

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil 9, injektioneste, suspensio.

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Ihmisen 9-valenttinen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu).

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 6 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	30 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 11 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 16 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	60 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 18 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 31 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 33 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 45 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 52 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 58 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa

<sup>1</sup> Ihmisen papilloomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

<sup>3</sup> Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttiin (0,5 milligrammaa alumiinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Kirkas neste, jossa on valkoista sakkaa.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Gardasil 9 on rokote, joka on tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien ehkäisemään seuraavia HPV-sairauksia:

- premaligneja limakalvomuutoksia (leesioita) sekä syöpiä, jotka koskevat kohdunkaulan, vulvan, vaginan ja peräaukon aluetta ja joita aiheuttavat ihmisen papilloomavirus (HPV) -tyypit
- ulkoisten sukuelinten kondyloomia (visvasyyliä, *Condyloma acuminatum*), joita aiheuttavat tietyt HPV-tyypit.

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

Gardasil 9:ää pitää käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

*Yksilöt, jotka ovat 9-14 vuotiaita ensimmäisen rokotuksen aikaan*

Gardasil 9:ää voidaan antaa kahden annoksen rokotesarjana (ks. kohta 5.1). Toinen annos tulee antaa 5-13 kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Jos toinen rokoteannos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisestä annoksesta, kolmas annos tulee aina antaa.

Gardasil 9:ää voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana (0, 2 ja 6 kuukautta). Toinen annos on annettava aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

*Yksilöt, jotka ovat 15-vuotiaita tai vanhempia ensimmäisen rokotuksen aikaan*

Gardasil 9:ää tulee annostella kolmen annoksen rokotesarjana (0, 2 ja 6 kuukautta).

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

Gardasil 9:n käyttö tulee olla virallisten suositusten mukainen.

On suositeltavaa, että henkilöt, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasil 9:ää, käyvät läpi koko rokotusohjelman Gardasil 9:llä (ks. kohta 4.4).

Tehosterokotuksen tarvetta ei ole osoitettu.

Tutkimuksia HPV-rokotteiden yhteiskäytöstä (vaihdeavuudesta) ei ole suoritettu Gardasil 9:llä.

Henkilöt, jotka on aikaisemmin rokotettu 3 annoksen nelivalenttisella HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 sarjalla (Gardasil tai Silgard), johon myöhemmin viitataan qHPV-rokotteella, voivat saada 3 annosta Gardasil 9:ää (katso kohta 5.1).

*Pediatriset potilaat (lapset alle 9 vuotta)*

Gardasil 9:n turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1)

*Naiset (yli 27-vuotiaat)*

Gardasil 9:n turvallisuutta ja vaikuttavuutta yli 27-vuotiaisiin naisiin ei ole tutkittu (katso kohta 5.1).

### Antotapa

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

Gardasil 9:ää ei saa pistää suoneen, ihonalaisesti tai ihonsisäisesti. Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Lisää rokotteen käsittelyohjeista ennen käyttöönottoa kohdassa 6.6.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1.

Ensimmäisestä Gardasil 9 tai Gardasil/Silgard-annoksesta yliherkkyysoireita saaneille henkilöille ei

saa enää antaa jatkossa Gardasil 9-rokotetta.

#### 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 ja valvonta 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 reaktionä neulainjektioon synkopeeta (pyörtymistä), johon voi joskus liittyä kaatumista. Tähän voi yhdistyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesioita ja tooniskloonisia 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.

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

Kuten mitkään muutkaan rokotteet, ei Gardasil 9:kään välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Rokote suojaa ainoastaan rokotteen ehkäisemien HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan (katso kohta 5.1). Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

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

Gardasil 9 ei ehkäise rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia limakalvomuutoksia henkilöillä, jotka ovat rokotuksen aikaan olleet infektoituneita kyseisellä HPV-tyypillä (ks. kohta 5.1).

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas, eikä Gardasil 9 anna suojaa kaikkia HPV-tyyppejä tai rokotushetkellä puhjenneita HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan rutiiniseulonta on edelleen erittäin tärkeää. Paikallisia seulontaa koskevia suosituksia pitää noudattaa.

Tietoa ei ole saatavilla Gardasil 9:n käytöstä yksilöihin, joiden immuunivaste on heikentynyt. qHPV-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. Tämä voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geneettisestä viasta, HIV-infektiosta 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).

Gardasil 9:n vaihdettavuudesta muihin bi- tai kvadrivalentteihin HPV-rokotteisiin ei ole saatavilla

turvallisuus-, immunogeenisuus- eikä tehokkuustietoja.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Turvallisuutta ja immunogeenisuutta ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa henkilöillä, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kolmen kuukauden aikana ennen rokotusta.

##### Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasil 9 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. Tämä perustuu kliiniseen tutkimukseen, jossa dTap-IPV-yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil 9-annoksen kanssa (ks. kohta 4.8).

##### Hormonaalisen ehkäisyn käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasil 9:ää saaneista 16–26-vuotiaista naisista 60,2 % käytti hormonaalista ehkäisyä rokotusjakson aikana. Hormonaalisen ehkäisyn käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasil 9:n immuunivasteeseen.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Suuri määrä raskaina olevilta naisilta saaduista tiedoista (yli 1000 raskaustapausta) ei viittaa Gardasil 9:n epämuodostumia aiheuttavaan tai sikiö- tai neonataalitoksisuuteen (kohta 5.1).

Eläinkokeet eivät viittaa lisääntymiseen liittyvään toksisuuteen (katso kohta 5.3).

Näitä tietoja ei kuitenkaan pidetä riittävinä suosittelemaan Gardasil 9:n käyttöä raskauden aikana. Rokotusta pitää lykätä raskauden päättymisen jälkeiseen aikaan (katso kohta 5.1).

##### Imetys

Gardasil 9:ää voidaan käyttää imetyksen aikana.

Yhteensä 92 äitiä imetti Gardasil 9:n kliinisten tutkimusten rokotusjakson aikana. Tutkimuksissa rokotteen immunogeenisuus oli verrannollinen imettävien äitien ja rokottamishetkellä imettämättömien äitien välillä. Lisäksi imettävien äitien hättävien vaikutusten profiili oli verrannollinen yleiseen turvallisuusryhmään kuuluvien äitien kanssa. Mistään vakavista, rokotuksiin liittyvistä, imettävien lasten saamista hättävistä vaikutuksista rokotusjakson aikana ei raportoitu.

##### Hedelmällisyys

Tietoja Gardasil 9:n vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeet eivät osoita haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyttä koskien (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Gardasil 9:llä ei ole mitään tai mitätön vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Kuitenkin jotkut kohdassa 4.8 ”Hättävien vaikutukset” mainitut vaikutukset saattavat tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### A. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittaville annettiin Gardasil 9:ää tutkimuksen alkamispäivänä ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Turvallisuus tutkittiin käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil 9-pistoksen jälkeen. Yhteensä 15 776 tutkittavaa (10 495 henkilöä, jotka olivat iältään 16–26-vuotiaita ja 5 281 nuorta, jotka olivat iältään 9-15-vuotta tutkimuksen alkamishetkellä) sai Gardasil 9-lääkettä. Muutama tutkimukseen osallistunut (0,1 %) keskeytti haittavaikutusten takia.

Yleisimmät Gardasil 9:n haittavaikutukset olivat antopaikassa todettavat haitat (84,8 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa rokotuskäynnistä) ja päänsärky (13,2 %:lla rokotetuista 15 päivän aikana minkä tahansa rokotuskerran jälkeen). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

### B. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

#### Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutukset, joiden arvioidaan ainakin mahdollisesti liittyvän rokotukseen, on lueteltu esiintyvyyden mukaan.

Esiintymistiheydet ovat seuraavat:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Taulukko 1: Gardasil 9:n annostelun jälkeiset haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli vähintään 1,0 % kliinisissä tutkimuksissa

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Antopaikassa: kipu, turvotus, eryteema
	Yleinen	Kuume, väsymys, Antopaikassa: kutina, mustelmat

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 1 053 tervettä 11–15-vuotiasta nuorta, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan reaktioita (turvotusta, eryteemaa), päänsärkyä ja kuumetta ensimmäisen Gardasil 9-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 (katso kohta 4.5).

#### Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset

Seuraavat haittavaikutukset on raportoitu spontaanisti qHPV:n hyväksynnän jälkeisessä käytössä ja ne voidaan havaita myös Gardasil 9:n myyntiin tulon jälkeisessä käytössä. qHPV:n myyntiin tulon jälkeinen turvallisuuskokemus liittyy olennaisesti Gardasil 9:ään, koska rokotteet sisältävät neljää saman HPV-tyypin L1-proteiinia.

Koska nämä haittatapahtumat on ilmoitettu vapaaehtoisesti kooltaan epämääräisestä populaatiosta, ei ole mahdollista arvioida luotettavasti niiden yleisyyttä tai syy-seuraussuhdetta kaikissa tapauksissa rokotteelle altistumiselle.

Infektiot: Injektiokohdan selluliitti.

Veri ja imukudos: Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä: Yliherkkyyksireaktioita, kuten anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita, keuhkoputkikouristus ja nokkosihottuma.

Hermosto: Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti, Guillain–Barrén oireyhtymä, pyörtyminen, johon voi joskus liittyä toonis-kloonisia liikkeitä.

Ruoansulatusjärjestelmä: Oksentelu.

Luusto, lihakset ja sidekudos: nivelsärky, myalgia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Astenia, vilunväristykset, sairauden tunne.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteeseen V](#) merkityn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostukseen liittyviä tapauksia ei ole raportoitu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rokotteet, papillomavirusrokotteet, ATC-koodi: J07BM03

#### Vaikutusmekanismi

Gardasil 9 on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti 9-valenttinen rokote. Se on valmistettu qHPV-rokote Gardasilissa tai Silgardissa olevista samoista korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 pääkapsidiproteiinin L1 viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP) ja viidestä muusta HPV-tyypistä (31, 33, 45, 52, 58). Se käyttää samaa amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttia kuin qHPV-rokote. VLP:t eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. L1 VLP -rokotteiden tehon on ajateltu välittyvän humoraalisen immuunivasteen kautta.

Epidemiologisiin tutkimuksiin perustuen Gardasil 9:n odotetaan suojaavan HPV-tyyppijä vastaan, jotka aiheuttavat noin: 90% kohdunkaulan syövistä, yli 95% *in situ* -adenokarsinoomista (AIS), 75-85% vaikeista kohdunkaulan syövän esiasteista (CIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), 85-90 % HPV:n aiheuttamista ulkosynnyntinten syövistä, 90-95 % HPV:n aiheuttamista vaikeista ulkosynnyntinten syövän esiasteista (VIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), 80-85% HPV:n aiheuttamista emättimen syövistä, 75-85 % HPV:n aiheuttamista vaikeista emättimen syövän esiasteista (VaIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), 90-95% HPV:n aiheuttamista peräaukon syövistä, 85-90% HPV:n aiheuttamista vaikeista peräaukon syövän esiasteista (AIN2/3, intraepiteliaalinen neoplasia), ja 90% genitaalialueen kondyloomista.

Gardasil 9:n käyttöaihe perustuu:

- yhdenvertaiseen immunogeenisuuteen Gardasil 9:n ja qHPV-rokotteen välillä HPV-tyyppijä 6, 11, 16 ja 18 vastaan 9–15-vuotiailla tytöillä, 16–26-vuotiailla naisilla ja miehillä; näin ollen Gardasil 9:n tehon HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa kroonista infektiota ja sairautta vastaan voi päätellä olevan verrannollinen qHPV-rokotteen tehoon.

- rokotteen tehosta saatuun näyttöön HPV-tyyppien 31, 33, 45, 52 ja 58 aiheuttamia kroonisia infektoita ja sairauksia vastaan 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla, ja
- yhdenvertaisesta immunogeenisuudesta saatuun näyttöön Gardasil 9:n HPV-tyyppejä vastaan 9–15-vuotiailla pojilla ja tytöillä sekä 16–26-vuotiailla miehillä verrattuna 16–26-vuotiaisiin tyttöihin ja naisiin.

#### qHPV-rokotteen kliiniset tutkimukset

##### **Teho 16–26-vuotiailla naisilla ja miehillä**

Tehoa arvioitiin kuudessa lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana 28 413 henkilöä (20 541 tyttöä ja naista iältään 16–26-vuotta, 4 055 poikaa ja miestä iältään 16–26-vuotta, 3 817 naista iältään 24–45-vuotta). qHPV-rokote tehoi HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamien CIN-, (kaikki asteet mukaan lukien CIN 2/3); AIS-; genitaalialueen kondylooma -; VIN 2/3-; ja VaIN 2/3-tapausten vähenemiseen niillä tytöillä ja naisilla, jotka olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia lähtötilanteessa (Taulukko 2). qHPV-rokote tehoi HPV-tyyppien 6 ja 11 aiheuttamien genitaalialueen kondyloomatapausten vähenemiseen pojilla ja miehillä, jotka olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia lähtötilanteessa. Tehoa peniiliä/perineaalista/perianaalista intraepitelialista neoplasiaa (PIN, asteet 1/2/3) tai peniiliä/perineaalista/perianaalista syöpää vastaan ei osoitettu, koska tapausten määrä oli liian rajattu, jotta se olisi saavuttanut tilastollista merkitystä (Taulukko 2). qHPV-rokote tehoi HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamien peräaukon syövän esiasteiden 2 ja 3 (AIN, intraepiteliaalinen neoplasia) tapausten vähenemiseen pojilla ja miehillä, jotka olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia lähtötilanteessa (Taulukko 2).



Taulukko 2: Analyysi qHPV-rokotteen tehosta rokotteen HPV-tyyppijä vastaan PPE\*- tutkimusryhmässä

Sairauden päätapahtumat	qHPV		Plasebokontrolli		% Tehokkuus (95% CI)
	N	Tapausten määrä	N	Tapausten määrä	
<b>16-26-vuotiaat tytöt ja naiset<sup>†</sup></b>					
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS**	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
HPV 6/ 11/16/18:n aiheuttama CIN (CIN 1, CIN 2/3) tai AIS	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
HPV 6/11/16/18:n aiheuttama VIN 2/3	7772	0	7744	10	100.0 (67.2, 100.0)
HPV 6/11/16/18:n aiheuttama VaIN 2/3	7772	0	7744	9	100.0 (55.4, 100.0)
HPV 6/11/16/18:n aiheuttama genitaalialueen kondylooma	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
<b>16-26-vuotiaat pojat ja miehet</b>					
Ulkoiset HPV 6/11/16/18:n aiheuttamat genitaalialueen leesiot***	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
HPV 6/11/16/18:n aiheuttama genitaalialueen kondylooma***	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
HPV 6/11/16/18:n aiheuttama PIN 1/2/3***	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)
HPV 6/11/16/18:n aiheuttama AIN 2/3****	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)

\*PPE-ryhmään kuuluvat saivat kaikki 3 rokotetta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta. Heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota rokotetyypin HP-viruksilla (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) (Tyypit 6, 11, 16 ja 18) ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

<sup>†</sup>Analyysit yhdistetyistä tutkimuksista suunniteltiin tulevaisuutta koskien ja niissä käytettiin samantapaisten tutkimusten sisäänpääsykriteerejä.

N= Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 7. kuukauden jälkeen.

CI=Luottamusväli.

\*\*Potilaita seurattiin jopa 4 vuoden ajan (mediaani 3,6 vuotta)

\*\*\*Mediaaniseuranta-aika 2,4 vuotta

\*\*\*\*Mediaaniseuranta-aika oli 2,15 vuotta

### Teho 24-45-vuotiailla naisilla

qHPV-rokotteen tehoa 24–45-vuotiailla naisilla arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019, FUTURE III), jossa oli mukana 3 817 naista.

