonta on edelleen erittäin tärkeää. Paikallisia seulontaa koskevia suosituksia pitää noudattaa.

Rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta on tutkittu 7–12-vuotiailla henkilöillä, joilla tiedetään olevan HIV-tartunta (ks. kohta 5.1). Yksilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt, saattaa aktiivisen immunisaation tuottama vasta-ainevaste olla alentunut. Heikentynyt immuunivaste voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geneettisestä viasta tai muusta syystä.

Tämän rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta rokotettaessa trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä sairastavia henkilöitä, koska rokotteen antaminen lihakseen voi aiheuttaa heille verenvuotoa.

Pitkän aikavälin seurantatutkimukset, joilla määritetään tehon kesto, ovat meneillään (ks. kohta 5.1).

Gardasilin vaihdettavuudesta muihin HPV-rokotteisiin, jotka eivät kata samoja HPV-tyyppejä, ei ole saatavilla turvallisuus-, immunogeenisuus- eikä tehokkuustietoja. Siksi on tärkeää, että samaa rokotetta määrätään koko rokotusjakson ajan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kuuden kuukauden aikana ennen ensimmäistä rokoteannosta.

<u>Käyttö muiden rokotteiden kanssa</u>

Gardasilin antamisella samaan aikaan (mutta pistoksena annettavilla rokotteilla eri paikkaan) kuin hepatiitti B-rokote (rekombinantti) ei ollut vaikutusta immuunivasteeseen HPV-tyypeille. Samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta serosuojalukuihin (serosuojaustason anti-HBs ≥10 mIU/ml saavuttaneiden henkilöiden suhteellinen osuus) (96,5 % annettaessa rokotteet samanaikaisesti ja 97,5 % vain hepatiitti- B-rokotetta annettaessa). Vaste hepatiitti B-rokotteelle oli hieman laskenut tiitterien geometristen keskiarvojen suhteen (GMT). Tämän havainnon kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä.

Gardasil voidaan antaa samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristusrokotteen (T)

kanssa, yhdistettynä hinkuyskä-[soluton, komponentti] (ap) ja/tai poliotehosterokotteen [inaktivoitu] (IPV) kanssa (dTap, dT-IPV, dTaP-IPV-rokotteet) ilman, että kummankaan rokotteen minkään komponenttien vasta-ainevaste merkitsevästi muuttuu. Kuitenkin on viitteitä, että HPV-rokotteen vasta-aineiden GMT:t ovat hieman matalampia samanaikaisen annon yhteydessä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämä perustuu kliiniseen tutkimukseen, jossa dTaP-IVP yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil-annoksen kanssa (ks. kohta 4.8).

Gardasilin samanaikaista antamista muiden kuin yllämainittujen rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasilia saaneista 16–26-vuotiaista naisista 57,5 % ja 24–45-vuotiaista naisista 31,2 % käytti hormonaalista ehkäisyä rokotusjakson aikana. Hormonaalisen ehkäisyn käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasilin immuunivasteeseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Erityistä rokotetutkimusta raskaana oleville naisille ei ole tehty. Myyntilupaa edeltävän kliinisen tutkimusohjelman aikana 3819 naista (rokote = 1894 vs. lumelääke = 1925) raportoi kuitenkin ainakin yhdestä raskaudesta. Gardasilia tai lumerokotetta saaneiden koehenkilöiden raskauksien välillä ei ollut merkittäviä eroja synnynnäisten epämuodostumien laadussa tai niiden raskauksien suhteellisessa osuudessa joihin liittyi haittoja. Nämä tiedot raskaana olevista naisista (yli 1000 altistustapausta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan sikiö- / neonataaliin toksisuuteen.

Raskaudenaikainen Gardasilin antaminen ei indikoinut turvallisuussignaalia. Nämä tiedot eivät kuitenkaan riitä suosittelemaan Gardasilia käytettäväksi raskauden aikana. Rokotus pitää lykätä raskauden päättymisen jälkeiseen aikaan.

Imetys

Kun imettäville äideille annettiin Gardasilia tai lumerokotetta kliinisten tutkimusten rokotusten aikana, haittavaikutusten määrät äitien ja rintaruokittujen lasten keskuudessa olivat verrannollisia rokotus- ja lumeryhmien välillä. Lisäksi rokotteen immunogeenisuus oli verrannollinen imettävien äitien ja rokottamishetkellä imettämättömien naisten välillä.

Näin ollen Gardasilia voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymistoksisuutta koskien (ks. kohta 5.3). Rotilla ei havaittu vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

A. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa (kuusi lumelääkekontrolloitua) tutkittaville annettiin Gardasilia tai lumerokotetta tutkimuksen alkamispäivänä ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Muutama tutkimukseen osallistunut (0,2 %) keskeytti haittavaikutusten takia. Turvallisuus tutkittiin joko koko tutkimuspopulaatiossa (kuusi tutkimusta) tai ennalta määritellyssä alaryhmässä (yksi tutkimus) käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin

Gardasil- tai lumerokotepistoksen jälkeen. Rokoteraporttiseurannassa olleisiin tutkittaviin kuului 10 088 henkilöä (6995 naista, jotka olivat iältään 9–45-vuotiaita, ja 3093 miestä, jotka olivat iältään 9–26-vuotiaita tutkimuksen alkamishetkellä), jotka saivat Gardasilia. Lumerokotetta sai 7995 henkilöä (5692 naista ja 2303 miestä).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat antopaikassa todettavat haitat (77,1 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa rokotuskäynnistä) ja päänsärky (16,6 %:lla rokotetuista). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

B. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Kliiniset tutkimukset
Taulukossa 1 esitetään rokotukseen liittyviä haittavaikutuksia, joita todettiin vähintään 1,0 %:lla Gardasilia saaneista ja myös enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Ne on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

[Hyvin yleinen (≥1/10); yleinen (≥1/100, <1/10); melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100); harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000); hyvin harvinainen (<1/10 000)]

Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset
Taulukossa 1 esitetään myös muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu spontaanisti Gardasilin myyntiin tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti. Koska nämä haittatapahtumat on ilmoitettu vapaaehtoisesti kooltaan epämääräisestä populaatiosta, ei ole mahdollista arvioida luotettavasti niiden yleisyyttä tai syy-seuraussuhdetta rokotteelle altistumiselle. Tämän vuoksi näiden haittavaikutusten yleisyydestä on annettu merkintä ”tuntematon”.

Taulukko 1: Gardasilin annostelun jälkeiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	**Yleisyys**	**Haittavaikutukset**
Infektiot	Tuntematon	Injektiokohdan selluliitti*
Veri ja imukudos	Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura*, lymfadenopatia*
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita*
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Tuntematon	Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti*, Huimaus[1] *, Guillain–Barrén oireyhtymä*, pyörtyminen, johon voi joskus liittyä toonis-kloonisia liikkeitä*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Oksentelu*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Kipu raajoissa
	Tuntematon	Nivelkipu*, lihaskipu*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Antopaikassa: eryteema, kipu, turvotus
	Yleinen	Kuume Antopaikassa: mustelmat, kutina
	Tuntematon	Astenia*, vilunväristykset*, uupumus*, sairauden tunne*

* Myyntiin tulon jälkeiset haittavaikutukset (yleisyyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella).
[1] Kliinisten tutkimusten aikana huimaus oli yleinen haittavaikutus naisilla. Miehillä huimausta ei havaittu rokotuksen saajilla enempää kuin plasebon saajilla.

Lisäksi tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka tutkija katsoi liittyvän rokotteeseen

tai lumevalmisteeseen, esiintymistiheyksiltään alle 1 %:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:
Hyvin harvinainen: bronkospasmi.

Iho ja ihonalainen kudos:
Harvinainen: urtikaria.
Gardasil-ryhmässä raportoitiin yhdeksän urtikaria-tapausta (0,06 %) ja adjuvanttia sisältävässä lumelääkeryhmässä 20 tapausta (0,15 %).

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaatiossa raportoitiin kaikki uudet sairaudet seuranta-ajalta. Gardasilia saaneiden 15 706 henkilön ja lumerokotetta saaneiden 13 617 henkilön joukossa raportoitiin 39 epäspesifistä artriitti/artropatiatapausta. Gardasil ryhmässä näistä oli 24 tapausta ja lumeryhmässä 15 tapausta.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 843 tervettä 11–17-vuotiasta tyttöä ja poikaa, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta ja päänsärkyä ensimmäisen Gardasil-annoksen yhteydessä, kun samanaikaisesti annettiin yhdistetty kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitu] poliotehosterokote. Havaitut erot olivat < 10 % ja suurimmalla osalla tutkimushenkilöistä haittavaikutukset olivat ilmoitusten mukaan voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteeseen V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suositeltuja suurempien Gardasil-annosten käyttämisestä on raportoitu.

