

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil 9 süstesuspensioon.

Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis.

Inimese papilloomiviiruse (rekombinantne adsorbeeritud) 9-valentne vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu:

30 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 6 L1-valku ^{2,3} ;
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 11 L1-valku ^{2,3} ;
60 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 16 L1-valku ^{2,3} ;
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 18 L1-valku ^{2,3} ;
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 31 L1-valku ^{2,3} ;
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 33 L1-valku ^{2,3} ;
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 45 L1-valku ^{2,3} ;
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 52 L1-valku ^{2,3} ;
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 58 L1-valku ^{2,3} .

¹ Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

² L1-valk viiruslaadsete partiklitena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

³ Adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadi adjuvandile (0,5 milligrammi alumiiniumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Süstesuspensioon süstlis.

Valge sademega selge vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gardasil 9 on näidustatud 9-aastaste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks järgmiste inimese papilloomiviiruse põhjustatud haiguste vastu:

- emakakaela, häbeme, tupe ning päraku prekantseroossed kahjustused ja vähid, mida põhjustavad vaktsiinis sisalduvad inimese papilloomiviiruse tüübid;
- suguelundite tüükad (teravad kondüloomid), mida põhjustavad kindlad inimese papilloomiviiruse tüübid.

Olulist teavet neid näidustusi toetavate andmete kohta vt lõikudest 4.4 ja 5.1.

Gardasil 9 kasutamine peab vastama ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Isikud, kes esimese süste ajal on 9- kuni 14-aastased (kaasa arvatud)

Gardasil 9't saab manustada 2-annuselise (0, 6...12 kuud) skeemi alusel (vt lõik 5.1). Teine annus tuleb manustada 5 kuni 13 kuud pärast esimest annust. Juhul kui teine vaktsiiniannus on manustatud varem kui 5 kuud pärast esimest annust, tuleb alati manustada ka kolmas annus.

Gardasil 9't saab manustada 3-annuselise skeemi alusel (0, 2, 6 kuud). Teine annus tuleb manustada mitte varem kui üks kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul.

Isikud, kes esimese süste ajal on 15-aastased või vanemad

Gardasil 9't tuleb manustada 3-annuselise skeemi alusel (0, 2, 6 kuud).

Teine annus tuleb manustada mitte varem kui üks kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul.

Gardasil 9't tuleb kasutada vastavalt ametlikele soovitudele.

Esimese annusena Gardasil 9't saanud isikutel on soovitatav vaktsineerimiskuur lõpule viia Gardasil 9'ga (vt lõik 4.4).

Vajadust lisaannuse järele ei ole tõestatud.

Gardasil 9'ga ei ole tehtud inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) vaktsiinide (asendatavuse) uuringuid kasutades erinevaid vaktsiine.

Isikud, keda eelnevalt on vaktsineeritud HPV tüüpe 6, 11, 16 ja 18 sisaldava neljavalentse vaktsiini 3-annuselise kuuriga (Gardasil või Silgard), millele edaspidi viidatakse kui qHPV (*quadrivalent HPV*, neljavalentne HPV vaktsiin), võivad saada 3 annust Gardasil 9't (vt lõik 5.1).

Lapsed (vanuses <9 aastat)

Gardasil 9 ohutus ja efektiivsus alla 9-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

27-aastased ja vanemad naised

Gardasil 9 ohutust ja efektiivsust 27-aastastel ja vanematel naistel ei ole uuritud (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt. Eelistatud kohaks on õlavarre deltalihase piirkond või reie ülemine eesmine külgmise ala.

Gardasil 9't ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt. Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas ühegi teise vaktsiini ega lahusega.

Vaktsiini käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Isikud, kellel ilmnes ülitundlikkus pärast varasemat Gardasil 9 või Gardasili/Silgardi manustamist ei tohi saada Gardasil 9't.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Otsustades patsienti vaktsineerida, peab võtma arvesse varasemat HPV-ga kokkupuutumise riski ja võimalikku kasu vaktsineerimisest.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide korral, peavad vaktsiini manustamisel alati käepärast olema harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni raviks vajalikud meditsiinilised võimalused ja järelevalve.

Eriti noorukitel võib pärast või isegi enne mis tahes vaktsineerimist tekkida süngoop (minestamine), mõnikord koos kukkumisega, psühhogeense reaktsiooni tõttu nõelatorkele. Sellega võivad kaasned mitmesugused neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesiad ja jäsemete toonilis-kloonilised liigutused taastumisperioodis. Seetõttu tuleb pärast vaktsineerimist jälgida vaktsineerituid ligikaudu 15 minuti vältel. Oluline on, et protseduur toimuks kohas, kus minestamisest tingitud vigastused on välditavad.

Vaktsineerimine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on äge raske palavikuga haigus. Siiski ei ole immuniseerimise vastunäidustuseks väike nakkus nagu ülemiste hingamisteede kergekujuline infektsioon või kerge palavik.

Sarnaselt mis tahes vaktsiiniga ei pruugi vaktsineerimine Gardasil 9'ga tagada kaitset kõigile vaktsineeritutele.

Vaktsiin kaitseb ainult haiguste eest, mida põhjustavad vaktsiinis olevad HPV tüübid (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Vaktsiin on mõeldud ainult profülaktiliseks kasutamiseks ja ei mõju aktiivsele HPV infektsioonile või tõendatud kliinilisele haigusele. Vaktsiin ei ole näidanud ravivat toimet. Seetõttu ei ole vaktsiin näidustatud emakakaela-, hääbeme-, tupe- ega pärakuvähi, raskete emakakaela, hääbeme, tupe ja päraku düsplastiliste kahjustuste ega suguelundite tüügaste raviks. Samuti ei ole see ette nähtud teiste tõendatult HPV-ga seotud kahjustuste progresseerumise ennetamiseks.

Gardasil 9 ei kaitse kahjustuste eest, mis on põhjustatud vaktsiini HPV tüübi poolt, millega patsient oli nakatunud vaktsineerimise ajaks (vt lõik 5.1).

Vaktsineerimine ei asenda tavapäraselt emakakaela sõeluuringut. Kuna ükski vaktsiin ei ole 100% efektiivne ning Gardasil 9 ei kaitse kõikide HPV tüüpide ega vaktsineerimise ajal olemasolevate HPV infektsioonide eest, siis on tavapärane emakakaela sõeluuring jätkuvalt kriitilise tähtsusega ning selles osas tuleb järgida kohalikke soovitusi.

Puuduvad andmed Gardasil 9 kasutamise kohta kahjustunud immuunvastusega isikutel. 7 kuni 12 aasta vanustel teadaolevalt HIV-i nakatunud isikutel on hinnatud qHPV vaktsiini ohutust ja immunogeensust (vt lõik 5.1).

Tugeva immunosupressiivse ravi, geneetilise defekti, HIV nakkuse või muu põhjuse tõttu kahjustunud immuunvastusega isikud võivad mitte anda immuunvastust vaktsiinile.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäirega isikutele, sest intramuskulaarse manustamise järgselt võib neil tekkida verejooks.