PPE-tutkimusryhmässä qHPV-rokotteen teho HPV-tyyppien 6-, 11-, 16- tai 18 aiheuttamaa kroonisen infektion, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutosten (leesiot), CIN-asteiden (kaikki asteet), AIS:n ja kohdunkaulan syövän yhteistapausta vastaan oli 88,7% (95% CI: 78.1, 94.8). qHPV-rokotteen teho HPV-tyyppien 16- tai 18 aiheuttamaa kroonisen infektion, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutosten (leesiot), CIN-asteiden (kaikki asteet), AIS:n ja kohdunkaulan syövän yhteistapausta vastaan oli 84,7% (95% CI: 67.5, 93.7).

### Pitkän aikavälin tehokkuustutkimukset

Tutkittavista koostuvan alaryhmän turvallisuutta, immunogeenisuutta ja suojausta HPV-tyyppien 6/11/16/18 aiheuttamia sairauksia vastaan seurataan parhaillaan 10-14 vuoden ajan qHPV-rokotuksen jälkeen.

Vasta-ainevastetta (kolmannen annoksen jälkeen) on seurattu 10 vuoden ajan niillä nuorilla, jotka olivat 9-15-vuotiaita rokotettaessa; 9 vuoden ajan niillä naisilla, jotka olivat 16-23-vuotiaita rokotettaessa sekä 6 vuoden ajan niillä miehillä, jotka olivat 16-26-vuotiaita rokotettaessa ja 8 vuoden ajan niillä naisilla, jotka olivat 24-45-vuotiaita rokotettaessa.

Pitkän aikavälin jatkorekisteritutkimuksessa 16–23-vuotiailla naisilla, jotka rokotettiin qHPV -rokotteella perustutkimuksessa (n=1984), 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.

Pitkän aikavälin kliinisissä jatkotutkimuksissa suoja on havaittu kolmannen annoksen jälkeen PPE-ryhmässä. PPE-ryhmään kuului yksilöitä:

- jotka saivat kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimuksen alkamisesta, ei merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta,
- olivat seronegatiivisia asiaankuuluvien HPV-tyyppien suhteen (tyyppi 6, 11, 16 ja 18) ennen ensimmäistä annosta, niiden yksilöiden joukossa, jotka olivat perustutkimuksen alkaessa 16-vuotiaita tai tätä vanhempia, olivat PCR-negatiivisia asiaankuuluvan (asiaankuuluvien) HPV-tyypin (-tyyppien) suhteen ennen ensimmäistä annosta ja kuukauden ajan kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

Näissä kliinisissä jatkotutkimuksissa ei havaittu yhtään korkean tason intraepiteliaalinen neoplasia -tapausta tai genitaalialueiden kondylooma –tautitapausta henkilöillä, jotka rokotettiin qHPV-rokotteella perustutkimuksessa:

- 10,7 vuoden aikana tytöillä (n=369) ja 10,6 vuoden aikana pojilla (n=326), 9-15-vuotiaita rokotuksen aikaan (vastaavasti 10,0 vuoden ja 9,9 vuoden mediaaniseuranta);
- 9,6 vuoden aikana miehillä (n=918), 16-26-vuotiaita rokotuksen aikaan (8,5 vuoden mediaaniseuranta); ja
- 8,4 vuoden aikana naisilla (n=684), 24-45-vuotiaita rokotuksen aikaan (7,2 vuoden mediaaniseuranta).

### **Teho HIV-infektion saaneilla henkilöillä**

qHPV-rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittävä tutkimus suoritettiin 126 HIV-infektion saaneella 7–12-vuotiaalla henkilöillä, joiden CD4-arvo lähtötilanteessa  $\geq 15$  ja vähintään 3 kuukautta korkeasti aktiivista antiretrovirusterapiaa (HAART) saaneella tutkittavalla, joiden CD4-arvo oli  $< 25$  (joista 96 sai qHPV-rokotetta). Yli 96 prosentilla tutkimushenkilöistä ilmeni serokonversio kaikille neljälle antigenille. 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.

### Gardasil 9:n kliiniset tutkimukset

Gardasil 9:n tehoa ja/tai immunogeenisuutta arvioitiin kahdeksassa kliinisessä tutkimuksessa. Gardasil 9:n tehoa arvioivat kliiniset tutkimukset lumelääkettä vastaan eivät olleet hyväksyttäviä, koska HPV-rokotetta suositellaan ja käytetään monissa maissa suojaamaan HPV-infektiota ja -sairautta vastaan.

Näin ollen keskeinen kliininen tutkimus (tutkimussuunnitelma 001) arvioi Gardasil 9:n tehoa käyttämällä qHPV -rokotetta vertailuvalmisteena.

Tehoa HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan arvioitiin ensi sijassa käyttämällä ekstrapolointistrategiaa, joka osoitti verrannollisen immunogeenisuuden (mitattuna Gardasil 9:n geometrisilla keskiarvoilla [GMT]) verrattuna qHPV-rokotteeseen (tutkimussuunnitelma 001, GDS01C/tutkimussuunnitelma 009 ja GDS07C/tutkimussuunnitelma 020).

Keskeisessä tutkimussuunnitelmassa 001 Gardasil 9:n tehoa HPV-tyyppejä 31, 33, 45, 52 ja 58

vastaan arvioitiin verrattuna qHPV-rokotteeseen 16-26-vuotiailla naisilla (N=14 204: 7 099 sai Gardasil 9:ää; 7 105 sai qHPV-rokotetta).

Tutkimussuunnitelmassa 002 arvioitiin Gardasil 9:n immunogeenisuutta 9-15-vuotiailla pojilla ja tytöillä sekä 16-26-vuotiailla naisilla (N=3 066: 1 932 tyttöä; 666 poikaa; ja 468 naista sai Gardasil 9:ää).

Tutkimussuunnitelmassa 003 arvioitiin Gardasil 9:n immunogeenisuutta 16-26-vuotiailla miehillä sekä 16-26-vuotiailla naisilla (1 103 heteroseksuaalia miestä [HM]; 313 MSM-ryhmän miestä (Men Who Have Sex with Men); ja 1 099 naista, jotka saivat Gardasil 9:ää).

Tutkimussuunnitelmissa 005 ja 007 arvioitiin Gardasil 9:ää käytettynä samanaikaisesti rutiininomaisesti suositeltujen rokotteiden kanssa 11-15-vuotiailla tytöillä ja pojilla (N=2 295).

Tutkimussuunnitelmassa 006 arvioitiin Gardasil 9:n käyttöä 12-26-vuotiailla tytöillä ja naisilla, jotka olivat aikaisemmin saaneet qHPV-rokotteen (N=921; 615 sai Gardasil 9:ää ja 306 lumelääkettä).

GDS01C/tutkimussuunnitelmassa 009 arvioitiin Gardasil 9:n immunogeenisuutta 9-15-vuotiailla tytöillä (N=600; 300 sai Gardasil 9:ää ja 300 sai qHPV-rokotetta).

GDS07C/tutkimussuunnitelmassa 020 arvioitiin Gardasil 9:n immunogeenisuutta 16-26-vuotiailla miehillä (N=500; 249 sai Gardasil 9:ää ja 251 sai qHPV-rokotetta).

Tutkimussuunnitelmassa 010 arvioitiin Gardasil 9:n immunogeenisuutta kahdella annoksella 9-14-vuotiailla tytöillä ja pojilla, ja kolmella annoksella 9-14-vuotiailla tytöillä sekä 16-26-vuotiailla naisilla (N=1 518; 753 tyttöä; 451 poikaa ja 314 naista).

### **Tutkimukset, jotka tukevat Gardasil 9:n tehoa HPV-tyyppejä 6, 11, 16 tai 18 vastaan**

Gardasil 9:n vertaaminen qHPV:n rokotteen HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 suoritettiin tutkimusryhmässä, jossa oli mukana 16-26-vuotiaita naisia tutkimussuunnitelmasta 001, 9-15-vuotiaita tyttöjä GDS01C/tutkimussuunnitelmasta 009 ja 16-26-vuotiaita miehiä GDS07C/tutkimussuunnitelmasta 020.