Yleensä yliannostuksesta raportoitujen tapausten haittatapahtumaprofiili oli verrattavissa suositeltuihin yksittäisiin Gardasil-annoksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virusrokote, ATC-koodi: J07BM01

Vaikutusmekanismi

Gardasil on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti nelivalentti rokote, joka on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 pääkapsidiproteiinin L1 viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). VLP:t eivät sisällä virus-DNA:ta, eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. HPV infektoi vain ihmisiä, mutta vastaavanlaisilla papillomaviruksilla tehdyissä eläinkokeissa saatiin viiteitä siitä, että L1 VLP -rokotteiden teho välittyy humoraalisen immuunivasteen kautta.

HPV 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % vaikeista kohdunkaulan syövistä ja 75–80 % peräaukon syövistä; 80 % *in situ* -adenokarsinoomista (AIS); 45–70 % vaikeista kohdunkaulan syövän esiasteista (CIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia); 25 % lievistä kohdunkaulan CIN-muutoksista (CIN 1, intraepiteliaalinen neoplasia); noin 70 % HPV:n aiheuttamista vaikeista ulkosynnytinten (VIN 2/3) ja emättimen (VaIN 2/3) syövän esiasteista (intraepiteeliaalinen neoplasia) sekä 80 % HPV:n aiheuttamista vaikeista peräaukon (AIN 2/3) syövän esiasteista. HPV 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen

kondyloomista (visvasyylä) ja 10 % lievistä CIN-muutoksista (CIN1, intraepiteeliaalinen neoplasia. CIN 3 ja AIS ovat yleisesti hyväksytty invasiivisen kohdunkaulan syövän välittömiksi esiasteiksi.

Termi ”premaligni genitaalialueen limakalvomuutos (leesio)” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa kohdunkaulan syövän esiastetta (CIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), vaikeaa vulvan intraepiteeliaalista neoplasiaa (VIN 2/3) ja vaikeaa vaginan intraepiteeliaalista neoplasiaa (VaIN 2/3).

Termi ”premaligni peräaukon limakalvomuutos (leesio)” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa peräaukon syövän esiastetta (AIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia).

Käyttöaihe perustuu Gardasilin tehosta saatuun näyttöön 16–45-vuotiailla naisilla ja 16–26-vuotiailla miehillä sekä Gardasilin immunogeenisuudesta saatuun näyttöön 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Kliiniset tutkimukset

Teho 16–26-vuotiailla naisilla

Gardasilin teho 16–26-vuotiailla naisilla arvioitiin neljässä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana 20541 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa.

Ensisijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat sisälsivät HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutokset (genitaalialueen kondyloomat, VIN, VaIN) ja kaikki CIN-asteet, sekä kohdunkaulan syövät (tutkimussuunnitelma 013, Future I), HPV-tyypeistä 16 tai 18 johtuvat CIN 2/3 ja AIS sekä kohdunkaulasyövät (tutkimussuunnitelma 015, Future II), HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat krooniset (persistoivat) infektiot ja sairaudet (tutkimussuunnitelma 007) ja HPV-tyypistä 16 johtuvat krooniset infektiot (tutkimussuunnitelma 005). Pääanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (ts. kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, eikä infektiota rokotetyypin/-tyyppien HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen [7. kuukausi]).

Tehotulokset on saatu tutkimussuunnitelmien yhdistetystä analyysistä. Teho HPV 16/18:aan liittyvästä CIN 2/3:sta tai AIS:sta perustuu tietoihin tutkimussuunnitelmista 005 (vain 16:een liittyvät päätetapahtumat), 007, 013 ja 015. Näissä tutkimuksissa seuranta-ajan keston mediaani oli 4,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 005), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 007), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 013) ja 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 015). Tutkimussuunnitelmien yhdistelmässä (005, 007, 013 ja 015) seuranta-ajan mediaani oli 3,6 vuotta. Kaikkien muiden päätetapahtumien tehokkuus perustuu tutkimussuunnitelmiin 007, 013 ja 015. Yksittäisten tutkimusten tulokset tukevat yhdistetyn analyysin tuloksia. Gardasil oli tehokas jokaisen rokotteen HPV-tyypin aiheuttamaa tautia vastaan. Tutkimuksen päätyttyä seurattiin kahteen faasi III -tutkimukseen (tutkimussuunnitelma 013 ja tutkimussuunnitelma 015) otettuja tutkimushenkilöitä enintään neljän vuoden ajan (mediaani 3,7 vuotta).

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin kohdunkaulan intraepiteliaalista neoplasiaa 2/3 (CIN 2/3, keskivaikea dysplasiaa) ja *in situ* -adenokarsinoomaa (AIS) kohdunkaulan syövän korvikemuuttujana (surrogate marker).

Pitkän aikavälin Protocol 015 –jatkotutkimuksessa seurattiin 1984 iältään 16-23 vuotiasta, perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen saanutta naista. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppejä 6/11/16/18 liittyen korkeaan CIN-asteeseen) noin 10 vuoden aikana. Tässä tutkimuksessa kestävä suoja osoitettiin tilastollisesti noin 8 vuoden ajan.

Teho naisilla, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen HPV-tyypillä (tai tyypeillä)

Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 73 % naisista ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen

hetkellä.

Taulukossa 2 esitetään tehotulokset relevanteista päätetapahtumista, jotka analysoitiin toisena vuonna tutkimukseen mukaan ottamisen jälkeen ja tutkimuksen päätyttyä (keskimääräinen seuranta-aika = 3,6 vuotta) PPE-tutkimusryhmässä.

Lisäanalyysissä Gardasilin tehoa arvioitiin HPV 16/18:n aiheuttamia CIN 3- ja AIS-muutoksia vastaan.

Taulukko 2: Analyysi Gardasilin tehosta vaikea-asteisia kohdunkaulan solumuutoksia vastaan PPE-tutkimusryhmässä

	Gardasil	**Plasebo**	**% tehokkuus 2, vuonna (95 % CI)**	**Gardasil**	**Plasebo**	**% tehokkuus*** tutkimuksen päätyttyä (95 % CI)**
	Tapausten määrä / Henkilöiden määrä*	**Tapausten määrä / Henkilöiden määrä***		**Tapausten määrä / Henkilöiden määrä***	**Tapausten määrä / Henkilöiden määrä***	
HPV 16/18;n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS	0 / 8487	53 / 8460	100,0 (92,9; 100;0)	2** / 8493	112 / 8464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 3	0 / 8487	29 / 8460	100 (86;5, 100;0)	2** / 8493	64 / 8464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18:n aiheuttama AIS	0 / 8487	6 / 8460	100 (14;8, 100;0)	0 / 8493	7 / 8464	100 (30,6; 100,0)

*Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 7. kuukauden jälkeen
** Virologiseen näyttöön perustuen ensimmäinen CIN 3-tapaus potilaalla, jolla on krooninen HPV 52, johtuu todennäköisesti HPV 52:sta. 11 näytteestä vain yhdestä löydettiin HPV 16:ta (32,5 kuukauden kohdalla) eikä sitä havaittu LEEPillä otetussa näytteessä (Loop Electro-Excision Procedure, sähkösilmukkahoito). Toisessa CIN 3-tapauksessa, joka havaittiin HPV 51-infektion saaneella potilaalla päivänä 1 (kahdessa näytteessä yhdeksästä); HPV 16 havaittiin 51. kuukauden biopsiassa (yhdessä näytteessä yhdeksästä) ja HPV 56 havaittiin kolmessa näytteessä yhdeksästä 52.kuukautena LEEP-menetelmän aikana otetussa kudoksessa.
***Potilaita seurattiin korkeintaan 4 vuotta (mediaani 3,6 vuotta).
Huomaa: Piste-estimaatit ja luottamusvälit on mukautettu henkilön seuranta-aikaan.

Yhdistetyt tutkimustulokset tutkimuksen päätyttyä:

- Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN 1-muutoksia vastaan oli 95,9 % (95 % CI: 91,4; 98,4),
- Gardasilin teho HPV tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN (1, 2, 3) tai AIS-muutoksia vastaan oli 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2),
- Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia VIN 2/3- ja VaIN 2/3-muutoksia vastaan oli 100 % (95 % CI: 67,2; 100) ja 100 % (95 % CI: 55,4, 100),
- Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia genitaalialueen kondyloomia vastaan oli 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9).

Tutkimussuunnitelmassa 012 Gardasilin teho HPV 16:n aiheuttamia infektioita vastaan, jotka ovat 6 kk määritelmän mukaisesti kroonisia [näytteet positiivisia kahdella tai useammalla käynnillä, joiden välissä on 6 kuukautta (± 1 kk) tai enemmän] oli 98,7 % (95 % CI: 95,1; 99,8) ja 100,0 % (95 % CI: 93,2; 100,0) vastaavasti HPV 18:n osalta, enintään neljän vuoden seurannan jälkeen (keskiarvo 3,6

vuotta). Teho HPV 16:n aiheuttamia infektioita vastaan, jotka olivat 12 kuukauden määritelmän mukaisesti kroonisia, oli 100,0 % (95 % CI: 93,9; 100,0) ja vastaavasti 100,0 % (95 % CI: 79,9; 100,0) HPV 18:n osalta.