Kaitse kestuse kindlaks tegemiseks viiakse praegu läbi pikaajalisi jätku-uuringuid (vt lõik 5.1).

Puuduvad ohutuse, immunogeensuse või efektiivsuse andmed, mis toetaksid Gardasil 9 manustamist vaheldumisi kahe- või neljavalentsete HPV vaktsiinidega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud ohutust ja immunogeensust isikutel, kes kuni 3 kuud enne vaktsineerimist on saanud immunoglobuliini või verepõhiseid tooteid.

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Gardasil 9't võib manustada koos difteeria (d) ja teetanuse (T) vaktsiinidega kombinatsioonis kas läkakõha (atsellulaarne, komponentvaktsiin) (ap) ja/või poliomüeliidi (inaktiveeritud) (IPV) vaktsiinide (dTap, dT-IPV, DTap-IPV vaktsiinide) lisaannusega ilma oluliste häireteta antikehade tekkes ühegi vaktsiini mis tahes komponendi suhtes. See põhineb kliinilise uuringu tulemustel, kus kombineeritud dTap-IPV vaktsiini manustati samaaegselt Gardasil 9 esimese annusega (vt lõik 4.8).

Kasutamine koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Kliinilistes uuringutes kasutas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kliiniliste uuringute vaktsineerimisperioodi jooksul 60,2% Gardasil 9't saanud naistest vanuses 16 kuni 26 aastat. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei paistnud mõjutavat tüübispetsiifilisi immuunvastuseid Gardasil 9'le.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et Gardasil 9 kasutamisel ei esine väärenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule (vt lõik 5.1).

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Siiski, neid andmeid peetakse ebapiisavaks, et soovitada Gardasil 9 kasutamist raseduse ajal. Vaktsineerimine tuleb edasi lükata kuni rasedus on lõppenud (vt lõik 5.1).

Imetamine

Gardasil 9't võib kasutada imetamise ajal.

Gardasil 9 kliinilistes uuringutes oli kokku 92 naist, kes vaktsineerimisperioodil imetasid. Uuringutes oli vaktsiini immunogeensus imetavatel ja mitteimetavatel naistel sarnane. Lisaks oli kõrvaltoimete profiil imetavatel naistel sarnane sellele, mis ilmnes naistel üldistes ohutusuuringutes. Vaktsineerimisperioodil imetatud vastsündinutel ei teatatud tõsistest vaktsiiniga seotud kõrvaltoimetest.

Fertiilsus

Andmed puuduvad Gardasil 9 toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gardasil 9'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kuid mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“ kirjeldatud mõjud võivad ajutiselt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

A. Ohutusandmete kokkuvõte

Seitsmes kliinilises uuringus manustati Gardasil 9't uuringuga liitumise päeval ning ligikaudu 2 ja 6 kuud hiljem. Ohutust hinnati vaktsinatsioonikaardil põhineval vaatlusel 14 päeva jooksul pärast iga Gardasil 9 süsti. Gardasil 9't sai kokku 15 776 isikut (10 495 isikut vanuses 16 kuni 26 aastat ja 5281 noorukit vanuses 9 kuni 15 aastat uuringuga liitumisel). Üksikud patsiendid (0,1%) katkestasid uuringu kõrvaltoimete tõttu.

Kõige sagedasemad Gardasil 9'ga täheldatud kõrvaltoimed olid seotud süstekohaga (ilmnesid 84,8%-l vaktsineeritustest 5 päeva jooksul pärast mis tahes vaktsineerimiskorda) ja peavalu (ilmnes 13,2%-l vaktsineeritustest 15 päeva jooksul pärast mis tahes vaktsineerimiskorda). Need kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või keskmise raskusega.

B. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilised uuringud

Kõrvaltoimed, mille seotust vaktsineerimisega loetakse vähemalt võimalikuks, on jaotatud esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on jaotatud kui:

- väga sage ($\geq 1/10$),
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes pärast Gardasil 9 manustamist vähemalt esinemissagedusega 1,0% esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu
	sage	pearinglus
Seedetrakti häired	sage	iiveldus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	süstekohas: valu, paistetust, erüteem
	sage	pürektsia, väsimus; süstekohas: kihelus, hematoom

Ühes kliinilises uuringus, kus manustati 1053 tervele noorukile vanuses 11 kuni 15 aastat Gardasil 9 esimene annus samaaegselt kombineeritud difteeria, teetanuse, läkakõha (atsellulaarne, komponentvaktsiin) ja poliomüeliidi (inaktiveeritud) vaktsiini lisaannusega ilmnes, et teatati rohkem süstekoha reaktsioone (paistetust, erüteem), peavalu ja pürektsiat. Täheldatud erinevusi oli $< 10\%$ ja enamikul isikutest olid teatatud kõrvaltoimed kerge kuni keskmise raskusastmega (vt lõik 4.5).

Turuletulekujärgne kogemus

Järgmistest kõrvaltoimetest on spontaanselt teatatud qHPV vaktsiini turuletulekujärgsel kasutamisel ning neid võidakse kogeda ka Gardasil 9 turuletulekujärgsel kasutamisel. Turuletulekujärgne ravimiohutuse kogemus qHPV vaktsiinidega on Gardasil 9 korral oluline, sest vaktsiinid sisaldavad nelja sama HPV tüübi HPV L1-valke.

Kuna nendest kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust või kindlaks määrata kõigi juhtude põhjuslikku seost vaktsineerimisega.

Infektsioonid ja infestatsioonid: süstekoha tselluliit.

Vere ja lümfisüsteemi häired: idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, lümfadenopaatia.

Immuunsüsteemi häired: ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, bronhospasm ja urtikaaria.

Närvisüsteemi häired: äge dissemineerunud entsefalomüeliit, Guillaini-Barré sündroom, minestus, millega kaasnevad mõnikord toonilis-kloonilised liigutused.

Seedetrakti häired: oksendamine.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused: artralgia, müalgia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: astenia, külmavärinad, halb enesetunne.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, papilloomiviiruse vaktsiinid; ATC-kood: J07BM03

Toimemehhanism

Gardasil 9 on adjuvandiga mittenakkuslik rekombinantne 9-valentne vaktsiin. See on valmistatud qHPV vaktsiini Gardasili või Silgardi nelja sama HPV tüübi (6, 11, 16 ja 18) peamise kapsiidivalgu L1 kõrgpuhastatud viiruslaadsetest partiklitest (*virus-like particle*, VLP) ja viiest täiendavast HPV tüübist (31, 33, 45, 52, 58). Selles kasutatakse sama adjuvanti kui qHPV vaktsiinis – amorfses alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaati. VLP-d ei saa nakatada rakke, paljuneda ega põhjustada haigust. L1 VLP vaktsiinide efektiivsus arvatakse avalduvat humoraalse immuunvastuse kaudu. Vaktsiini genotüpe (st HPV tüübid 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) nimetatakse edaspidi HPV vaktsiinitüüpideks.