Tilastollinen yhdenvertaisuusanalyysi suoritettiin 7. kuukaudella ja siinä verrattiin (cLIA) anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16- ja anti-HPV 18- geometrisia keskiarvoja (GMT) Gardasil 9:ää ja Gardasilia saavien henkilöiden välillä. Immuunivasteet, mitattuna GMT:llä, eivät olleet huonommat Gardasil 9:llä verrattuna immuunivasteisiin Gardasililla (Taulukko 3). Kliinisissä tutkimuksissa 98,2%-100% niistä, jotka saivat Gardasil 9:ää tulivat seroposiitiviksi vasta-aineille kaikkia 9 rokotetyyppejä vastaan 7. kuukauteen mennessä kaikissa testatuissa ryhmissä.

Taulukko 3: Immuunivasteiden vertailu (cLIA-menetelmään perustuen) Gardasil 9- ja qHPV-rokotteen välillä HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18 PPI\*-tutkimusryhmässä 9-15-vuotiaat tytöt ja 16-26-vuotiaat naiset ja miehet

TUTKIMUSRYHMÄ	Gardasil 9		qHPV-rokote		Gardasil 9-/qHPV-rokote	
	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /mL	N (n)	GMT (95 % CI) mMU <sup>§</sup> /mL	GMT suhde	(95 % CI) <sup>#</sup>
<b>Anti-HPV 6</b>						
9-15-vuotiaat tytöt	300 (273)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
16-26-vuotiaat naiset	6792 (3993)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) <sup>¶</sup>
16-26-vuotiaat miehet	249 (228)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 11</b>						
9-15-vuotiaat tytöt	300 (273)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
16-26-vuotiaat naiset	6792 (3995)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) <sup>¶</sup>
16-26-vuotiaat miehet	249 (228)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 16</b>						
9-15-vuotiaat tytöt	300 (276)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) <sup>¶</sup>
16-26-vuotiaat naiset	6792 (4032)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) <sup>¶</sup>
16-26-vuotiaat miehet	249 (234)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) <sup>¶</sup>
<b>Anti-HPV 18</b>						
9-15-vuotiaat tytöt	300 (276)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) <sup>¶</sup>
16-26-vuotiaat naiset	6792 (4539)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) <sup>¶</sup>
16-26-vuotiaat miehet	249 (234)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) <sup>¶</sup>

\*PPI-ryhmään kuuluvat saivat kaikki 3 rokotetta ennalta määrätyn aikavälein. Heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, he täyttivät ennalta määrätty kriteerit 6. ja 7. kuukauden käyntikerran välillä, he olivat seronegatiivisia rokotetyypin HP-viruksille (Tyypit 6, 11, 16 ja 18) ennen ensimmäistä annosta. Näistä 16-26-vuotiaat naiset olivat PCR-negatiivisia kyseisille HPV-tyypeille kuukauden aikana ennen ensimmäistä annosta - kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

<sup>§</sup>mMU=milli-Merck-yksikköä.

<sup>¶</sup>p-arvo <0.001.

<sup>#</sup>Yhdenveroisuuden osoittaminen vaati, että alempi osuus 95%:n CI:tä GMT-suhteesta on suurempi kuin 0,67. CI=Luottamusväli.

GMT=Geometriset keskiarvot.

cLIA= Kompetitiivinen Luminex-pohjainen immunogeenisuuden arviointi.

N= Rokoteryhmään satunnaistettu henkilöiden määrä, joka sai vähintään yhden injektion.

n= Analyysiin osallistuvien henkilöiden määrä.

## Tutkimukset, jotka tukevat Gardasil 9:n tehoa HPV-tyyppjä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan

Gardasil 9:n tehoa 16-26-vuotiailla naisilla arvioitiin aktiivisessa, vertailuvalmistekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001), jossa oli mukana 14 204 naista (Gardasil 9 = 7 099; qHPV-rokote = 7 105). Tutkittavia seurattiin korkeintaan 67 kuukauden ajan kolmannen annoksen jälkeen (keskimäärin 43 kuukauden ajan kolmannen annoksen jälkeen).

Gardasil 9 oli tehokas ehkäisemään HPV-tyypeistä 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvaa kroonista infektiota ja sairautta (Taulukko 4). Gardasil 9 vähensi myös HPV-tyypeistä 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvia Papa-koe-poikkeavuuksia, kohdunkaulan ja ulkoisen genitaalialueen toimenpiteitä (kuten biopsioita) ja kohdunkaulan ratkaisevia hoitomenetelmiä (Taulukko 4).

Taulukko 4: Analyysi Gardasil 9:n tehosta HPV-tyyppjä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan PPE<sup>‡</sup>-tutkimusryhmässä 16–26-vuotiaat naiset

Sairauden päätetapahtuma	Gardasil 9 N=7099		qHPV-rokote N=7105		%Tehokkuus** (95 % CI)
	n	Tapausten määrä*	n	Tapausten määrä*	
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama CIN 2/3, AIS, kohdunkaulan syöpä, VIN 2/3, VaIN 2/3, ulkosynnyntisyöpä ja emätinsyöpä <sup>α</sup>	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS <sup>α</sup>	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama CIN2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama CIN3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
HPV 31/33/ 45/52/58:n aiheuttama VIN 2/3, VaIN 2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama krooninen infektio ≥6 kuukautta <sup>§</sup>	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama krooninen infektio ≥12 kuukautta <sup>¶</sup>	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttama ASC-US HR-HPV positiivinen tai huonompi Papa <sup>#</sup> -poikkeavuus	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31/33/45/52/58:n aiheuttamat kohdunkaulan ratkaisevat hoitomenetelmät <sup>†</sup>	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

<sup>‡</sup>PPE-ryhmään kuuluvat saivat kaikki 3 rokotetta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta. Heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) rokotetyypin HP-virusilla (Tyyppit 31, 33, 45, 52 ja 58) ennen ensimmäistä annosta ja he olivat yhä PCR-negatiivisia kyseiselle HP-virustyyppille kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

N= Rokoteryhmään satunnaistettujen, vähintään yhden injektion saaneiden henkilöiden määrä.

n= Analyysiin osallistuvien henkilöiden määrä.

<sup>§</sup>Krooninen infektio, joka on havaittu näytteistä kahdella tai useammalla peräkkäisellä käynnillä, joiden välissä on 6 kuukautta (±1 kuukauden käynti-ikkuna).

<sup>¶</sup>Krooninen infektio, joka on havaittu näytteistä kolmella tai useammalla peräkkäisellä käynnillä 6 kuukauden (±1 kuukauden käynti-ikkuna) välein.

<sup>#</sup>Papa-testi.

CI=Luottamusväli.

ASC-US=Epätyypilliset okasolut, joilla on epävarma merkitys.

HR=Korkea riski.

\* Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 7. kuukauden jälkeen.

\*\* Tutkittavia seurattiin korkeintaan 67 kuukautta 3. annoksen jälkeen (mediaani 43 kuukautta 3. annoksen jälkeen).

<sup>α</sup> ei kohdunkaulasyöpä-, VIN2/3-, ulkosynnytin- tai emätinsyöpätapauksia diagnosoitu PPE-tutkimusryhmässä.

<sup>†</sup> LEEP-menetelmä (Loop Electrosurgical Excision Procedure, sähkösilukkahoito) tai konisaatio (kohdun kaulankanavan suun höyläys).

## **Lisäanalyysi Gardasil 9:n tehosta HPV-tyyppistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan**

Koska Gardasil 9:n tehoa lumelääkettä vastaan ei pystytty arvioimaan, seuraavat selittävät analyysit suoritettiin.