Teho naisilla, joilla oli todettu HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttama infektio tai -tauti tutkimuksen 1. päivänä

Todistetta ei ollut suojatehosta sellaisten rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan, jolle nainen oli PCR-positiivinen päivänä 1. Naiset, joilla oli yhden tai useamman rokotteen sisältämän HPV-tyypin aiheuttama infektio ennen rokotusta, saivat suojan rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamaa kliinistä tautia vastaan.

Teho naisilla, joilla on tai ei ole ollut aiempaa HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa infektiota tai tautia

MITT-ryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului naisia riippumatta 1. päivän HPV-statuksesta, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen ja joilla tapausten laskenta alkoi 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta. Tämä ryhmä muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV-infektion tai sairauksien suhteen tutkimukseen kirjautumishetkellä. Tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

Taulukko 3: Gardasilin teho vaikea-asteisissa kohdunkaulan solumuutoksissa MITT-tutkimusryhmässä sisältäen naiset riippumatta lähtötilanteen HPV- statuksesta

	Gardasil	**Plasebo**	**% Teho** 2. vuonna (95 % CI)**	**Gardasil**	**Plasebo**	**% Teho** tutkimuksen päätyttyä (95 % CI)**
	Tapausten lukumäärä / Henkilöiden lukumäärä*	**Tapausten lukumäärä / Henkilöiden lukumäärä***		**Tapausten lukumäärä / Henkilöiden lukumäärä***	**Tapausten lukumäärä / Henkilöiden lukumäärä***	
HPV 16:n tai HPV 18:n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS	122 / 9831	201 / 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 / 9836	303 / 9904	*51,8 (41,1, 60,7)*
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 3	83 / 9831	127 / 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 / 9836	191 / 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18:n aiheuttama AIS	5 / 9831	11 / 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 / 9836	15 / 9904	*60,0 (<0, 87,3)*

* Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 30 päivän kuluttua päivän 1 jälkeen
** Prosentuaalinen teho laskettu yhdistetyistä tutkimussuunnitelmista. Teho HPV 16/18:n aiheuttamaan CIN 2/3:een tai AIS:iin perustuu tutkimustuloksiin tutkimussuunnitelmista 005 (vain 16:een liittyvät päätetapahtumat), 007, 013, ja 015. Potilaita seurattiin korkeintaan neljän vuoden ajan (mediaani 3,6 vuotta). Huom: Piste-estimaatit ja luottamusvälit on mukautettu henkilön seuranta-ajan mukaisesti.

Teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamaa VIN 2/3:a vastaan oli 73,3 % (95 % CI 40,3; 89,4), HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamaa VaIN 2/3:a vastaan oli 85,7 % (95 % CI: 37,6; 98,4) ja HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia genitaalialueiden kondyloomia vastaan oli 80,3 % (95 % CI: 73,9; 85,3) tutkimustulosten yhdistelmässä tutkimuksen päätyttyä.

Yhdistetyssä tutkimusväestössä kaikkiaan 12 %:lla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos, joka

viittasi CIN-muutokseen 1. päivänä. Rokotteen teho pysyi korkeana naisilla, joilla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos 1. päivänä ja jotka eivät olleet infektoituneet kyseisellä rokotteen HPV-tyypillä 1. päivänä. Rokotteen tehoa ei havaittu naisilla, joilla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos 1. päivänä ja jotka olivat jo infektoituneet kyseisellä rokotteen HPV-tyypillä 1. päivänä

Suoja kohdunkaulan HPV:n kokonaistautitaakkaa vastaan 16-26-vuotiailla naisilla

Gardasilin teho kohdunkaulan HPV-tautia (siis minkä hyvänsä HPV-tyypin aiheuttamaa tautia) vastaan arvioitiin alkaen 30 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta 17 599 henkilöllä, jotka olivat mukana kahdessa faasin III tehotutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 013 ja 015). Niiden naisten joukossa, joilla ei ollut 14 yleisen HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota ja joilla Papa-kokeen oli SIL-negatiivinen (Squamous Intraepithelial Lesion) päivänä 1, Gardasilin antaminen vähensi rokotteen tai muun HPV-tyypin aiheuttamaa CIN 2/3:a tai AIS:ia 42,7 %:lla (95 % CI: 23,7; 57,3) ja genitaalialueen kondyloomia 82,8 %:lla (95 % CI: 74,3; 88,8) tutkimuksen päätyttyä.

MITT-ryhmässä rokotuksen hyöty CIN 2/3:n tai AIS:in kokonaisinsidenssiin (minkä tahansa HPV-tyypin aiheuttamaan) ja genitaalialueen kondyloomiin oli paljon alhaisempi, lasku oli 18,4 % (95 % CI: 7,0; 28,4) ja 62,5 % (95 % CI: 54,0; 69,5) vastaavasti, sillä Gardasil ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat todettavissa rokotusten alkaessa.

Vaikutus kohdunkaulan hoitotoimenpiteisiin

Gardasilin vaikutusta kohdunkaulan hoitotoimenpiteisiin riippumatta aiheuttaneesta HPV-tyypistä tutkittiin 18 150 henkilöllä, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 007 ja tutkimussuunnitelmissa 013 ja 015. Tutkimusryhmässä, joilla ei ollut HPV-infektioita (joilla ei ollut 14 tavallisinta HPV-infektiota ja joilla oli normaali löydös Papa-kokeessa päivänä 1), Gardasil vähensi niiden naisten osuutta, joille tehtiin jokin kohdunkaulan hoitotoimenpide (LEEP tai veitsikonisaatio) 41,9 %:lla (95 % CI: 27,7; 53,5) tutkimuksen päätyttyä. MITT-ryhmässä vastaava aleneminen oli 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Ristikkäissuoja

Gardasilin tehoa sellaisia CIN- (kaikki vaikeusasteet), CIN 2/3- tai AIS-muutoksia vastaan, joita aiheuttavat muut kuin rokotteen sisältämät HPV-tyypit (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52. 56, 58, 59) ja jotka ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin HPV 16 tai 18, tutkittiin yhdistetyssä faasin III tehotietokannassa (N=17599) keskimäärin 3,7 vuoden seuranta-ajan jälkeen (tutkimuksen päättyessä). Tehoa sairauksien päätetapahtumia vastaan arvioitiin ennalta määritettyjen, muiden kuin rokotteessa olevien HPV-tyyppien yhdistelmien suhteen. Tutkimuksilla ei ollut riittävää tilastollista voimaa määrittämään tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan.

Alkuanalyysi tehtiin tyyppispesifeissä tutkimusryhmissä, joissa naisten oli oltava negatiivisia analysoitavalle HPV-tyypille, mutta jotka saattoivat olla muille HPV-tyypeille positiivisia (96 % kokonaisväestöstä). Primaari analyysi kolmen vuoden jälkeen ei ollut tilastollisesti merkitsevä kaikkien ennalta määrättyjen päätetapahtumien suhteen. Lopulliset tutkimuksen päättymisajankohdan tulokset CIN2/3:n tai AIS:in yhdistetystä insidenssistä tässä tutkimuspopulaatiossa keskimäärin 3,7 vuoden seurannan jälkeen on esitetty taulukossa 4. Yhdistettyjen päätetapahtumien osalta tilastollisesti merkitsevä teho tautia vastaan osoitettiin HPV-tyypeillä, jotka liittyivät fylogeneettisesti HPV 16:een (lähinnä HPV 31), kun taas tilastollisesti merkitsevää tehoa ei havaittu HPV-tyypeille, jotka liittyvät fylogeneettisesti HPV 18:aan (mukaan lukien HPV 45). Kymmenestä yksittäisestä HPV-tyypistä vain HPV 31:lle saatiin tilastollinen merkitsevyys.

Taulukko 4: Ttulokset CIN 2/3:n tai AIS:n suhteen tyyppispesifistä HPV-infektiota sairastamattomilla henkilöillä[†] (tutkimuksen päätepisteen tulokset)

HVP-infektiota sairastamattomat – ≥1 HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota sairastaneet henkilöt				
Yhdistetyt päätetapahtumat	Gardasil tapaukset	Plasebo-tapaukset	% Tehokkuus	95 % CI
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 HPV-tyyppiä, jotka eivät rokotteessa[‖]	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
HPV-16:n liittyvät tyypit (A9 laji)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74;1[†]
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52;1[†]
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61,9[†]
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2[†]
HPV 58	24	35	31,5 %	<0; 61,0[†]
HPV-18:n liittyvät tyypit (A7 laji)	34	46	25,9 %	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5[†]
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7[†]
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8[†]
A5 laji (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5[†]
A6 laji (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5[†]

[†] Tutkimuksilla ei voitu mitata tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan.
[‡] Teho perustui HPV 31:n aiheuttamien CIN 2/3- tai AIS-tapausten vähenemiseen.
[§] Teho perustui HPV 31:n, 33:n, 52:n ja 58:n aiheuttamien CIN 2/3-tai AIS-tapausten vähenemiseen.
[‖] Sisältää tutkimuksessa identifioidut HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, ja 59, joita ei ole rokotteessa.