Epidemioloogiliste uuringute põhjal prognoositakse, et Gardasil 9 kaitseb HPV tüüpide vastu, mis põhjustavad ligikaudu 90% emakakaelavähi, rohkem kui 95% *in situ* adenokartsinoomi (*adenocarcinoma in situ*, AIS), 75...85% emakakaela raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (*high-grade cervical intraepithelial neoplasia*, CIN II/III), 85...90% HPV-ga seotud häbemevähi, 90...95% HPV-ga seotud häbeme raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (*high-grade vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN II/III), 80...85% HPV-ga seotud tupevähi, 75...85% HPV-ga seotud tupe raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (*high-grade vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN II/III), 90...95% HPV-ga seotud pärakuvähi, 85...90% HPV-ga seotud päraku raskekujulise intraepiteliaalse neoplaasia (*high-grade anal intraepithelial neoplasia*, AIN II/III) ning 90% suguelundite tüügaste juhtudest.

Gardasil 9 näidustus põhineb:

- Gardasil 9 samaväärsel immunogeensusel võrreldes qHPV vaktsiiniga HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 osas tükrukatel vanuses 9 kuni 15 aastat ning naistel ja meestel vanuses 16 kuni 26 aastat, millest tulenevalt võib järeldada Gardasil 9 efektiivsuse olevat sarnase qHPV vaktsiiniga HPV tüüpidega 6, 11, 16 või 18 seotud püsiva infektsiooni ja haiguse vastu;

- näidatud efektiivsusel HPV tüüpidega 31, 33, 45, 52 ja 58 seotud püsiva infektsiooni ja haiguse vastu tüdrukutel ja naistel vanuses 16 kuni 26 aastat ning
- näidatud samaväärsel immunogeensusel Gardasil 9 HPV tüüpide vastu poistel ja tüdrukutel vanuses 9 kuni 15 aastat ning meestel vanuses 16 kuni 26 aastat, võrreldes tüdrukute ja naistega vanuses 16 kuni 26 aastat.

Kliinilised uuringud qHPV vaktsiiniga

Efektiivsus 16 kuni 26 aasta vanustel naistel ja meestel

Efektiivsust hinnati kuues platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud II ja III faasi kliinilises uuringus 28 413 isikul (20 541 tüdrukul ja naisel vanuses 16 kuni 26 aastat, 4055 poisil ja mehel vanuses 16 kuni 26 aastat, 3817 naisel vanuses 24 kuni 45 aastat). qHPV vaktsiin oli efektiivne HPV tüüpidega 6, 11, 16 või 18 seotud CIN-i (mis tahes astme sh CIN II/III), AIS-i, suguelundite tüügaste, VIN II/III ja VaIN II/III esinemissageduse vähendamisel tüdrukutel ja naistel, kes uuringu alguses olid polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) järgi negatiivsed ja seronegatiivsed (tabel 2). qHPV vaktsiin oli efektiivne HPV tüüpidega 6 ja 11 seotud suguelundite tüügaste esinemissageduse vähendamisel poistel ja meestel, kes olid uuringu alguses PCR-i järgi negatiivsed ja seronegatiivsed. Efektiivsust peenise/lahkliha/pärakuümbruse intraepiteliaalse neoplaasia (PIN) I/II/III astme ja vähi vastu ei näidatud, sest juhtude arv oli liiga väike, et saavutada statistilist olulisust (tabel 2). qHPV vaktsiin oli efektiivne HPV tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud II/III astme AIN-i esinemissageduse vähendamisel poistel ja meestel, kes olid uuringu alguses PCR-i järgi negatiivsed ja seronegatiivsed (tabel 2).

Tabel 2. qHPV vaktsiini efektiivsuse analüüs PPE* populatsioonis vaktsiini HPV tüüpide järgi

Haiguse tulemusnäitaja	qHPV		Platseebokontroll		Efektiivsus, % (95% CI)
	N	Juhtude arv	N	Juhtude arv	
16 kuni 26 aasta vanused tüdrukud ja naised[†]					
HPV 16- või 18-ga seotud CIN II/III või AIS**	8493	2	8464	112	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud CIN (CIN I, CIN II/III) või AIS	7864	9	7865	225	96,0 (92,3; 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud VIN II/III	7772	0	7744	10	100,0 (67,2; 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud VaIN II/III	7772	0	7744	9	100,0 (55,4; 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud suguelundite tüükad	7900	2	7902	193	99,0 (96,2; 99,9)
16 kuni 26 aasta vanused poisid ja mehed					
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud välissuguelundite tüükad***	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud suguelundite tüükad***	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud PIN I/II/III***	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud AIN II/III****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

* PPE (*per protocol efficacy*, protokollijärgne efektiivsus) populatsioon koosnes isikutest, kes said kõik 3 vaktsineerimist 1 aasta jooksul uuringuga liitumisest, kellel ei olnud uuringuprotokollist suuri kõrvalekaldeid ja olid naiivsed (PCR-i järgi negatiivsed ja seronegatiivsed) vastavate HPV tüüpide (6, 11, 16 ja 18) suhtes enne 1. annust ja 1 kuu pärast 3. annust (7. kuul).

[†] Kombineeritud uuringute analüüs oli kavandatud edasisivaatavalt ja seal kasutati sarnaseid uuringuga liitumise kriteeriume.

N = isikute arv, kellel oli vähemalt 1 järelvisiit pärast 7. kuud.

CI = *confidence interval*, usaldusvahemik.

** Patsiente jälgiti kuni 4 aasta jooksul (mediaan 3,6 aastat)

*** Jälgimisperioodi mediaan 2,4 aastat
**** Jälgimisperioodi mediaan 2,15 aastat

Efektiivsus 24 kuni 45 aasta vanustel naistel

qHPV vaktsiini efektiivsust hinnati naistel vanuses 24 kuni 45 aastat ühes platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 019, FUTURE III), kus osales kokku 3817 naist.

qHPV vaktsiini efektiivsus PPE populatsioonis kombineeritud esinemissageduse kohta HPV 6-, 11-, 16- või 18-ga seotud püsiva infektsiooni, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN-i, AIS-i ja emakakaelavähi vastu oli 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8). qHPV vaktsiini efektiivsus kombineeritud esinemissageduse kohta HPV 16- või 18-ga seotud püsiva infektsiooni, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN-i, AIS-i ja emakakaelavähi vastu oli 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

Pikaajalised efektiivsuse uuringud

Praegu tehakse osale isikutest 10...14 aastat pärast vaktsineerimist qHPV-ga järelkontrolli ohutuse, immunogeensuse ja kaitse osas HPV tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud kliiniliste haiguste eest.

Antikeha vastuse püsimist (pärast 3. annuse manustamist) 10 aastat on täheldatud noorukitel, kes vaktsineerimisel olid vanuses 9 kuni 15 aastat; 9 aastat naistel, kes vaktsineerimisel olid vanuses 16 kuni 23 aastat; 9,5 aastat meestel, kes vaktsineerimisel olid vanuses 16 kuni 26 aastat, ja 9,5 aastat naistel, kes vaktsineerimisel olid vanuses 24 kuni 45 aastat.