### **Gardasil 9:n tehon arviointi HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvia kohdunkaulan vakavia sairauksia vastaan PPE-tutkimusryhmässä**

Gardasil 9:n teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvaa CIN 2:ta ja vakavampia sairauksia vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 94,4 % (95% CI 78.8 ; 99.0), 2/5 952 vs. 36/5 947 tapausta. Gardasil 9:n teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvaa CIN 3:ta vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 100% (95% CI 46.3 ; 100.0), 0/5 952 vs. 8/5 947 tapausta.

### **Gardasil 9:n vaikutus HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvaan kohdunkaulan biopsiaan ja ratkaisevaan hoitoon PPE-tutkimusryhmässä**

Gardasil 9:n teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 johtuvaa kohdunkaulan biopsiaa vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 95,9% (95% CI 92.7 ; 97.9), 11/6016 vs. 262/6018 tapausta. Gardasil 9:n teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, ja 58 johtuvaa kohdunkaulan ratkaisevaa hoitoa vastaan (mukaan lukien LEEP-menettely tai konisaatio) verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 90,7% (95% CI 76.3 ; 97.0), 4/6016 vs. 43/6018 tapausta.

### **Immunogeenisuus**

Pienintä mahdollista anti-HPV-keskiarvoa, joka antaa suojaavan tehon, ei ole määritelty.

Kunkin rokotteen HPV-tyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyyppille ominaista immuunimitausmenetelmää, jossa käytettiin tyyppille ominaisia standardeja. Tällä menetelmällä mitattiin vasta-aineet neutralisoivaa epitooppia vastaan kullekin yksittäiselle HPV-tyypille. Jokaisen HPV-tyypin arviointiasteikko on erilainen; näin ollen vertailu eri tyyppien ja muiden menetelmien välillä ei ole asianmukaista.

### **Immuunivaste Gardasil 9:lle 7 kuukauden kuluttua**

Immunogeenisuus mitattiin (1) niiden henkilöiden prosentuaalisella osuudella, jotka olivat seropositiivisia vasta-aineille kyseisen rokotteen HPV-tyyppiä vastaan, ja (2) geometrisella keskiarvolla (GMT).

Gardasil 9 sai aikaan voimakkaan anti-HPV 6-, anti-HPV 11-, anti-HPV 16-, anti-HPV 18-, anti-HPV 31-, anti-HPV 33-, anti-HPV 45-, anti-HPV 52- ja anti-HPV 58 -vasta-ainevasteen mitattuna 7 kuukauden kuluttua, tutkimussuunnitelmissa 001, 002, 005, 007 ja GDS01C/tutkimussuunnitelmassa 009 (Taulukko 5). Kliinisissä tutkimuksissa 99,6% - 100% niistä, jotka saivat Gardasil 9:ää muuttuivat seropositiivisiksi kaikkien 9 rokotteen vasta-aineen suhteen 7. kuukauteen mennessä kaikissa testiryhmissä. GMT:t olivat korkeammat tytöillä ja pojilla kuin 16-26-vuotiailla naisilla, ja korkeammat pojilla kuin tytöillä ja naisilla.

Taulukko 5: Yhteenveto 7. kuukauden HPV-vasta-ainepitoisuuksista, perustuu cLIA:lla mitattuihin geometrisiin keskiarvoihin PPI\*-tutkimusryhmässä

Tutkimusryhmä	N	n	GMT (95% CI) mMU <sup>§</sup> /mL
<b>Anti-HPV 6</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2349	1744.6 (1684.7, 1806.7)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1055	2085.3 (1984.2, 2191.6)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4321	893.7 (873.5, 914.3)
<b>Anti-HPV 11</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2350	1289.7 (1244.3, 1336.8)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1055	1469.2 (1397.7, 1544.4)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4327	669.3 (653.6, 685.4)
<b>Anti-HPV 16</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2405	7159.9 (6919.7, 7408.5)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1076	8444.9 (8054.2, 8854.5)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4361	3159.0 (3088.6, 3231.1)
<b>Anti-HPV 18</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2420	2085.5 (2002.2, 2172.3)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1074	2620.4 (2474.3, 2775.2)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4884	809.9 (789.2, 831.1)
<b>Anti-HPV 31</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2397	1883.3 (1811.3, 1958.1)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1069	2173.5 (2057.0, 2296.6)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4806	664.8 (647.4, 682.6)
<b>Anti-HPV 33</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2418	960.6 (927.5, 994.9)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1076	1178.6 (1120.9, 1239.4)
16-26-vuotiaat naiset	7260	5056	419.2 (409.6, 429.1)
<b>Anti-HPV 45</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2430	728.7 (697.6, 761.2)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1079	841.7 (790.0, 896.7)
16-26-vuotiaat naiset	7260	5160	254.1 (247.0, 261.5)
<b>Anti-HPV 52</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2426	978.2 (942.8, 1015.0)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1077	1062.2 (1007.2, 1120.2)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4792	382.4 (373.0, 392.0)
<b>Anti-HPV 58</b>			
9-15-vuotiaat tytöt	2805	2397	1306.0 (1259.8, 1354.0)
9-15-vuotiaat pojat	1239	1072	1545.8 (1470.6, 1624.8)
16-26-vuotiaat naiset	7260	4818	489.2 (477.5, 501.2)

\*PPI-ryhmään kuuluvat saivat kaikki 3 rokotetta ennalta määrätyn aikavälein, heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, he täyttivät ennalta määrättyt kriteerit 6. ja 7. kuukauden käyntikerran välillä, he olivat seronegatiivisia rokotetyypin HP-viruksille (Tyypit 6, 11, 16 ja 18) ennen ensimmäistä annosta. Näistä 16-26-vuotiaat naiset olivat PCR-negatiivisia kyseisille HPV-tyypeille kuukauden aikana ennen ensimmäistä annosta - kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

§mMU=milli-Merck-yksikköä.

cLIA= Kompetitiivinen Luminex-pohjainen immunogeenisuuden arviointi.

CI=Luottamusväli.

GMT=Geometriset keskiarvot.

N= Rokoteryhmään satunnaistettu henkilöiden määrä, joka sai vähintään yhden injektion.

n= Analyysiin osallistuvien henkilöiden määrä.

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukaudella 9–15-vuotiailla tytöillä/pojilla olivat verrannollisia HPV-vasta-ainevasteisiin 16-26-vuotiailla naisilla Gardasil 9:ää koskevien immunogeenisuustutkimusten yhdistetyssä tietokannassa.

Gardasil 9:n teho 9–15-vuotiailla tytöillä/pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Tutkimussuunnitelmassa 003, HPV-vasta-aineen geometriset keskiarvot (GMT) kuukaudella 7 pojilla ja miehillä (16-26-vuotiaat, HM) olivat verrannollisia HPV-vasta-aineiden geometrisiin keskiarvoihin (GMT) 16-26-vuotiailla tytöillä ja naisilla HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan. Korkea immunogeenisuus 16-26-vuotiailla MSM-tutkimushenkilöillä havaittiin myös, tosin matalampi kuin heteroseksuaaleilla tutkimushenkilöillä, samoin kuin qHPV-rokotteen kohdalla.

Tutkimussuunnitelmassa 020/GDS07C, HPV-vasta-aineen geometriset keskiarvot (GMT) kuukaudella 7 pojilla ja miehillä (16-26-vuotiaat, HM) olivat verrannollisia HPV-vasta-aineiden geometrisiin keskiarvoihin (GMT) 16-26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM) joille annettiin qHPV-rokote HPV 6, 11, 16 ja 18 vastaan. Nämä tulokset tukevat Gardasil 9:n tehoa miesten tutkimusryhmässä.

Tutkimuksia ei ole tehty yli 26-vuotiailla naisilla. 27-45-vuotiailla naisilla Gardasil 9:n teho alkuperäisiin 4 tyyppiin on todennäköinen; tämä perustuu (1) qHPV-rokotteen korkeaan tehoon 16-45-vuotiailla naisilla ja (2) Gardasil 9:n ja qHPV-rokotteen verrannolliseen immunogeenisuuteen 9-26-vuotiailla tytöillä ja naisilla.