Teho 24–45 -vuotiailla naisilla

Gardasilin teho 24–45-vuotiailla naisilla arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019, Future III), jossa oli mukana 3817 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa.

Ensisijainen tehopäätepahtuma oli HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 ja HPV-tyypeistä 16 tai 18 johtuvien pysyvien kroonisten infektioiden (6 kuukauden määritelmä), genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuus. Tutkimuksen seuranta-ajan mediaanikesto oli 4,0 vuotta.

Pitkän aikavälin Protocol 019 -jatkotutkimuksessa seurattiin 684 iältään 24-45 vuotiasta, perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen saanutta naista. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppejä 6/11/16/18 liittyen mihinkään CIN-asteeseen tai genitaalialueen kondyloomiin) 8,4 vuoden aikana (7,2 vuoden mediaaniseuranta).

Teho naisilla, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen HPV-tyypillä (tai tyypeillä)

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (ts.kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi). Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 67 % tutkittavista ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n

sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 88,7 % (95 % CI: 78,1**, *94,8***).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

Teho naisilla, joilla oli tai ei ollut aiempaa HPV 6-, 11-, 16- tai 18-infektiota tai -sairautta

Koko tutkimusryhmään (ITT-väestö) kuului naisia riippumatta heidän ensimmäisen päivän HPV-lähtöstatuksestaan. He saivat vähintään yhden rokotteen, ja tapauslaskenta alkoi heillä 1. päivästä. Tämä tutkimusryhmä muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV-infektioiden tai -sairauksien esiintyvyyden suhteen tutkimuksen alkaessa.

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden, (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 47,2 % (95 % CI: 33,5**, *58,2***).

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 41,6 % (95 % CI: 24,3, 55,2).

Teho 16–45-vuotiailla naisilla, joilla oli näyttöä aiemmasta rokotteessa käytettävän HPV-tyypin infektiosta (seropositiivinen), joka ei ollut enää havaittavissa rokotusten alkaessa (PCR-negatiivinen)

Analysoitaessa *post hoc* (vähintään yhden rokotuksen saaneita) henkilöitä, joilla oli näyttöä aiemmasta rokotteessa käytetyn HPV-tyypin infektiosta (seropositiivinen), joka ei ollut enää havaittavissa (PCR-negatiivinen) rokotusten alkaessa, Gardasilin teho saman HPV-tyypin aiheuttamien muutosten ehkäisyssä oli 100 % (95 % CI: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 tapausta [n=2572 poolatuissa tutkimuksissa nuorilla naisilla]) HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvissa CIN 2/3-, VIN 2/3-, VaIN 2/3- ja genitaalialueen kondyloomatapauksissa 16–26-vuotiailla naisilla ja 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 vs 20 tapausta [n= 832 yhdistetyissä tutkimuksissa, joissa oli mukana nuoria ja aikuisia naisia]) HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvista pitkittyneistä infektioista 16–45-vuotiailla naisilla.

Teho 16–26 -vuotiailla miehillä

Tehoa arvioitiin HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia ulkoisten genitaalialueen kondyloomia vastaan, peniiliä/perineaalista/perianaalista intraepiteliaalista neoplasiaa (PIN, asteet 1/2/3) ja kroonista infektiota vastaan.

Gardasilin tehoa 16–26-vuotiailla miehillä arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020), jossa oli mukana 4055 miestä. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa. Tutkimuksen keskimääräinen seuranta-aika oli 2,9 vuotta.

Tehoa peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN, asteet 1/2/3), anaalisyöpää ja kroonista intra-anaalista infektiota vastaan arvioitiin 598 miehestä (MSM, men having sex with men) koostuvassa alaryhmässä (GARDASIL = 299; plasebo = 299) (tutkimussuunnitelma 020).

MSM-ryhmään kuuluvilla on suurentunut riski saada anaalialueen HPV-infektio muuhun väestöön verrattuna; rokottamisen absoluuttinen hyöty anaalisyövän ehkäisyssä yleisessä väestössä odotetaan olevan vähäinen.

HIV-infektio oli poissulkemisperuste (ks. myös kohta 4.4).

Teho miehillä, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen HPV-tyypeillä

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehosta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (n = kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektioita rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 83 % miehistä (87 % heteroseksuaalisista tutkimushenkilöistä ja 61 % MSM-tutkimushenkilöistä) ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millekään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN, asteet 2/3 eli keskivaikeasta vaikeaan dysplasiaan) käytettiin kliinisissä tutkimuksissa korvikemuuttujana anaalisyövälle.

Taulukossa 5 esitetään tehotulokset relevanteista päätetapahtumista, jotka analysoitiin tutkimuksen päätyttyä (keskimääräinen seuranta-aika = 2,4 vuotta) PPE-väestöryhmässä. Tehoa PIN asteita 1/2/3 vastaan ei voitu osoittaa.

Taulukko 5: Gardasilin teho ulkoisia genitaalialueen limakalvomuutoksia vastaan 16–26-vuotiaiden miesten PPE-tutkimusryhmässä

Päätetapahtuma	**Gardasil**		**Plasebo**		**% tehokkuus (95 % CI)**
	N	Tapausten määrä	N	Tapausten määrä	
HPV-tyypeistä 6/11/16/18 johtuvat ulkoiset genitaalialueen leesiot					
Ulkoiset genitaalialueen limakalvomuutokset	1394	3	1404	32	90,6 (70,1 98,2)
Genitaalialueen kondyloomat	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*****PPE-ryhmään kuuluvat saivat kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta. Heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektioita rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

Tutkimuksen päätyttyä tehdyssä anaalileesioita koskevassa analyysissa MSM-ryhmässä (keskimääräinen seuranta-aika oli 2,15 vuotta), rokotteen ehkäisevä vaikutus HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvaa AIN 2/3:a vastaan oli 74,9 % (95 % CI: 8,8; 95,4; 3/194 vs. 13/208) ja HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvaa AIN 2/3:a vastaan 86,6 % (95 % CI: 0,0; 99,7; 1/194 vs. 8/208).

Tehon kestoa peräaukon syöpää vastaan ei tällä hetkellä tunneta. Pidemmän aikavälin jatkotutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020) seurattiin 918 iältään 16-26 vuotiasta, perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen saanutta miestä. PPE-ryhmässä ei havaittu lainkaan HPV -tyypeistä 6/11 aiheutuvia genitaalialueen kondyloomia, HPV 6/11/16/18 ulkoisia genitaalialueen limakalvomuutoksia tai HPV 6/11/16/18 vaiken asteen AIN :aa MSM-ryhmässä 9,6 vuoden aikana (8,5 vuoden mediaaniseuranta).

Teho miehillä, joilla oli tai ei ole ollut aiempaa HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa infektiota tai sairautta.

Täyden analyysin väestöryhmään kuului 1. päivänä HPV-statuksesta riippumatta miehiä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, ja joilla tapausten laskenta alkoi 1. päivänä. Tutkimukseen kirjautumishetkellä tämä väestöryhmä muistuttaa läheisesti yleistä miesväestöä HPV-infektion tai -sairauksien suhteen.

Gardasilin teho HPV 6/11/16/18 johtuvia ulkoisten genitalialueen kondyloomia vastaan oli 68,1 % (95 % CI: 48,8; 79,3).

Gardasilin teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa AIN 2/3:a vastaan MSM-alaryhmässä oli 54,2 % (95 % CI: 18,0; 75,3; 18/275 vs. 39/276) ja HPV-tyyppien 16 tai 18 aiheuttamaa AIN 2/3:a

vastaan 57,5 % (95 % CI: -1,8; 83,9; 8/275 vs. 19/276 tapausta).

Suoja HPV:n kokonaistautitaakkaa vastaan 16–26-vuotiailla miehillä

Gardasilin teho ulkoisia genitaalialueen limakalvomuutoksia (leesioita) vastaan arvioitiin ensiannoksen jälkeen 2545 henkilöllä, jotka olivat mukana faasin III tehotutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020). Niiden miesten joukossa, joilla ei ollut 14 yleisen HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota, Gardasilin antaminen vähensi rokotteen tai muiden HPV-tyyppien aiheuttamia ulkoisia sukuelinten limakalvomuutoksia 81,5 %:lla (95 % CI: 58,0; 93,0). Täyden analyysin väestöryhmässä (Full Analysis Set, FAS) rokotuksen hyöty ulkoisten genitaalialueiden limakalvomuutosten kokonaisinsidenssiin oli alhaisempi, 59,3 % (95 % CI: 40,0; 72,9), sillä Gardasil ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat läsnä rokotusten alkaessa.