Pikaajalise jätkuregistri uuringus 16 kuni 23 aasta vanuselt põhiuuringu raames qHPV vaktsiiniga vaktsineeritud naistel (n=2084) ei täheldatud ühtegi HPV haiguse juhtu (HPV tüüp 6/11/16/18-seotud kõrge astme CIN) kuni ligikaudu 12 aasta jooksul. Selles uuringus leidis statistiliselt tõendamist ligikaudu 10-aastane kestev kaitse.

Kliiniliste uuringute pikaajalises jätkufaasis on täheldatud kaitset pärast 3. annuse manustamist kõigil PPE (*per protocol efficacy*, protokollijärgne efektiivsus) populatsiooni isikutel. PPE populatsioon koosnes isikutest:

- kellele tehti kõik 3 vaktsineerimist 1 aasta jooksul alates uuringusse kaasamisest, puudusid olulised kõrvalekalded uuringuprotokollist;
- kes olid enne 1. annuse manustamist seronegatiivsed asjakohas(t)e HPV tüübi/tüüpide (tüübid 6, 11, 16 ja 18) suhtes; 16-aastased ja vanemad isikud olid baasuuringusse kaasamisel PCR-negatiivsed asjakohas(t)e HPV tüübi/tüüpide suhtes enne 1. annuse manustamist ja kuni üks kuu pärast 3. annuse manustamist (7. kuul).

Neis kliiniliste uuringute pikendustes ei täheldatud ühtegi kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia juhtu ja ühtegi suguelundite tüügaste juhtu isikutel, keda immuniseeriti põhiuuringu raames qHPV vaktsiiniga:

- 10,7 aasta jooksul tüdrukutel (n=369) ja 10,6 aasta jooksul poistel (n=326), kes vaktsineerimisel olid vanuses 9 kuni 15 aastat (jälgimisperioodi mediaanid vastavalt 10,0 aastat ja 9,9 aastat);
- 11,5 aasta jooksul meestel (n=917), kes vaktsineerimisel olid vanuses 16 kuni 26 aastat (jälgimisperioodi mediaan 9,5 aastat) ja
- 10,1 aasta jooksul naistel (n=685), kes vaktsineerimisel olid vanuses 24 kuni 45 aastat (jälgimisperioodi mediaan 8,7 aastat).

Efektiivsus HIV-i nakatunud isikutel

qHPV vaktsiini ohutuse ja immunogeensuse kirjeldamiseks on teostatud üks uuring 126-l HIV-i nakatunud 7 kuni 12 aasta vanustel isikutel (kellest 96 sai qHPV vaktsiini), kelle ravieelne T-helperrakkude suhtarv (CD4%) oli ≥ 15 ja kes said vähemalt 3 kuud kõrge aktiivsusega retroviiruste vastast ravi, kui CD4% oli < 25 . Rohkem kui 96%-l patsientidest toimus kõigi nelja antigeeni

serokonversioon. GMT-d olid mõnevõrra väiksemad kui samas vanuses HIV-i mittenakatunutel teistes uuringutes. Väiksema immuunvastuse kliiniline tähtsus on teadmata. Ohutusprofiil sarnanes HIV-i mittenakatunute omale teistes uuringutes. Vaktsineerimine ei mõjutanud CD4% või HIV RNA esinemist plasmas.

Kliinilised uuringud Gardasil 9'ga

Gardasil 9 efektiivsust ja/või immunogeensust hinnati kaheksas kliinilises uuringus. Kliinilised uuringud, mis hindaksid Gardasil 9 efektiivsust platseebo suhtes ei olnud sobivad, sest vaktsineerimist HPV vastu soovitatakse ja tehakse paljudes riikides kaitseks HPV infektsiooni ja haiguse vastu.

Seetõttu hindas keskne kliiniline uuring (protokoll 001) Gardasil 9 efektiivsust kasutades kontrollina qHPV vaktsiini.

Efektiivsust HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 vastu hinnati peamiselt kasutades üldistamise strateegiat, mis näitas Gardasil 9 immunogeensuse (mõõdetuna GMT-des) sarnanemist qHPV vaktsiini omaga (protokoll 001, protokoll GDS01C/Protocol 009 ja protokoll GDS07C/Protocol 020).

Kesktes uuringus protokoll 001 järgi hinnati Gardasil 9 efektiivsust HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 vastu võrreldes qHPV vaktsiiniga naistel vanuses 16 kuni 26 aastat (N = 14 204: 7099 said Gardasil 9-t, 7105 said qHPV vaktsiini).

Protokoll 002 järgi hinnati Gardasil 9 immunogeensust tüdrukutel ja poistel vanuses 9 kuni 15 aastat ning naistel vanuses 16 kuni 26 aastat (N = 3066: Gardasil 9't said 1932 tüdrukut, 666 poissi ja 468 naist).

Protokoll 003 järgi hinnati Gardasil 9 immunogeensust meestel vanuses 16 kuni 26 aastat ja naistel vanuses 16 kuni 26 aastat (Gardasil 9't said 1103 heteroseksuaalset meest (HM), 313 mehega seksivat meest (MSM) ja 1099 naist).

Protokollide 005 ja 007 järgi hinnati Gardasil 9 samaaegset manustamist koos vaktsiinidega, mida tavapäraselt soovitatakse 11 kuni 15 aasta vanustele tüdrukutele ja poistele (N = 2295).

Protokoll 006 järgi hinnati Gardasil 9 manustamist tüdrukutele ja naistele vanuses 12 kuni 26 aastat, keda varem oli vaktsineeritud qHPV vaktsiiniga (N = 921; 615 said Gardasil 9't ja 306 said platseebot).

Protokoll GDS01C/Protocol 009 järgi hinnati Gardasil 9 immunogeensust tüdrukutel vanuses 9 kuni 15 aastat (N = 600; 300 said Gardasil 9't ja 300 said qHPV vaktsiini).

Protokoll GDS07C/Protocol 020 järgi hinnati Gardasil 9 immunogeensust meestel vanuses 16 kuni 26 aastat (N = 500; 249 said Gardasil 9't ja 251 said qHPV vaktsiini).

Protokoll 010 järgi hinnati Gardasil 9 2 annuse immunogeensust tüdrukutel ja poistel vanuses 9 kuni 14 aastat ning Gardasil 9 3 annuse immunogeensust tüdrukutel vanuses 9 kuni 14 aastat ja naistel vanuses 16 kuni 26 aastat (N = 1518; 753 tüdrukut; 451 poissi ja 314 naist).

Uuringud, mis toetavad Gardasil 9 efektiivsust HPV tüüpide 6, 11, 16, 18 vastu

Gardasil 9 võrdlus qHPV vaktsiiniga HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 suhtes viidi läbi naistel vanuses 16 kuni 26 aastat protokollist 001, tüdrukutel vanuses 9 kuni 15 aastat protokollist GDS01C/Protocol 009 ja meestel vanuses 16 kuni 26 aastat protokollist GDS07C/Protocol 020.