### **Gardasil 9:n immuunivasteen pysyvyys**

Gardasil 9:n immuunivasteen pysyvyyttä koko rokotussarjan jälkeen tutkitaan joillakin tutkimukseen otetuilla henkilöillä, joiden turvallisuutta, immunogeenisuutta ja vaikuttavuutta seurataan vähintään 10 vuoden ajan rokotuksen jälkeen.

9-15-vuotiailla pojilla ja tytöillä (tutkimussuunnitelma 002) vasta-aineen pisyvyyden on osoitettu olevan vähintään 3 vuotta. HPV-tyypistä riippuen 93%-99% tutkittavista oli seropositiivisia.

16-26-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 001) vasta-aineen pisyvyys on osoitettu olevan vähintään 3,5 vuotta. HPV-tyypistä riippuen 78%-98% tutkittavista oli seropositiivisia. Vaikuttavuus säilyi kaikilla tutkittavilla seropositiivisuuden statuksesta huolimatta mille tahansa rokotteen HPV-tyypille koko tutkimuksen ajan (jopa 67 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen; keskimäärin 43 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen).

GMT:t HPV-6, -11, -16 ja -18:lle olivat numeerisesti verrattavissa tutkittavilla, jotka olivat saaneet qHPV -rokotetta tai Gardasil 9:ää ainakin 3,5 vuoden ajan.

### **Gardasil 9:n käyttö henkilöillä, jotka ovat aikaisemmin saaneet qHPV-rokotteen**

Tutkimussuunnitelma 006 arvioi Gardasil 9:n immunogeenisuutta 921 tytöllä ja naisella (12-26-vuotiaat), jotka olivat aikaisemmin saaneet qHPV-rokotteen. Niillä tutkittavilla, jotka saivat Gardasil 9:ää kolmen qHPV-rokoteannoksen jälkeen, oli vähintään 12 kuukauden väli qHPV-rokotuksen päättymisen ja Gardasil 9:n kolmen annoksen rokotussarjan alkamisen välillä (aikaväli vaihteli noin 12–36 kuukauteen).

Seropositiivisuus HPV-tyypeille 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa vaihteli 98,3%–100% kuukauteen 7 mennessä henkilöillä, jotka saivat Gardasil 9:ää. GMT:t HPV-tyypeille 6, 11, 16, 18 olivat korkeammat kuin populaatiossa, joka ei ollut aikaisemmin saanut qHPV-rokotetta muissa tutkimuksissa, kun taas GMT:t HPV-tyypeille 31, 33, 45, 52 ja 58 olivat matalammat. Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon.

### **Immuunivasteet Gardasil 9:lle 9-14-vuotiailla yksilöillä, jotka käyttävät kahden annoksen rokotesarjaa**

Tutkimussuunnitelma 010 mittasi HPV-vasta-aineiden vasteita 9 HPV-tyyppiin Gardasil 9 -käytön jälkeen, seuraavissa ryhmissä: 9-14 vuotiaat tytöt ja pojat, jotka saavat 2 annosta 6- tai 12-kuukauden aikavälillä (+/- 1 kuukausi); 9-14-vuotiaat tytöt, jotka saavat 3 annosta (0, 2, 6 kuukautta); ja 16-26-vuotiaat naiset, jotka saavat 3 annosta (0, 2, 6 kuukautta).



Kuukausi määrätyn rokotesarjan jälkeen, 97,9% - 100% kaikista tutkittavista oli seroposiivisia vasta-aineille 9 HPV-tyyppiä vastaan. GMT:t olivat korkeampia tytöillä ja pojilla, jotka olivat saaneet 2 annosta Gardasil 9:ää (joko 0, 6 kuukautta tai 0, 12 kuukautta), kuin 16-26-vuotiailla tytöillä ja naisilla, jotka olivat saaneet 3 annosta Gardasil 9:ää (0, 2, 6 kuukautta) 9:lle HPV-tyypille. Tämän immunogeenisuussilloituksen perusteella, 2 annoksen rokotesarjan tehokkuus Gardasil 9:llä 9-14-vuotialle tytöille ja pojille on yhdenveroinen.

Samassa tutkimuksessa, 9-14-vuotiaiden tyttöjen ja poikien kohdalla, GMT:t yhden kuukauden jälkeen viimeisestä rokoteannoksesta, olivat numeerisesti alempia joillekin rokotetyypeille 2-annoksen rokotesarjan jälkeen kuin 3-annoksen rokotesarjan jälkeen (esim. HPV-tyypit 18, 31, 45, ja 52 0, 6 kuukauden jälkeen, ja HPV-tyyppi 45 0, 12 kuukauden jälkeen). Näiden havaintojen kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Gardasil 9:n 2-annoksen rokotesarjan suoja-aika ei ole määritetty.

### Raskaus

Erityistä tutkimusta Gardasil 9:n käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tehty. qHPV-rokotetta käytettiin aktiivisena vertailuvalmisteena Gardasil 9:n kliinisen tutkimusohjelman aikana.

Gardasil 9:n kliinisen kehityksen aikana 2586 naista (Gardasil 9 -ryhmä = 1347 vs. qHPV-rokoteryhmä = 1239) raportoi ainakin yhdestä raskaudesta. Gardasil 9:ää tai qHPV-rokotetta saaneiden henkilöiden raskauksien synnynnäisten epämuodostumien laatu tai niiden raskauksien suhteellinen osuus, joihin liittyi haittoja, olivat verrannollisia ja yhdenmukaisia muun väestön kanssa.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

Ei oleellinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Erityistä ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tullut esille tutkittaessa toistuvien annosten toksisuutta rotilla, mikä sisälsi arvioinnin yksittäisen annoksen toksisuudesta ja paikallisesta siedettävyydestä.

Naarasrotille annettavalla Gardasil 9-rokotteella ei ollut vaikutusta parittelukykyyn, hedelmällisyyteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Naarasrotille annettavalla Gardasil 9-rokotteella ei ollut vaikutusta jälkeläisten kehitykseen, käyttäytymiseen, lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen. Vasta-aineet kaikkia 9 HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin raskauden ja imettämisen aikana.

## **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 Kesto aika

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Gardasil 9, injektioneste, suspensio:

Säilytä jääkaapissa (2°C- 8°C).

Ei saa jäättyä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil 9 on käytettävä niin pian kuin mahdollista jääkaapista ulos ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot ilmaisevat, että rokotteen komponentit kestävät 72 tuntia säilytettäessä 8°C-25°C tai 0°C-2°C lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil 9 on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjata terveydenhuollon ammattilaisia vain poiketessa väliaikaisesti ohjelämpötilasta.

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C)

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

Gardasil 9 on käytettävä niin pian kuin mahdollista jääkaapista ulos ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot ilmaisevat, että rokotteen komponentit kestävät 72 tuntia säilytettäessä 8°C-25°C tai 0°C-2°C lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil 9 on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjata terveydenhuollon ammattilaisia vain poiketessa väliaikaisesti ohjelämpötilasta.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Gardasil 9, injektioneste, suspensio:

0,5 ml suspensiota injektio pullossa (lasi), tulppa (halobutyylili) sekä avattava muovikorkki (alumiininen kiristysvanne). Pakkauskoko on 1.