Vaikutus biopsioihin ja hoitotoimenpiteisiin

Gardasilin vaikutusta biopsioiden ja ulkoisten genitaalialueiden limakalvomuutosten hoitotoimenpiteiden määrään HPV-tyypistä riippumatta tutkittiin 2545 henkilöllä, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 020. Väestöryhmässä, jolla ei ollut HPV-infektiota (ei 14 yleisintä HPV-tyyppiä), Gardasil vähensi biopsioiden määrää 54,2 %:lla (95 % CI: 28,3; 71,4) ja hoitotoimenpiteiden määrää 47,7 %:lla (95 % CI: 18,4; 67,1) tutkimuksen päätyttyä. FAS-väestöryhmässä vastaava lasku oli 45,7 % (95 % CI: 29,0; 58,7) ja 38,1 % (95 % CI: 19,4; 52,6).

Immunogeenisuus

Immuunivasteen mittaaminen

HPV-rokotteille ei ole määritetty suojatehoon liittyvää minimivasta-ainetasoa.

Gardasilin immunogeenisuuden määrittämiseen osallistui 20 132 (Gardasil n = 10 723; lumerokote n = 9409) tyttöä ja naista, joiden ikä vaihteli 9 ja 26 vuoden välillä, 5417 (Gardasil n = 3109; lumerokote n = 2308) iältään 9–26-vuotiasta poikaa ja miestä sekä 3819 iältään 24–45-vuotiasta naista (Gardasil n = 1911, lumerokote n = 1908).

Kunkin rokotteen HPV-tyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyypille ominaista immuunimittausmenetelmää, kompetitiivista Luminex-pohjaista immuunogeenisuuden arviointia (cLIA), jossa käytettiin tyypille ominaisia standardeja. Tällä menetelmällä mitataan vasta-aineet yksittäistä neutralisoivaa epitooppia vastaan kullekin yksittäiselle HPV-tyypille erikseen.

Immuunivasteet Gardasilille kuukauden kuluttua 3. rokoteannoksesta

Kliinisessä tutkimuksessa 16–26-vuotiaiden naisten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-vasta-aineiden suhteen kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (99,8 %), anti-HPV 11 (99,8 %), anti-HPV 16 (99,8 %) ja anti-HPV-18 (99,5 %). Kliinisessä tutkimuksessa 24–45-vuotiaiden naisten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-vasta-aineiden suhteen kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (98,4 %), anti-HPV 11 (98,1 %), anti-HPV 16 (98,8 %) ja anti-HPV-18 (97,4 %). Kliinisessä tutkimuksessa 16–26-vuotiaiden miesten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-tyypeille kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (98,9 %), anti-HPV 11 (99,2 %), anti-HPV 16 (98,8 %) ja anti-HPV 18 (97,4 %). HPV-vasta-ainepitoisuuksien geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titres, GMT) olivat korkeita kaikissa Gardasilia saaneissa ikäryhmissä kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Kuten oli odotettavissa, 24–45-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 019) havaittiin alhaisemmat vasta-ainetitterit kuin 16–26-vuotiailla naisilla.

HPV-vasta-ainetasot niillä lumeryhmän henkilöillä, jotka olivat parantuneet HPV-infektiosta (seropositiivinen ja PCR-negatiivinen), olivat olennaisesti alhaisemmat kuin rokotteen indusoimat

tasot. Lisäksi HPV-vasta-ainetasot (GMT:t) pysyivät rokotetuilla henkilöillä serostatuksen raja-arvoissa tai niiden yläpuolella vaiheen III tutkimusten pitkäaikaisen seurannan aikana (ks. alla ”Gardasilin immuunivasteen pysyvyys”).

Gardasil*in tehon ekstrapoloiminen naisista tyttöihin*

Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 016) Gardasilin immunogeenisuutta verrattiin 10–15-vuotiaiden tyttöjen sekä 16–23-vuotiaiden naisten välillä. Rokoteryhmästä 99,1–100 % muuttui seropositiivisiksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 6 verrataan HPV 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrisia keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä.

Taulukko 6: Immunogeeniuuden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä (PPE-tutkimusryhmä), perustuu cLIA:lla mitattuihin vasta-ainepitoisuuksiin

	9–15-vuotiaat tytöt (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		**16–26-vuotiaat naiset (Tutkimussuunnitelmat 013 ja 015)**	
	n	**GMT (95 % CI)**	**N**	**GMT (95 % CI)**
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	915	4909 (4584, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	915	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT-pitoisuuksien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU= milli-Merck-yksikköä)

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla tytöillä eivät olleet huonompia kuin HPV-vasta-ainevasteet 16–26-vuotiailla naisilla, joille teho määritettiin faasin III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään, ja 7. kuukautena anti-HPV-tasot olivat merkittävästi korkeammat alle 12-vuotiailla henkilöillä kuin sitä vanhemmilla.

Gardasilin teho 9–15-vuotiailla tytöillä päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Pitkän aikavälin Protocol 018 -jatkotutkimuksessa seurattiin 369 iältään 9-15 vuotiasta, perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen saanutta tyttöä. PPE-ryhmässä,ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppejä 6/11/16/18 liittyen mihinkään CIN-asteeseen tai genitaalialueen kondyloomiin) 10,7 vuoden aikana (10,0 vuoden mediaaniseuranta).

Gardasilin tehon ekstrapoloiminen nuorista miehistä poikiin

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 016, 018 ja 020) Gardasilin immunogeenisuutta verrattiin 9–15-vuotiaiden poikien sekä 16–26-vuotiaiden miesten välillä. Rokoteryhmästä 97,4–99,9 % muuttui seropositiiviseksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukauden kuluessa kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 7 verrataan HPV 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrisiä keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden nuorten miesten välillä.

Taulukko 7: Immunogeenisuuden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden miesten välillä (PPE-tutkimusryhmä) , perustuen cLIA:lla mitattuihin vasta-ainepitoisuuksiin

	9–15-vuotiaat pojat		**16–26-vuotiaat miehet**	
	n	**GMT (95 % CI)**	**n**	**GMT (95 % CI)**
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT-pitoisuuksien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU = milli-Merck-yksikköä)

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla pojilla eivät olleet huonompia kuin anti-HPV-vasteet 16–26-vuotiailla miehillä, joille tehokkuus määritettiin faasin III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään ja 7. kuukautena HPV-vasta-ainetasot olivat merkittävästi korkeammat nuoremmilla henkilöillä.

Gardasilin tehokkuus 9–15-vuotiailla pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Pitkän aikavälin Protocol 018 -jatkotutkimuksessa seurattiin 326 iältään 9-15-vuotiasta, perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen saanutta poikaa. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppejä 6/11/16/18 liittyen ulkoisiin genitaalialueen leesioihin) 10,6 vuoden aikana (9,9 vuoden mediaaniseuranta).

Gardasilin immuunivasteen pysyvyys

Joidenkin Faasin III tutkimuksiin otettujen yksilöiden turvallisuutta, immunogeenisuutta ja vaikuttavuutta seurattiin pitkällä aikavälillä. Koko IgG Luminex Immunoassay -menetelmää (IgG LIA) käytettiin arvioimaan immuunivasteen pysyvyyttä kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) lisäksi.

Kaikissa ryhmissä (naiset 9 – 45 vuotta, miehet 9 – 26 vuotta) havaittiin tyyppien anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ja anti-HPV 18 geometristen keskiarvojen huippu kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan 7. kuukaudella. Myöhemmin geometriset keskiarvot laskivat kuukausien 24 – 48 aikana ja sitten yleensä vakiintuivat. Immuniteetin tarkkaa kestoa kolmannen rokoteannoksen jälkeen ei ole vahvistettu ja sitä tutkitaan parhaillaan.

Tyttöjä ja poikia, jotka ovat saaneet Gardasil-rokotteen 9-15 vuoden iässä Protocol 018 -perustutkimuksessa, seurattiin jatkotutkimuksessa. Riippuen HPV-tyypistä, 60-96 % ja 78-98 % tutkittavista oli seropositiivisia kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) ja vastaavasti IgG LIA –menetelmän mukaan 10 vuotta rokotuksen jälkeen (katso Taulukko 8).

Taulukko 8: Pitkän aikavälin immunogeenisuustiedot (per-protocol population) perustuen seropositiivisten tutkittavien osuuteen mitattuna kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta arvioivan menetelmän (cLIA) ja IgG LIA -menetelmän mukaan (Protocol 018) 10 vuoden iässä tytöillä ja 9-15 vuoden iässä pojilla.