Samaväärsuse statistiline analüüs tehti 7. kuul võrreldes cLIA (*competitive Luminex immunoassay*, konkureeriv Luminexi immuunanalüüs) abil määratud HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 vastaste antikehade GMT-sid Gardasil 9't saanute ja Gardasili saanute vahel. GMT-des mõõdetud Gardasil 9 immuunvastused olid samaväärsed immuunvastustega Gardasilile (tabel 3). Kliinilistes uuringutes

muutusid kõigis uuritud rühmades 7. kuuks 98,2...100% Gardasil 9't saanutest seropositiivseteks vaktsiini kõigi 9 tüübi suhtes.

Tabel 3. Gardasil 9 ja qHPV vaktsiini (cLIA-I põhinevate) immuunvastuste võrdlus HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 suhtes PPI* populatsioonis 9 kuni 15 aasta vanustel tüdrukutel ning 16 kuni 26 aasta vanustel naistel ja meestel

POPULATSIOON	Gardasil 9		qHPV vaktsiin		Gardasil 9/ qHPV vaktsiin	
	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95% CI) mMU [§] /ml	GMT-de suhe	(95% CI) [#]
HPV 6 vastased antikehad						
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
16 kuni 26 aasta vanused naised	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
16 kuni 26 aasta vanused mehed	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
HPV 11 vastased antikehad						
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
16 kuni 26 aasta vanused naised	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
16 kuni 26 aasta vanused mehed	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) [¶]
HPV 16 vastased antikehad						
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
16 kuni 26 aasta vanused naised	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
16 kuni 26 aasta vanused mehed	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) [¶]
HPV 18 vastased antikehad						
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
16 kuni 26 aasta vanused naised	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
16 kuni 26 aasta vanused mehed	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) [¶]

*PPI (*per protocol immunogenicity*, protokollijärgne immunogeensus) populatsioon koosnes isikutest, kes said kõik 3 vaktsineerimist eelnevalt määratletud ajavahemiku jooksul, kellel ei olnud uuringuprotokollist suuri kõrvalekaldeid, kes vastasid eelnevalt määratletud intervalli kriteeriumitele 6. ja 7. kuu visiitide vahel, olid seronegatiivsed vastava HPV tüübi/tüüpide (6, 11, 16 ja 18) suhtes enne 1. annust ning 16 kuni 26 aasta vanuste naiste puhul olid PCR-i järgi negatiivsed vastava HPV tüübi/tüüpide suhtes enne esimese annuse manustamist ja 1 kuu pärast 3. annust (7. kuul).

[§] mMU = *milliMerck Units*, milliMerck ühikud.

[¶] p-väärtus < 0,001.

[#] Mittehalvemuse tõendamiseks oli nõutav, et GMT väärtuse 95% usaldusintervalli alumine piir ei ületaks 0,67. CI = *confidence interval*, usaldusvahemik.

GMT = *geometric mean titers*, tiitrite geomeetriline keskmine.

cLIA = *competitive Luminex immunoassay*, konkureeriv Luminexi immuunanalüüs.

N = isikute arv, kes randomiseeriti vastavasse vaktsineerimisrühma ja said vähemalt ühe süsti.

n = analüüsis arvesse läinud isikute arv.

Uuringud, mis toetavad Gardasil 9 efektiivsust HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 vastu

Gardasil 9 efektiivsust hinnati naistel vanuses 16 kuni 26 aastat aktiivse kontrolliga topeltpimedas randomiseeritud kliinilises uuringus (protokoll 001), mis hõlmas 14 204 naist (Gardasil 9 = 7099, qHPV vaktsiin = 7105). Isikutel tehti järelkontrolli kuni 67. kuuni pärast 3. annuse manustamist, 3 annusest möödunud aja mediaan oli 43 kuud.

Gardasil 9 oli efektiivne HPV 31-, 33-, 45-, 52- ja 58-ga seotud püsiva infektsiooni ja haiguse ennetamises (tabel 4). Gardasil 9 vähendas ka HPV 31-, 33-, 45-, 52- ja 58-ga seotud Pap-testi kõrvalekallete, emakakaela ja välissuguelundite protseduuride (nt biopsia) ja otsustavate emakakaela raviprotseduuride esinemissagedust (tabel 4).

Tabel 4. Gardasil 9 efektiivsuse analüüs HPV tüüpide 31, 33, 45, 52 ja 58 vastu PPE[‡] populatsioonis 16 kuni 26 aasta vanustel naistel

Haiguse tulemusnäitaja	Gardasil 9 N = 7099		qHPV vaktsiin N = 7105		Efektiivsus, %** (95% CI)
	n	Juhtude arv*	n	Juhtude arv*	
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN II/III, AIS, emakakaelavähk, VIN II/III, VaIN II/III, häbeme- ja tupevähk ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN II/III või AIS ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN II	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud CIN III	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud VIN II/III, VaIN II/III	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud püsiv infektsioon ≥ 6 kuud [§]	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud püsiv infektsioon ≥ 12 kuud [¶]	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud ASC-US HR-HPV positiivne või Pap [#] -testi halvem kõrvalekalle	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-ga seotud otsustavad emakakaela raviprotseduurid [†]	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡] PPE (*per protocol efficacy*, protokollijärgne efektiivsus) populatsioon koosnes isikutest, kes said uuringuga liitumise järgse 1 aasta jooksul kõik 3 vaktsineerimist, kellel ei olnud uuringuprotokollist suuri kõrvalekaldeid, olid naiivsed (PCR-i järgi negatiivsed ja seronegatiivsed) vastava HPV tüübi/tüüpide (31, 33, 45, 52 ja 58) suhtes enne 1. annust ja kes jäid PCR-i järgi negatiivseks vastava HPV tüübi/tüüpide suhtes 1 kuu pärast 3. annust (7. kuul).

N = isikute arv, kes randomiseeriti vastavasse vaktsineerimisrühma ja said vähemalt ühe süsti.

n = analüüsis arvesse läinud isikute arv.

[§] Kahel või enamal järjestikusel visiidil, mille vahe oli 6 (± 1) kuud, tuvastati proovidest püsiv infektsioon.

[¶] Kolmel või enamal järjestikusel visiidil, mille vahe oli 6 (± 1) kuud, tuvastati proovidest püsiv infektsioon.

[#] Papanicolaou test.

CI = *confidence interval*, usaldusvahemik.

ASC-US = *atypical squamous cells of undetermined significance*, ebaselge tähtsusega atüüpilised skvamoossed rakud.

HR = *high risk*, kõrge risk.

* Isikute arv, kellel oli vähemalt 1 järelvisiit pärast 7. kuud.

** Isikuid järelkontrolliti kuni 67 kuud pärast 3. annust (mediaan 43 kuud pärast 3. annust).

^a PPE populatsioonis ei diagnoositud emakakaelavähi, VIN II/III, häbeme- ega tupevähi juhte.

[†] Elektrokirurgiline lingektsioon (*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP) või konisatsioon.