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonoitua Fluro Tec–pinnoitettua bromibutyylielastomeeria) ja kärjen korkki (synteettistä isopreeni-bromibutyylia), kahden neulan kanssa. Pakkauskoot ovat 1 ja 10.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gardasil 9, injektioneste, suspensio:

- Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkua.
- Ravistettava hyvin ennen käyttöä, jotta rokote on suspensiona. Huolellisen ravistelun jälkeen

Gardasil 9 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 kertakäyttöinjektiopullosta 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 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

- Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista esitäytettyä ruiskua hyvin ennen käyttöä, jotta rokote on suspensiona. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil 9 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 myötöpäivään 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**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
France

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1007/001  
EU/1/15/1007/002  
EU/1/15/1007/003

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä: 10. kesäkuuta 2015

## **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 vaikuttavan aineen valmistajien nimi ja osoite

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

Merck Sharp & Dohme Corp.  
770 Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania, 19486,  
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan ja nimi ja osoite

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 392031 BN, Haarlem  
Alankomaat

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

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

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä lääkevalmistetta koskeva ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

**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).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI**  
**Kerta-annosinjektiopullo, 1 kpl pakkaus**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gardasil 9, injektioneste, suspensio.  
Ihmisen 9-valenttinen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu)

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyyppi 6 L1 proteiinia	30 µg
HPV tyyppi 11 ja 18 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyyppi 16 L1 proteiinia	60 µg
HPV tyyppi 31, 33, 45, 52 ja 58 L1 proteiinia	20 µg

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,5 mg Al).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

**Injektioneste, suspensio.**  
Yhden annoksen injektiopullo, 0,5 ml.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

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

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1007/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTITEKSTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Gardasil 9  
Injektioneste  
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**

MSD VACCINS

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI**  
Esitäytetty ruisku, 2 neulaa, 1 ja 10 kpl pakkaus

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku  
Ihmisen 9-valenttinen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu).

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyypin 6 L1 proteiinia	30 µg
HPV tyypin 11 ja 18 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia	60 µg
HPV tyypin 31, 33, 45, 52 ja 58 L1 proteiinia	20 µg

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,5 mg Al).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, suspensio

1 esitäytetty ruisku (0,5 ml), jossa 2 neulaa

10 esitäytettyä ruiskua (0,5 ml), jossa 2 neulaa kussakin

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lihakseen.  
Ravista hyvin ennen käyttöä.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

MSD VACCINS  
162 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU1/15/1007/002  
EU/1/15/1007/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Esitötetyn ruiskun etiketti**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Gardasil 9  
Injektioneste  
i.m.  
Ihmisen 9-valenttinen papilloomavirusrokote

**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**

MSD VACCINS

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Gardasil 9, injektioneste, suspensio**

Ihmisen 9-valenttinen papilloomavirusrokote, (rekombinantti, adsorboitu)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan, sillä tämä sisältää tärkeää tietoa sinulle tai lapsellesi.**

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Gardasil 9 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Gardasil 9:ää
3. Miten Gardasil 9:ää annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasil 9:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Gardasil 9 on ja mihin sitä käytetään**

Gardasil 9 on rokote lapsille ja nuorille (9 vuoden iästä lähtien) ja aikuisille. Se on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Näihin sairauksiin kuuluvat syövän esivaiheeseen kuuluvat limakalvomuutokset ja syövät naisen genitaalialueella (kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja emätin); syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutokset ja peräaukon syövät ja genitaalialueen kondyloomat miehillä ja naisilla.

Gardasil 9:ää on tutkittu 9–26-vuotiailla nuorilla miehillä ja naisilla.

Gardasil 9 suojaa HPV-tyyppejä vastaan, jotka aiheuttavat suurimman osan näistä sairauksista.

Gardasil 9 on tarkoitettu ehkäisemään näitä sairauksia. Rokotetta ei käytetä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitoon. Gardasil 9 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 9 voi suojata rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan.

Gardasil 9 ei voi aiheuttaa HPV:sta johtuvia sairauksia.

Kun henkilö saa Gardasil 9-rokotteen, immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) tuottaa vasta-aineita rokotteen yhdeksää HPV-tyyppiä vastaan, jotka auttavat suojaamaan näiden virusten aiheuttamilta sairauksilta.

Jos sinä saat tai lapsesi saa ensimmäisen annoksen Gardasil 9:ää, koko rokotussarja on jatkettava Gardasil 9:llä.

Jos sinä sait tai lapsesi sai jo HPV-rokotteen, kysy lääkäriltä, jos voit/ jos lapsesi voi käyttää Gardasil 9:ää.

Gardasil 9:ää pitää käyttää mahdollisten virallisten ohjeiden mukaisesti.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Gardasil 9:ää**

### **Älä ota Gardasil 9:ää, jos sinä tai lapsesi:**

- on allerginen vaikuttavalle aineelle/vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- on saanut allergisen reaktion Gardasil/Silgard-annoksen (HPV-tyypit 6, 11, 16 tai 18) tai Gardasil 9 -annoksen jälkeen.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, 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.
- sairaus, johon liittyy korkea kuume. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aihetta rokotuksen siirtämiseen.

Pyörtymistä, johon voi joskus liittyä kaatumista, voi esiintyä (yleisimmin murrosikäisillä) minkä tahansa neulainjektion jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos pyörtyminen tapahtui edellisen injektioyhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Gardasil 9 ei välttämättä suojaa täysin kaikkia rokotteen saajia.

Gardasil 9 ei suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Jos olet nainen, **lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papa-kokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.**

### **Mitä muuta sinun tai lapsesi tulisi tietää Gardasil 9:stä**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Gardasil 9**

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

Gardasil 9:ää voidaan antaa yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitunut] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen.

Gardasil 9:llä ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Hormonaaliset ehkäisy menetelmät (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät vähentäneet Gardasil 9:n antamaa suojaa.

## Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Gardasil 9:ää voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Gardasil 9 saattaa lievästi ja väliaikaisesti vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

## Gardasil 9 sisältää natriumkloridia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli on pääasiallisesti ”natriumiton”.

## 3. Miten Gardasil 9:ää annetaan

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

### Jos olet 9-14-vuotias ensimmäisen pistoksen aikaan

Gardasil 9 voidaan antaa 2-annoksen rokotesarjan mukaan:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: annetaan 5-13 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Jos toinen rokotepistos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmas annos tulee aina antaa.

Gardasil 9 voidaan antaa 3-annoksen rokotesarjan mukaan:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin kuukausi ensimmäisen annoksen jälkeen)
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin 3 kuukautta toisen annoksen jälkeen)

Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

### Jos olet vähintään 15-vuotias ensimmäisen pistoksen aikaan

Gardasil 9 tulee antaa 3-annoksen rokotesarjan mukaan:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin kuukausi ensimmäisen annoksen jälkeen)
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin 3 kuukautta toisen annoksen jälkeen)

Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi

On suositeltavaa, että henkilö joka saa yhden annoksen Gardasil 9:ää suorittaa loppuun Gardasil 9 -rokoteohjelman.

Gardasil 9 annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten käsivarren yläosaan tai reiteen).

## Jos unohdat ottaa yhden Gardasil 9 -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. Käännä lääkärisi/hoitajasi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin vastaanotolle. Jos ensimmäinen saamasi annos on ollut Gardasil 9:ää, tulee rokotusohjelma suorittaa

loppuun Gardasil 9:llä, eikä millään muulla HPV-rokotteella.

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Gardasil 9:n käytön jälkeen:

**Hyvin yleinen** (>1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset (kipu, turvotus ja punoitus) ja päänsärky.

**Yleinen** (≤1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset (mustelmat, kutina), kuume, väsymys, huimaus ja pahoinvointi.

Kun Gardasil 9:ää annettiin samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitun] poliotehosterokotteen (dTaP-IPV) kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin pistoskohdan turvotusta.

**Seuraavista haittavaikutuksista raportoitiin GARDASIL:n/SILGARD:n käytön aikana, ja ne ovat mahdollisia myös GARDASIL 9:n käytön aikana**

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 on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia. Oireet saattavat sisältää hengitysvaikeuksia, hengityksen vinguntaa, nokkosihottumaa ja/tai ihottumaa.

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

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset itselläsi tai lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteeseen V merkityn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Gardasil 9:n säilyttäminen

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa ja injektio pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektio pullon 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 9 sisältää

Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua tartuntavaaraton proteiinia ihmisen papilloomavirustyypeistä (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 6 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	30 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 11 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 16 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	60 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 18 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 31 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 33 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 45 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 52 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 58 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa

<sup>1</sup> Ihmisen papilloomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

<sup>3</sup> adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,5 milligrammaa alumiinia).

Amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattia sisältyy rokotteeseen apuaineena.

Apuaineiden tarkoitus on parantaa rokotteen immuunivastetta.

Rokotesuspension sisältämät muut aineet: natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi Gardasil 9-injektio sisältää suspensiota 0,5 ml.

Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasil 9 on saatavana 1 kpl pakkauksissa.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

#### Myyntiluvan haltija

MSD VACCINS, 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**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693  
(+32 (0) 27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,  
тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD VACCINS  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386.1.520.4201  
msd.slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**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 9, injektioeste, suspensio:

- Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista hyvin ennen käyttöä, jotta rokote on suspensiona. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil 9 on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia ja/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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Gardasil 9, injektioeste, suspensio, esitäytetty ruisku** Ihmisen 9-valenttinen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan, sillä tämä sisältää tärkeää tietoa sinulle tai lapsellesi.**

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

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Gardasil 9 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Gardasil 9:ää
3. Miten Gardasil 9:ää annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasil 9:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Gardasil 9 on ja mihin sitä käytetään**

Gardasil 9 on rokote lapsille ja nuorille (9 vuoden iästä lähtien) ja aikuisille. Se on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Näihin sairauksiin kuuluvat syövän esivaiheeseen kuuluvat limakalvomuutokset ja syövät naisen genitaalialueella (kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja emätin); syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutokset ja peräaukon syövät ja genitaalialueen kondyloomat miehillä ja naisilla.

Gardasil 9:ää on tutkittu 9–26-vuotiailla nuorilla miehillä ja naisilla.

Gardasil 9 suojaa HPV-tyyppejä vastaan, jotka aiheuttavat suurimman osan näistä sairauksista.

Gardasil 9 on tarkoitettu ehkäisemään näitä sairauksia. Rokotetta ei käytetä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitoon. Gardasil 9 ei tehoa, jos henkilöllä on jo pysyvä infektiio tai sairaus, jonka on aiheuttanut joku rokotteessa käytettävistä HPV-tyypeistä. Kuitenkin, jos henkilö on infektoitunut yhdellä tai useammalla rokotteessa käytetyistä HPV-tyypeistä, Gardasil 9 voi suojata rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan.

Gardasil 9 ei voi aiheuttaa HPV:sta johtuvia sairauksia.

Kun henkilö saa Gardasil 9-rokotteen, immuunijärjestelmä (elimistön luonnollinen puolustusjärjestelmä) tuottaa vasta-aineita rokotteen yhdeksää HPV-tyyppiä vastaan, jotka auttavat suojaamaan näiden virusten aiheuttamilta sairauksilta.

Jos sinä saat tai lapsesi saa ensimmäisen annoksen Gardasil 9:ää, koko rokotussarja on jatkettava Gardasil 9:llä.



Jos sinä sait tai lapsesi sai jo HPV-rokotteen, kysy lääkäriltä, jos voit/ jos lapsesi voi käyttää Gardasil 9:ää.

Gardasil 9:ää pitää käyttää mahdollisten virallisten ohjeiden mukaisesti.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Gardasil 9:ää**

### **Älä ota Gardasil 9:ää, jos sinä tai lapsesi:**

- on allerginen vaikuttavalle aineelle/vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- on saanut allergisen reaktion Gardasil/Silgard-annoksen (HPV-tyypit 6, 11, 16 tai 18) tai Gardasil 9-annoksen jälkeen.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, 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.
- sairaus, johon liittyy korkea kuume. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aiheutta rokotuksen siirtämiseen.

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

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Gardasil 9 ei välttämättä suojaa täysin kaikkia rokotteen saajia.

Gardasil 9 ei suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Jos olet nainen, **lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papa-kokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.**

### **Mitä muuta sinun tai lapsesi tulisi tietää Gardasil 9:stä**

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

### **Muut lääkevalmisteet ja Gardasil 9**

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

Gardasil 9:ää voidaan antaa yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti]hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitun] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteeseen tai reiteen.

Gardasil 9:llä ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Hormonaaliset ehkäisy menetelmät (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät vähentäneet Gardasil 9:n antamaa suojaa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Gardasil 9:ää voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Gardasil 9 saattaa lievästi ja väliaikaisesti vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön (ks. kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

### **Gardasil 9 sisältää natriumkloridia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli on pääasiallisesti ”natriumiton”.

## **3. Miten Gardasil 9:ää annetaan**

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

### **Jos olet 9-14-vuotias ensimmäisen pistoksen aikaan**

Gardasil 9 voidaan antaa 2-annoksen rokotesarjan mukaan:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: annetaan 5-13 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Jos toinen rokotepistos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmas annos tulee antaa.

Gardasil 9 voidaan antaa 3-annoksen rokotesarjan mukaan:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin kuukausi ensimmäisen annoksen jälkeen)
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin 3 kuukautta toisen annoksen jälkeen)

Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

### **Jos olet vähintään 15-vuotias ensimmäisen pistoksen aikaan**

Gardasil 9 tulee antaa 3-annoksen rokotesarjan mukaan:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin kuukausi ensimmäisen annoksen jälkeen)
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen (ei aikaisemmin kuin 3 kuukautta toisen annoksen jälkeen)

Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

On suositeltavaa, että henkilö joka saa yhden annoksen Gardasil 9:ää suorittaa loppuun Gardasil 9 -rokoteohjelman.

Gardasil 9 annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten käsivarren yläosaan tai reiteen).

### **Jos unohdat ottaa yhden Gardasil 9 -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 Gardasil 9:ää, tulee rokotusohjelma suorittaa loppuun Gardasil 9:llä, eikä millään muulla HPV-rokotteella.

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, tämäkin rokote voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Gardasil 9:n käytön jälkeen:

**Hyvin yleinen** (>1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset (kipu, turvotus ja punoitus) ja päänsärky.

**Yleinen** (≤1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset (mustelmat, kutina), kuume, väsymys, huimaus ja pahoinvointi.

Kun Gardasil 9:ää annettiin samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitunut] poliotehosterokotteen (dTaP-IPV) kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin pistoskohdan turvotusta.

**Seuraavista haittavaikutuksista raportoitiin GARDASIL:n/SILGARD:n käytön aikana, ja ne ovat mahdollisia myös GARDASIL 9:n käytön aikana**

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 on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia. Oireet saattavat sisältää hengitysvaikeuksia, hengityksen vinguntaa, nokkosihottumaa ja/tai ihottumaa.

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

#### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset itselläsi tai lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteeseen V](#) merkityn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Gardasil 9:n säilyttäminen

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä käytä tätä rokotetta pakkauksessa ja injektioruiskun etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä

päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Ei saa jäätyä. Pidä injektioruisku 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 9 sisältää

Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua tartuntavaaratonta proteiinia ihmisen papilloomavirustyypeistä (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 6 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	30 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 11 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 16 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	60 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 18 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 31 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 33 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 45 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 52 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus <sup>1</sup> tyypin 58 L1 -proteiinia <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammaa

<sup>1</sup> Ihmisen papilloomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

<sup>3</sup> adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,5 milligrammaa alumiinia).

Amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattia sisältyy rokotteeseen apuaineena. Apuaineiden tarkoitus on parantaa rokotteen immuunivastetta.

Rokotesuspension sisältämät muut aineet: natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi Gardasil 9-injektio sisältää suspensiota 0,5 ml.

Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasil 9 on saatavana 1 tai 10 kpl esitötetyt ruiskun pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

#### Myyntiluvan haltija

MSD VACCINS, 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

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693  
(+32 (0) 27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,  
тел.: + 359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél: +32 (0) 27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

### Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

### España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

### Polska

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48.22.549.51.00  
msdpolska@merck.com

### France

MSD VACCINS  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

### Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
cllc@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: +385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386.1.520.4201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**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 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

- Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista esitäytetty ruisku hyvin ennen käyttöä, jotta rokote on suspensiona. Huolellisen ravistelun jälkeen Gardasil 9 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 myötöpäivään 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 valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.