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

Naisia, jotka ovat saaneet Gardasil-rokotteen 16-23 vuoden iässä Protocol 015 perustutkimuksessa, seurataan 14 vuoden ajan jatkotutkimuksessa. Yhdeksän vuotta rokotuksen jälkeen 94 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 96 % anti-HPV 11-tyypille, 99 % anti-HPV 16-tyypille ja 60 % anti-HPV 18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan sekä vastaavasti 98 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 96 % anti-HPV 11-tyypille, 100 % anti-HPV 16-tyypille ja 91 % anti-HPV 18-tyypille IgG LIA –menetelmän mukaan.

Naisia, jotka ovat saaneet Gardasil-rokotteen 24-45 vuoden iässä Protocol 019 perustutkimuksessa, seurataan 10 vuoden ajan jatkotutkimuksessa. Kahdeksan vuotta rokotuksen jälkeen 85 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 85 % anti-HPV 11-tyypille, 97 % anti-HPV 16-tyypille ja 40 % anti-HPV 18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan sekä vastaavasti 88 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 81 % anti-HPV 11-tyypille, 100 % anti-HPV 16-tyypille ja 81 % anti-HPV 18-tyypille IgG LIA -menetelmän mukaan.

Miehiä, jotka ovat saaneet Gardasil-rokotteen 16-26 vuoden iässä Protocol 020 -perustutkimuksessa, seurataan 10 vuoden ajan jatkotutkimuksessa. Kuusi vuotta rokotuksen jälkeen 84 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 87 % anti-HPV 11-tyypille, 97 % anti-HPV 16-tyypille ja 48 % anti-HPV 18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan sekä vastaavasti 89 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 86 % anti-HPV 11-tyypille, 100 % anti-HPV 16-tyypille ja 82 % anti-HPV 18-tyypille IgG LIA -menetelmän mukaan.

Näissä tutkimuksissa henkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia HPV-6-, HPV-11-, HPV-16 ja HPV-18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuuden arvioinnin (cLIA) mukaan, oli yhä suoja kliinistä tautia vastaan 9 vuoden seurantajakson jälkeen 16-23 v. naisilla, 8 vuoden jälkeen 24-45 v. naisilla ja 6 vuoden jälkeen 16-26 v. miehillä.

Näyttö anamnestisista (immunologisen muistin) immuunivasteesta

Näyttö anamnestisesta vasteesta todettiin niillä rokotetuilla naisilla, jotka olivat seropositiivisia vastaavalle HPV-tyypille (-tyypeille) ennen rokotusta. Lisäksi niiden rokotettujen naisten alaryhmä, jotka saivat tehosteannoksen Gardasilia viiden vuoden päästä rokotusten aloittamisesta, kehittivät nopean ja voimakaan anamnestisen vasteen, joka ylitti kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen havaitut anti-HPV-vasta-aineiden GMT-arvot.

HIV-infektion saaneet henkilöt

Gardasilin turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittävä akateeminen tutkimus suoritettiin 126 HIV-infektion saaneella 7–12-vuotiaalla henkilöllä (joista 96 sai Gardasilia). Yli 96 prosentilla tutkimushenkilöistä ilmeni serokonversio kaikille neljälle antigeenille. GMT-arvot olivat hieman matalampia kuin muissa tutkimuksissa samanikäisillä henkilöillä, joilla ei ollut HIV-infektiota. Matalamman vasteen kliinistä merkitystä ei tunneta. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin muissa tutkimuksissa henkilöillä, joilla ei ollut HIV-infektiota. Rokote ei vaikuttanut CD4- ja HIV-RNA-arvoihin.

9–13-vuotiaiden immuunivasteet Gardasilille kahden annoksen rokotusaikataululla

Kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että tytöillä, jotka olivat saaneet kaksi annosta HPV-rokotetta kuuden kuukauden välein, vasta-ainevasteet neljälle HPV-tyypille kuukauden jälkeen viimeisestä annoksesta olivat yhdenvertaiset kuin nuorilla naisilla, jotka olivat saaneet kolme rokoteannosta kuuden kuukauden sisällä.

Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa immuunivaste seitsemän kuukauden kohdalla 9–13-vuotiailla tytöillä (n=241), jotka olivat saaneet kaksi annosta Gardasilia (aikataululla 0 ja 6 kuukautta) oli yhdenvertainen ja numeerisesti parempi kuin 16–26-vuotiailla naisilla (n=246), jotka olivat saaneet kolme annosta Gardasilia (aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta).

36 kuukauden seurannan jälkeen GMT:t tytöillä (kaksi annosta, n=86) olivat yhä yhdenvertaiset kuin naisilla (kolme annosta, n=86) kaikkien HPV-tyyppien kohdalla.

Samassa tutkimuksessa immuunivaste 9–13-vuotiailla tytöillä kahden annoksen aikataululla oli numeerisesti alhaisempi kuin kolmen annoksen aikataululla (*n=248 seitsemän kuukauden kohdalla; n=82 36 kuukauden kohdalla)*. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

Gardasilin antaman suojan kestoa kahden annoksen rokotusaikataululla ei ole vahvistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erityistä ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tullut esille yksittäisannoksen ja toistuvien annosten toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevassa tutkimuksessa.

Gardasil indusoi spesifejä vasta-aineita HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan tiineillä rotilla, jotka saivat yhden tai useampia injektioita lihakseen. Vasta-aineet kaikkia neljää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin tiineyden ja mahdollisesti imetyksen aikana. Hoidosta aiheutuvia vaikutuksia kehitykseen, käyttäytymiseen, jälkeläisten tuottamiseen tai jälkeläisten hedelmällisyyteen ei ollut.

Urosrotille annettavalla täydellä ihmisen annoksella (120 mcg proteiinia) ei ollut vaikutusta jälkeläisten tuottamiseen, mukaan lukien hedelmällisyys, siittiöiden määrä ja liikkuvuus, eikä kiveksissä havaittu rokotteesta johtuvia ulkoisia tai histomorfologisia muutoksia, tai muutoksia kivesten painossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumboraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

<u>Gardasil, injektioneste, suspensio :</u>

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C).

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil on käytettävä mahdollisimman pian jääkaapista ulos ottamisen jälkeen.

Säilyvyystutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että rokotteen ainesosat kestävät 72 tuntia säilytettäessä 8°C-42°C lämpötilassa. Tämän ajan jälkeen Gardasil on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjata terveydenhuollon ammattilaisia vain poikettaessa väliaikaisesti ohjelämpötilasta.

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil on käytettävä mahdollisimman pian jääkaapista ulos ottamisen jälkeen.

Säilyvyystutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että rokotteen ainesosat kestävät 72 tuntia säilytettäessä 8°C-42°C lämpötilassa. Tämän ajan jälkeen Gardasil on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjata terveydenhuollon ammattilaisia vain poikettaessa väliaikaisesti ohjelämpötilasta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Gardasil, injektioneste, suspensio :

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (lasia), tulppa (FluoroTec- tai teflonpäällysteinen, klooributyylielastomeeria) sekä avattava muovikorkki (alumiininen kiristysvanne).
Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku :

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonoitua Fluro Tec–pinnoitettua bromibutyylielastomeeria tai pinnoittamatonta klooributyylielastomeeria) ja kärjen korkki (bromibutyylia), ilman neulaa tai yhden tai kahden neulan kanssa. Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muu käsittely

Gardasil, injektioneste, suspensio :

- Ennen ravistelua Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista hyvin ennen käyttöä, jotta rokotteesta saadaan suspensio. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Vedä 0,5 ml annos rokotetta injektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla.
- Pistä rokote välittömästi lihaksensisäisesti (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosaan.
- Rokote pitää käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Suositeltu rokoteannos pitää käyttää kokonaisuudessaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku :

- Ennen ravistelua Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.

- Ravista esitäytetty ruisku hyvin ennen käyttöä, jotta rokotteesta saadaan suspensio. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula lihaksensisäistä (i.m.) -antoa varten.
- Kiinnitä neula kiertämällä se myötäpäivään kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna annos kokonaisuudessaan.
- Pistä rokote välittömästi lihaksensisäisesti (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosaan.
- Rokote pitää käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Suositeltu rokoteannos pitää käyttää kokonaisuudessaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Gardasil, injektioneste, suspensio :

EU/1/06/357/001
EU/1/06/357/002
EU/1/06/357/018

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku :

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä : 20. syyskuuta 2006
Myyntiluvan viimeinen uudistamispäivämäärä: 22. syyskuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla:
http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavn aineen valmistajien nimet ja osoite

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O.Box 4
West Point
PA 19486
USA

Merck Sharp & Dohme Corp.
2778 South East Side Highway
Elkton
Virginia 22827
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratoriossa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa

1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Gardasil, injektioneste, suspensio – kerta-annosinjektiopullo, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 6 L1 proteiinia	20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia	20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.
Yhden annoksen injektiopullo, 0,5 ml.
10 kpl 0,5 ml:n kerta-annosinjektiopulloa.
20 kpl 0,5 ml:n kerta-annosinjektiopulloa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/001 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/357/002 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/357/018 – 20 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTITEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gardasil, injektioneste, suspensio.
Lihakseen, i.m..