Täiendav Gardasil 9 efektiivsuse hindamine HPV vaktsiinitüüpide vastu

Kuna Gardasil 9 efektiivsust ei saanud platseebo suhtes hinnata, siis tehti järgmisi uurivaid analüüse.

Gardasil 9 efektiivsuse hindamine protokollijärgse efektiivsuse populatsioonis emakakaela raskekujuliste haiguste vastu, mida põhjustavad HPV vaktsiinitüübid

Gardasil 9 efektiivsus HPV vaktsiinitüüpidega seotud CIN II ja kõrgema astme vastu võrreldes qHPV vaktsiiniga oli 94,4% (95% CI: 78,8; 99,0), 2/5952 vs. 36/5947 juhtu. Gardasil 9 efektiivsus HPV vaktsiinitüüpidega seotud CIN III vastu võrreldes qHPV vaktsiiniga oli 100% (95% CI: 46,3; 100,0), 0/5952 vs. 8/5947 juhtu.

Gardasil 9 mõju HPV vaktsiinitüüpidega seotud emakakaela biopsia ja otsustava raviprotseduuri vajadusele protokollijärgse efektiivsuse populatsioonis

Gardasil 9 efektiivsus HPV vaktsiinitüüpidega seotud emakakaela biopsia vajaduse vastu võrreldes qHPV vaktsiiniga oli 95,9% (95% CI: 92,7; 97,9), 11/6016 vs. 262/6018 juhtu. Gardasil 9 efektiivsus HPV vaktsiinitüüpidega seotud emakakaela otsustava raviprotseduuri (sh LEEP-i või konisatsiooni) vajaduse vastu võrreldes qHPV vaktsiiniga oli 90,7% (95% CI: 76,3; 97,0), 4/6016 vs. 43/6018 juhtu.

Pikaajalise efektiivsuse uuringud

Patsientide alarühma jälgitakse 10 kuni 14 aastat pärast Gardasil 9 vaksineerimist ohutuse, immunogeensuse ja vaktsiinis esindatud HPV tüüpidega seotud kliiniliste haiguste vastase efektiivsuse suhtes.

Kliiniliste uuringute protokollide 001 ja 002 pikaajalistes pikendustes täheldati efektiivsust PPE populatsioonis. PPE populatsiooni kuulusid järgmised isikud:

- kes olid saanud kõik 3 vaksineerimist 1 aasta jooksul pärast uuringusse kaasamist, ilma suurte kõrvalekalleteta uuringuprotokollist;
- kes olid seronegatiivsed vastava(te) HPV vaktsiinitüübi/tüüpide suhtes enne 1. annust ja 16 kuni 26 aasta vanuste naiste puhul PCR-negatiivsed vastava(te) HPV vaktsiinitüübi/tüüpide suhtes enne 1. annust kuni üks kuu pärast 3. annust (7. kuul).

Protokoll 001 registriuurings ei täheldatud ühtegi HPV vaktsiinitüübiga seotud kõrge astme CIN juhtu 7,6 aasta jooksul pärast 3. annust (jälgimisperioodi mediaan 4,4 aastat) naiste seas (n = 1782), kes Gardasil 9'ga vaksineerimise ajal olid vanuses 16 kuni 26 aastat.

Protokolli 002 pikendusuuringus ei täheldatud ühtegi kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia või suguelundite tüügaste juhtu 6,4 aasta jooksul pärast 3. annust (jälgimisperioodi mediaan 5,9 aastat) tüdrukutel (n = 753) ega poistel (n=227), kes Gardasil 9'ga vaksineerimise ajal olid vanuses 9 kuni 15 aastat.

Immunogeensus

HPV-vastase tiitri miinimumi, mis vastab efektiivsele kaitsele, ei ole kindlaks tehtud.

Vaktsiini iga HPV tüübi immunogeensuse hindamiseks kasutati tüübispetsiifilisi immuuanalüüse tüübispetsiifiliste standarditega. Need katsud mõõtsid antikehasid võrdluses iga HPV tüübi neutraliseerivate epitoopidega. Nende katsude mõõtkava on unikaalne iga HPV tüübi jaoks, mistõttu ei ole kohane teha võrdlusi tüüpide vahel ja teiste katsudega.

Immuunvastus Gardasil 9'le 7. kuul

Immunogeensust mõõdeti 1.) isikute protsendina, kes olid seropositiivsed vaktsiini vastava HPV tüübi vastaste antikehade suhtes ja 2.) GMT-na.

Gardasil 9 põhjustas 7. kuul mõõdetuna stabiilse HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 45, HPV 52 ja HPV 58 vastaste antikehade tekke protokollides 001, 002, 005, 007 ja GDS01C/Protocol 009 (tabel 5). Kliinilistes uuringutes kõigis testitud rühmades muutusid 99,6...100% Gardasil 9't saanutest 7. kuuks seropositiivseteks vaktsiini kõigi 9 tüübi vastaste antikehade suhtes. GMT-d olid tüdrukutel ja poistel kõrgemad kui naistel vanuses 16 kuni 26 aastat ning poistel kõrgemad kui tüdrukutel ja naistel.

Tabel 5. Kokkuvõtte PPI* populatsioonis 7. kuul cLIA abil määratud HPV-vastaste tiitrite geomeetristest keskmistest

Populatsioon	N	n	GMT (95% CI) mMU [§] /ml
HPV 6 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2349	1744,6 (1684,7; 1806,7)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1055	2085,3 (1984,2; 2191,6)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4321	893,7 (873,5; 914,3)
HPV 11 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2350	1289,7 (1244,3; 1336,8)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1055	1469,2 (1397,7; 1544,4)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4327	669,3 (653,6; 685,4)
HPV 16 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2405	7159,9 (6919,7; 7408,5)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1076	8444,9 (8054,2; 8854,5)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4361	3159,0 (3088,6; 3231,1)
HPV 18 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2420	2085,5 (2002,2; 2172,3)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1074	2620,4 (2474,3; 2775,2)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4884	809,9 (789,2; 831,1)
HPV 31 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2397	1883,3 (1811,3; 1958,1)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1069	2173,5 (2057,0; 2296,6)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4806	664,8 (647,4; 682,6)
HPV 33 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2418	960,6 (927,5; 994,9)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1076	1178,6 (1120,9; 1239,4)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	5056	419,2 (409,6; 429,1)
HPV 45 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2430	728,7 (697,6; 761,2)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1079	841,7 (790,0; 896,7)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	5160	254,1 (247,0; 261,5)
HPV 52 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2426	978,2 (942,8; 1015,0)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1077	1062,2 (1007,2; 1120,2)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4792	382,4 (373,0; 392,0)
HPV 58 vastased antikehad			
9 kuni 15 aasta vanused tüdrukud	2805	2397	1306,0 (1259,8; 1354,0)
9 kuni 15 aasta vanused poisid	1239	1072	1545,8 (1470,6; 1624,8)
16 kuni 26 aasta vanused naised	7260	4818	489,2 (477,5; 501,2)

*PPI (*per protocol immunogenicity*, protokollijärgne immunogeensus) populatsioon koosnes isikutest, kes said kõik 3 vaksineerimist eelnevalt määratletud ajavahemiku jooksul, kellel ei olnud uuringuprotokollist suuri kõrvalekaldeid, kes vastasid eelnevalt määratletud intervalli kriteeriumitele 6. ja 7. kuu visiitide vahel, olid seronegatiivsed vastava HPV tüübi/tüüpide (6, 11, 16 ja 18) suhtes enne 1. annust ning naistel vanuses 16 kuni 26 aastat olid PCR-i järgi negatiivsed vastava HPV tüübi/tüüpide suhtes enne esimese annuse manustamist ja 1 kuu pärast 3. annust (7. kuul).