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi annos, 0,5 ml

6. MUUTA

Sanofi Pasteur MSD SNC

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku ilman neulaa, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 6 L1 proteiinia	20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia	20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
1 annos, 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskussa ilman neulaa.
10 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyissä ruiskuissa ilman neuloja.
20 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyissä ruiskuissa ilman neuloja.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/003 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/357/004 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/357/019 – 20 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 1 neula, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 6 L1 proteiinia	20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia	20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Yksi annos, 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa 1 neula.
10 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyissä ruiskuissa, joissa 1 neula.
20 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyissä ruiskuissa, joissa 1 neula.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/005 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/357/006 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/357/020 – 20 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 2 neulaa, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 6 L1 proteiinia	20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia	20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Yksi annos (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskussa, jossa 2 neulaa.
10 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyissä ruiskuissa, joissa 2 neulaa.
20 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyissä ruiskuissa, joissa 2 neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/007 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/357/008 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/357/021 – 20 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetyn ruiskun etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gardasil, injektioneste, suspensio**,** esitäytetty ruisku.

Lihakseen, i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos, 0,5 ml.

6. MUUTA

Sanofi Pasteur MSD SNC

B. PAKKAUSSELOSTE
(INJEKTIOPULLO)

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gardasil, injektioneste, suspensio
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18], (rekombinantti, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti , ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Gardasilia
3. Miten Gardasilia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään

Gardasil on rokote. Gardasil-rokote on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Näihin sairauksiin kuuluvat syövän esivaiheeseen kuuluvat limakalvomuutokset naisen genitaalialueella (kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja emätin); syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutokset ja genitaalialueen kondyloomat miehillä ja naisilla; kohdunkaulan ja peräaukon syövät. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % kohdunkaulan syöpätapauksista, 75-80 % peräaukon syöpätapauksista; 70 % HPV:n aiheuttamista ulkosynnytinten ja emättimen syövän esiasteista; 75 % HPV:n aiheuttamista syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutoksista. HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomatapauksista.

Gardasil on tarkoitettu ehkäisemään näitä sairauksia. Rokotetta ei käytetä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitoon. Gardasil ei tehoa, jos henkilöllä on jo pysyvä infektio tai sairaus, jonka on aiheuttanut joku rokotteessa käytettävistä HPV-tyypeistä. Kuitenkin, jos henkilö on infektoitunut yhdellä tai useammalla rokotteessa käytetyistä HPV-tyypeistä, Gardasil voi suojata rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan.

Gardasil ei voi aiheuttaa sairauksia, joita vastaan se antaa suojan.

Gardasil tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita ja kliinisissä tutkimuksissa näiden on osoitettu suojaavan 16–45-vuotiaita naisia ja 16–26-vuotiaita miehiä HPV 6, 11, 16 ja 18 -tyyppien aiheuttamilta sairauksilta. Rokote tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita myös 9–15-vuotiailla lapsilla ja varhaisnuorilla.

Gardasilia pitää käyttää mahdollisten virallisten ohjeiden mukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Gardasilia

Älä ota Gardasilia:

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle/vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinä olet tai lapsesi on saanut allergisen reaktion Gardasil-annoksen jälkeen.
- jos sinä olet tai lapsesi on korkeassa kuumeessa. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aihetta rokotuksen siirtämiseen.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi on:
- verenvuotohäiriö (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia.
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä.

Pyörtymistä, johon voi joskus liittyä kaatumista, voi esiintyä (yleisimmin murrosikäisillä) minkä tahansa neulainjektion jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt edellisen injektion yhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Gardasil ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saajia 100-prosenttisesti.

Gardasil ei suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Gardasil ei suojaa muita kuin HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papa-kokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.

Mitä muuta sinun tai lapsesi tulisi tietää Gardasilista

Rokotteen antaman suojan kestoa ei tällä hetkellä tiedetä. Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia on meneillään, näillä tutkimuksilla määritetään tarvitaanko tehosterokotusta.

Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja Gardasil
Gardasilia voidaan antaa hepatiitti B-rokotteen tai yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti]hinkuyskä- ja/tai [inaktivoidun] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen.

Gardasililla ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos:
- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat (esimerkiksi ehkäisytabletit) tai muut ehkäisymenetelmät eivät vähentäneet Gardasililla antamaa suojaa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt, tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Gardasilia voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta ajamiseen ja koneiden käyttöön ei ole tehty.

3. Miten Gardasilia annetaan

Lääkäri antaa Gardasilin pistoksena. Gardasil on tarkoitettu yli 9-vuotiaille nuorille ja aikuisille.

9-13 –vuotiaat nuoret
Gardasil annostellaan kahden annoksen rokotesarjana:
- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Jos toinen annos annetaan alle kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, tulee aina antaa myös kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Gardasil voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana:
- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas rokoteannos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

Yli 14–vuotiaat nuoret ja aikuiset
Gardasil annostellaan kolmen annoksen rokotesarjana:
- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas rokoteannos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

On suositeltavaa, että henkilöiden joiden ensimmäinen annos on ollut Gardasilia, rokotusohjelman muidenkin annosten tulisi olla Gardasilia.

Gardasil annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten käsivarren yläosaan tai reiteen).

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohdat ottaa Gardasil-annoksen:

Jos sinulta jää väliin ohjelman mukainen pistos, lääkärisi tai hoitajasi päättää, milloin saat puuttuvan annoksen. On tärkeää seurata lääkärin tai hoitajan ohjeita, jotka koskevat seuraavien annosten saamista. Käänny lääkärisi/hoitajasi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin vastaanotolle. Jos ensimmäinen saamasi annos on ollut Gardasilia, tulee rokotusohjelman muidenkin annosten olla Gardasilia eikä mitään muuta HPV-rokotetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet ja lääkkeet, myös Gardasil voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Gardasilin käytön jälkeen:

Hyvin yleisiä (>1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset, mm. kipu, turvotus ja punoitus. Myös päänsärkyä on esiintynyt.

Yleisiä (>1/100 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset: *mustelmat*, kutina, kova kipu. Myös kuumetta ja pahoinvointia on esiintynyt.

Harvinaisia (< 1/1 000 potilaasta): ihottuma (urtikaria).

Hyvin harvoin (<1/10 000 potilaasta) on raportoitu hengitysvaikeuksista (bronkospasmi).

Kun Gardasilia annettiin samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoidun] poliotehosterokotteen (dTaP-IPV) kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin päänsärkyä ja pistoskohdan turvotusta.

Myynnissä olon aikana raportoituja haittavaikutuksia ovat mm.:

Pyörtymisistä, joihin on joskus liittynyt vapinaa tai jäykkyyttä, on raportoitu. Vaikka pyörtymiset ovat melko harvinaisia, potilaita pitäisi tarkkailla 15 minuutin ajan HPV-rokotteen antamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita, joihin on mahdollisesti liittynyt hengitysvaikeuksia, hengityksen vinguntaa (bronkospasmi), ihottumaa ja nokkosihottumaa on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia.

Kuten muidenkin rokotteiden osalta, tavanomaisesta käytöstä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat mm. rauhasten turvotus (kaulassa, kainalossa, nivusissa), lihasheikkous, epänormaalit tuntemukset, pistely käsivarsissa, jaloissa ja ylävartalolla, tai sekavuus (Guillain–Barrén oireyhtymä, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti), huimaus, oksentelu, nivelkipu, lihaskipu, epätavallinen väsymys, heikkous, vilunväristykset, yleinen sairauden tunne ja verenvuotojen tai mustelmien esiintyminen normaalia helpommin ja ihoinfektiot injektiokohdassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteeseen V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gardasilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Älä käytä tätä rokotetta injektiopullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gardasil sisältää
Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua ei-tarttuvaa proteiinia ihmisen papilloomavirustyypeissä (6, 11, 16 ja 18).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 6 L1 -proteiinia[2,3]	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 11 L1 -proteiinia[2,3]	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 16 L1 -proteiinia[2,3]	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 18 L1 -proteiinia[2,3]	20 mikrogrammaa.

[1] Ihmisen papilloomavirus = HPV.
[2] L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895) rekombinantti-DNA-tekniikalla.
[3] adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,225 milligrammaa Al).

Rokotesuspension sisältämät muut aineet:

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko
Yksi Gardasil-injektio sisältää suspensiota 0,5 ml.

Ennen ravistelua Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasilia on saatavana 1, 10 ja 20 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija
Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

Valmistaja
Merck Sharp and Dohme
B.V., Waarderweg, 39
NL-2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien **Sanofi Pasteur MSD** **Tél/Tel: +32.2.726.95.84**	**Luxembourg/Luxemburg** Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	**Nederland**Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB Tlf: +45 23 32 69 29	**Norge** Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 30 499198-0	**Österreich** Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	**Portugal** Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	**Suomi/Finland** Sanofi Pasteur MSD , Puh/Tel: +358 9 565 88 30
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	**Sverige** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	**United Kingdom** Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: : {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla: http://www.ema.europa.eu/.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Rokote tulee käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Sitä ei tarvitse laimentaa tai sekoittaa. Koko suositeltu rokoteannos tulee käyttää. Kaikki käyttämättömät tuotteet tai jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä. Perusteellinen ravistelu välittömästi ennen käyttöä on tarpeen rokotteen liuosmuodon säilyttämiseksi.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut.

B PAKKAUSSELOSTE
(ESITÄYTETTY RUISKU)

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Gardasilia
3. Miten Gardasilia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään

Gardasil on rokote. Gardasil-rokote on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Näihin sairauksiin kuuluvat syövän esivaiheeseen kuuluvat limakalvomuutokset naisen genitaalialueella (kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja emätin); syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutokset ja genitaalialueen kondyloomat miehillä ja naisilla; kohdunkaulan ja peräaukon syövät. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % kohdunkaulan syöpätapauksista, 75-80% peräaukon syöpätapauksista; 70 % HPV:n aiheuttamista ulkosynnytinten ja emättimen syövän esiasteista. HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomatapauksista.

Gardasil on tarkoitettu ehkäisemään näitä sairauksia. Rokotetta ei käytetä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitoon. Gardasil ei tehoa, jos henkilöllä on jo pysyvä infektio tai sairaus, jonka on aiheuttanut joku rokotteessa käytettävistä HPV-tyypeistä. Jos henkilö on infektoitunut yhdellä tai useammalla rokotteessa käytetyistä HPV-tyypeistä, Gardasil voi kuitenkin suojata rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan.

Gardasil ei voi aiheuttaa sairauksia, joita vastaan se antaa suojan.

Gardasil tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita ja kliinisissä tutkimuksissa näiden on osoitettu suojaavan 16–45-vuotiaita naisia ja 16–26-vuotiaita miehiä HPV 6, 11, 16 ja 18 -tyyppien aiheuttamilta sairauksilta. Rokote tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita myös 9–15-vuotiailla lapsilla ja varhaisnuorilla.

Gardasilia pitää käyttää mahdollisten virallisten ohjeiden mukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Gardasilia

Älä ota Gardasilia:
- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle/vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinä olet tai lapsesi on saanut allergisen reaktion Gardasil-annoksen jälkeen.

- jos sinä olet tai lapsesi on korkeassa kuumeessa. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aihetta rokotuksen siirtämiseen.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi on:
- verenvuotohäiriö (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia.
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä.

Pyörtymistä, johon voi joskus liittyä kaatumista, voi esiintyä (yleisimmin murrosikäisillä) minkä tahansa neulainjektion jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt edellisen injektion yhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Gardasil ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saajia 100-prosenttisesti.

Gardasil ei suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Gardasil ei suojaa muita kuin HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papa-kokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.

Mitä muuta sinun tai lapsesi tulisi tietää Gardasilista

Rokotteen antaman suojan kestoa ei tällä hetkellä tiedetä. Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia on meneillään, näillä tutkimuksilla määritetään tarvitaanko tehosterokotusta.

Muut lääkkeet tai rokotteet ja Gardasil
Gardasilia voidaan antaa hepatiitti-B-rokotteen tai yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti]hinkuyskä- ja/tai [inaktivoidun] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen.

Gardasililla ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos:
- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat (esimerkiksi ehkäisytabletit) tai muut ehkäisymenetelmät eivät vähentäneet Gardasilin antamaa suojaa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt, tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Gardasilia voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta ajamiseen ja koneiden käyttöön ei ole tehty.

3. Miten Gardasilia annetaan

Lääkäri antaa Gardasilin pistoksena. Gardasil on tarkoitettu yli 9-vuotiaille nuorille ja aikuisille.

9-13 –vuotiaat nuoret
Gardasil annostellaan kahden annoksen rokotesarjana:
- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Jos toinen annos annetaan alle kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, tulee aina antaa myös kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Gardasil voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana:
- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

Yli 14–vuotiaat nuoret ja aikuiset
Gardasil annostellaan kolmen annoksen rokotesarjana:
- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas rokoteannos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

On suositeltavaa, että henkilöiden joiden ensimmäinen annos on ollut Gardasilia, rokotusohjelman muidenkin annosten tulisi olla Gardasilia.

Gardasil annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten käsivarren yläosaan tai reiteen).

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohdat ottaa Gardasil-annoksen:

Jos sinulta jää väliin ohjelman mukainen pistos, lääkärisi päättää, milloin saat puuttuvan annoksen. On tärkeää seurata lääkärin tai hoitajan ohjeita, jotka koskevat seuraavien annosten saamista. Käänny lääkärisi/hoitajasi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin vastaanotolle. Jos ensimmäinen saamasi annos on ollut Gardasilia, tulee rokotusohjelman muidenkin annosten olla Gardasilia eikä mitään muuta HPV-rokotetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet ja lääkkeet, myös Gardasil voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Gardasilin käytön jälkeen:

Hyvin yleisiä (>1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset mm. kipu, turvotus ja punoitus. Myös päänsärkyä on esiintynyt.

Yleisiä (>1/100 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset: *mustelmat*, kutina, kova kipu. Myös kuumetta ja pahoinvointia on esiintynyt.

Harvinaisia (< 1/1 000 potilaasta): ihottuma (urtikaria).

Hyvin harvoin (<1/10 000 potilaasta) on raportoitu hengitysvaikeuksista (bronkospasmi).

Kun Gardasilia annettiin samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoidun] poliotehosterokotteen (dTaP-IPV) kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin päänsärkyä ja pistoskohdan turvotusta.

Myynnissä olon aikana raportoituja haittavaikutuksia ovat mm.:

Pyörtymisistä, joihin on joskus liittynyt vapinaa tai jäykkyyttä, on raportoitu. Vaikka pyörtymiset ovat melko harvinaisia, potilaita pitäisi tarkkailla 15 minuutin ajan HPV-rokotteen antamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita, joihin on mahdollisesti liittynyt hengitysvaikeuksia, hengityksen vinguntaa (bronkospasmi), ihottumaa ja nokkosihottumaa on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia.

Kuten muidenkin rokotteiden osalta, yleisestä käytöstä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat mm. rauhasten turvotus (kaulassa, kainalossa, nivusissa) , lihasheikkous, epänormaalit tuntemukset, pistely käsivarsissa, jaloissa ja ylävartalolla, tai sekavuus (Guillain–Barrén oireyhtymä, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti); huimaus, oksentelu, nivelkipu, lihaskipu, epätavallinen väsymys, heikkous, vilunväristykset, yleinen sairauden tunne ja verenvuotojen tai mustelmien esiintyminen normaalia helpommin ja ihoinfektiot injektiokohdassa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteeseen V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gardasilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Älä käytä rokotetta ruiskun etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).
Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gardasil sisältää
Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua ei-tarttuvaa proteiinia ihmisen papilloomavirustyypeissä (6, 11, 16 ja 18).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 6 L1-proteiinia[2,3] 20 mikrogrammaa

Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 11 L1-proteiinia[2,3]	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 16 L1-proteiinia[2,3]	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus[1] tyypin 18 L1-proteiinia[2,3]	20 mikrogrammaa

[1] Ihmisen papilloomavirus = HPV.
[2] L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa **(***Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895) rekombinantti-DNA-tekniikalla.
[3] adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (225 mikrogrammaa Al).

Rokotesuspension sisältämät muut aineet:

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko
Yksi Gardasil-injektio sisältää suspensiota 0,5 ml.

Ennen ravistelua Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasilia on saatavana 1, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija
Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

Valmistaja
Merck Sharp and Dohme
B.V., Waarderweg, 39
NL-2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien **Sanofi Pasteur MSD** **Tél/Tel: +32.2.726.95.84**	**Luxembourg/Luxemburg** Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	**Nederland** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB Tlf: +45 23 32 69 29	**Norge** Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.67.50.50.20

Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49 30 499198-0	**Österreich** Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	**Portugal** Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ελλάδα BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	**Suomi/Finland** Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358 9 565 8830
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	**Sverige** Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	**United Kingdom** Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1 628 785 291
Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11	

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla: http://www.ema.europa.eu/.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

- Gardasil on saatavilla esitäytetyssä ruiskussa valmiina käytettäväksi lihaksensisäiseen (i.m.) injektioon, mieluiten olkavarren hartialihaksen alueelle.
- Jos pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula i.m.-antoa varten.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen antamista tarkistettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten varalta. Hävitä tuote, jos siinä on vierashiukkasia tai jos sen väri on muuttunut. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ravista hyvin ennen käyttöä. Kiinnitä neula kääntämällä sitä myötäpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna koko annos standardiprotokollan mukaisesti.