[§] mMU = *milliMerck Units*, milliMerck ühikud.

cLIA = *competitive Luminex immunoassay*, konkureeriv Luminexi immuunanalüüs.

CI = *confidence interval*, usaldusvahemik.

GMT = *geometric mean titers*, tiitrite geomeetiline keskmine.

N = isikute arv, kes randomiseeriti vastavasse vaksineerimisrühma ja said vähemalt ühe süsti.

n = analüüsis arvesse läinud isikute arv.

HPV-vastane vastus oli 7. kuul 9 kuni 15 aasta vanuste tüdrukute/poiste seas sarnane HPV-vastase vastusega naistel vanuses 16 kuni 26 aastat Gardasil 9 immunogeensuse uuringute kombineeritud andmebaasi järgi.

Selle immunogeensuse üldistamise põhjal järeldatakse Gardasil 9 efektiivsust tüdrukutel ja poistel vanuses 9 kuni 15 aastat.

Protokollis 003 olid HPV-vastaste antikehade GMT-d 7. kuul 16 kuni 26 aasta vanustel poistel ja meestel (HM) sarnased 16 kuni 26 aasta vanuste tüdrukute ja naiste HPV-vastaste antikehade GMT-dega (HPV vaktsiinitüübid). Kõrget immunogeensust täheldati ka MSM-idel vanuses 16 kuni 26 aastat, kuigi see oli väiksem kui HM-idel, sarnaselt qHPV vaktsiinile. Protokollis 020/GDS07C olid HPV-vastaste antikehade GMT-d 7. kuul 16 kuni 26 aasta vanustel poistel ja meestel (HM) sarnased 16 kuni 26 aasta vanuste poiste ja meeste HPV-vastaste antikehade GMT-dega qHPV vaktsiini (HPV 6, 11, 16 ja 18) kasutamisel. Need tulemused toetavad Gardasil 9 efektiivsust meestel.

Uuringuid üle 26-aastastel naistel ei ole tehtud. Gardasil 9 efektiivsus naistel vanuses 27 kuni 45 aastat 4 esialgse tüübi suhtes on eeldatav. See põhineb 1.) qHPV vaktsiini kõrgel efektiivsusel naistel vanuses 16 kuni 45 aastat ja 2.) Gardasil 9 ja qHPV vaktsiini sarnasel immunogeensusel tüdrukutel ja naistel vanuses 9 kuni 26 aastat.

Immuunvastuse püsivus Gardasil 9'le

Antikeha vastuse püsivust pärast kogu Gardasil 9 vaktsineerimiskuuri lõpetamist uuritakse isikute alarühmal, keda jälgitakse vähemalt 10 aastat pärast vaktsineerimist ohutuse, immunogeensuse ja efektiivsuse osas.

Poistel ja tüdrukutel vanuses 9 kuni 15 aastat (protokoll 002) on näidatud antikeha vastuse püsimist vähemalt 5 aastat; sõltuvalt HPV tüübist olid 90...99% isikutest seroposiitvused.

Naistel vanuses 16 kuni 26 aastat (protokoll 001) on näidatud antikeha vastuse püsimist vähemalt 5 aastat; sõltuvalt HPV tüübist olid 78...100% isikutest seroposiitvused. Efektiivsus säilis kõigil isikutel sõltumata seroposiitvuse vastusest mis tahes vaktsiini HPV tüübi suhtes kuni uuringu lõpuni (kuni 67 kuud pärast 3. annuse manustamist; jälgimisperioodi mediaan pärast 3. annust 43 kuud).

GMT väärtused HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 puhul olid arvuliselt võrreldavad qHPV vaktsiini saanud isikutega vähemalt 3,5 aasta jooksul.

Tõendid anamnesticilise reaktsiooni (immuunmälu) kohta

Anamnesticiline reaktsioon leidis tõendamist vaktsineeritud naistel, kes olid seroposiitvused vastava(te) HPV tüübi/tüüpide suhtes enne vaktsineerimist. Lisaks esines naistel (n = 150) PPI populatsioonis, kes said Gardasil 9 kolm aastat protokollis 001 ja korduva annuse 5 aastat pärast vaktsineerimise algust uuringu pikenduse käigus, kiire ja tugev anamnesticiline reaktsioon, mis ületas anti-HPV GMT väärtused, mida täheldati 1 kuu pärast 3. annuse manustamist.

Gardasil 9 manustamine eelnevalt qHPV vaktsiiniga vaktsineeritutele

Protokollis 006 järgi hinnati Gardasil 9 immunogeensust 921 tüdrukul ja naisel (vanuses 12 kuni 26 aastat), keda oli eelnevalt vaktsineeritud qHPV vaktsiiniga. Isikutel, kes pärast qHPV vaktsiini 3 aastat said Gardasil 9't, möödus vähemalt 12 kuud vaktsineerimise lõpetamisest qHPV vaktsiiniga, enne kui alustati vaktsineerimist Gardasil 9'ga 3-annuselise skeemi järgi (ajavahemik oli ligikaudu 12...36 kuud).

Protokollijärgses populatsioonis oli 7. kuul Gardasil 9't saanutest seroposiitvused HPV vaktsiinitüüpide suhtes 98,3...100%. GMT-d HPV tüüpidele 6, 11, 16 ja 18 olid kõrgemad kui populatsioonis, kes varem ei olnud saanud qHPV vaktsiini teistes uuringutes, samas kui GMT-d HPV tüüpidele 31, 33, 45, 52 ja 58 olid madalamad. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus on teadmata.

Gardasil 9 immuunvastused 2-annuselise skeemi kasutamisel 9...14-aastastel (kaasa arvatud) isikutel

Protokolli 010 järgi hinnati antikehavastuseid 9 HPV tüübi suhtes pärast Gardasil 9'ga teostatud vaktsineerimisi järgmistes kohortides: tüdrukud ja poisid vanuses 9 kuni 14 aastat, kes said 2 annust 6-kuulise või 12-kuulise intervalliga (+/- 1 kuu); tüdrukud vanuses 9 kuni 14 aastat, kes said 3 annust (0, 2, 6 kuud), ja naised vanuses 16 kuni 26 aastat, kes said 3 annust (0, 2, 6 kuud).

Üks kuu pärast määratud skeemi alusel manustatud viimast vaktsiiniannust oli kõigis gruppides vaktsiini 9 HPV tüübi suhtes tekkinud antikehadega seropositiivsete isikute osakaal 97,9% kuni 100%. GMT väärtused olid kõrgemad tüdrukutel ja poistel, kes said Gardasil 9 kaks annust (kas 0 ja 6 kuud või 0 ja 12 kuud), võrreldes tüdrukute ja naistega vanuses 16 kuni 26 aastat, kes said Gardasil 9 kolm annust (0, 2 ja 6 kuud) iga HPV tüübi puhul vaktsiini koostisse kuuluvast 9-st tüübist. Nende immunogeensuse andmete alusel võib väita, et Gardasil 9 2-annuseline skeem on efektiivne tüdrukutel ja poistel vanuses 9 kuni 14 aastat.

Samas uuringus olid tüdrukutel ja poistel vanuses 9 kuni 14 aastat üks kuu pärast viimast vaktsiiniannust GMT väärtused mõnede vaktsiini tüüpide osas 2-annuselise skeemi puhul arvuliselt väiksemad võrreldes 3-annuselise skeemiga (st HPV tüübid 18, 31, 45 ja 52 pärast 0, 6 kuud ja HPV tüüp 45 pärast 0, 12 kuud). Selle leiu kliiniline tähendus on teadmata.

Tüdrukutel ja poistel, kes said 2 annust 6- kuni 12-kuulise intervalli järel (+/- 1 kuu), tõendati püsiv antikehavastus 36. kuul; sõltuvalt HPV tüübist olid seropositiivsed 81% kuni 99% tüdrukutest ja poistest, kes said 2 annust 6-kuulise intervalli järel, ja 88% kuni 100% tüdrukutest ja poistest, kes said 2 annust 12-kuulise intervalli järel. 36. kuul püsis GMT väärtuste mittehalvumus tüdrukutel ja poistel vanuses 9 kuni 14 aastat, kes said 2 annust 6-kuulise intervalli järel (+/- 1 kuu), võrreldes GMT väärtustega naistel vanuses 16 kuni 26 aastat, kes said Gardasil 9 kolm annust.

Ühes kliinilises uuringus näidati, et tüdrukutel vanuses 9 kuni 13 aastat, kes said 2 annust qHPV vaktsiini, püsis antikehavastus vähemalt 5 aastat.

Gardasil 9 2-annuselise skeemi korral ei ole kestav kaitse tõendatud.

Rasedus

Rasedatel naistel ei ole tehtud spetsiaalseid uuringuid Gardasil 9'ga. Gardasil 9 kliinilises arendusprogrammis kasutati aktiivse kontrollina qHPV vaktsiini.

Gardasil 9 kliinilise arendamise jooksul teatati vähemalt ühest rasedusest 2586 naise hulgas (1347 Gardasil 9 rühmas vs. 1239 qHPV vaktsiini rühmas). Gardasil 9't või qHPV vaktsiini saanute ebasoodsa lõpptulemusega raseduste korral oli vääraarengute iseloom ning osakaal sarnane ja vastavuses üldpopulatsiooni omadega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuring rottidel, mis hõlmas ka üksikannuse toksilisuse ja paikse taluvuse hindamist, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Emastele rottidele manustatud Gardasil 9 ei mõjutanud paaritumisaktiivsust, fertiilsust ega embrüo/loote arengut.

Emastele rottidele manustatud Gardasil 9 ei mõjutanud järglaste arengut, käitumist, sigimisjõudlust ega viljakust. Kõigi 9 HPV tüübi vastased antikehad kandusid järglastele üle tiinuse ja imetamise ajal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriumkloriid
L-histidiin
Polüsorbaat 80
Natriumboraat
Süstevesi

Adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Gardasil 9 süstesuspensioon:

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Gardasil 9't tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik pärast külmkapist välja võtmist.

Stabiilsusandmed viitavad, et vaktsiini komponendid on stabiilsed 72 tundi temperatuuridel 8°C...25°C või 0°C...2°C. Pärast selle perioodi lõppu tuleb Gardasil 9 ära kasutada või hävitada. Need andmed on ettenähtud ainult tervishoiutöötajatele ajutiste temperatuuri kõrvalekallete juhiseks.

Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis:

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Gardasil 9't tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik pärast külmkapist välja võtmist.

Stabiilsusandmed viitavad, et vaktsiini komponendid on stabiilsed 72 tundi temperatuuridel 8°C...25°C või 0°C...2°C. Pärast selle perioodi lõppu tuleb Gardasil 9 ära kasutada või hävitada. Need andmed on ettenähtud ainult tervishoiutöötajatele ajutiste temperatuuri kõrvalekallete juhiseks.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gardasil 9 süstesuspensioon:

0,5 ml suspensiooni viaalis (klaasist) korgi (halobutüülist) ja eemaldatava plastikkattega (alumiiniumist kinnitusega), 1 viaal pakendis.

Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis:

0,5 ml suspensiooni süstlis (klaasist) kolvi (silikooniga FluroTec-kattega bromobutüüli elastomeerist), kaitsekatte (süntetilisest isopreeni ja bromobutüüli segust) ja kahe nõelaga, 1 või 10 komplekti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Gardasil 9 süstesuspensioon:

- Gardasil 9 võib enne loksutamist paista valge sademega selge vedelikuna.
- Enne kasutamist loksutage korralikult suspensiooni tekitamiseks. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.
- Enne manustamist kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.
- Võtke üheannuselisest viaalst 0,5 ml vaktsiiniannus kasutades steriilset nõela ja süstalt.
- Süstige kohe kasutades intramuskulaarset manustamisteed eelistades õlavarre deltalihase piirkonda või reie ülemist eesmist külgmist ala.
- Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on tarnitud. Kasutada tuleb vaktsiini kogu soovitud annust.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis:

- Gardasil 9 võib enne loksutamist paista valge sademega selge vedelikuna.
- Enne kasutamist loksutage süstlit suspensiooni tekitamiseks korralikult. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.
- Enne manustamist kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.
- Pakendis on kaasas kaks erineva pikkusega nõela, valige olenevalt patsiendi suurusest ja kehakaalust sobiva pikkusega nõel, et tagada nõuetekohane intramuskulaarne süstimine.
- Kinnitage nõel seda päripäeva keerates kuni nõel on kindlalt süstla küljes. Süstige kogu annus tavapärasest süstimistehnikat kasutades.
- Süstige kohe kasutades intramuskulaarset manustamisteed eelistades õlavarre deltalihase piirkonda või reie ülemist eesmist külgmist ala.
- Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on tarnitud. Kasutada tuleb vaktsiini kogu soovitud annust.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. juuni 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle preparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogiliste toimeainete tootja(d) nimi ja aadress

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKENDI TEKST
Üheannuseline viaal, 1 pakendis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil 9 süstesuspensioon
Inimese papilloomiviiruse (rekombinantne adsorbeeritud) 9-valentne vaktsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml):
30 µg HPV tüübi 6 L1-valku,
40 µg HPV tüübi 11 ja 18 L1-valku,
60 µg HPV tüübi 16 L1-valku,
20 µg HPV tüübi 31, 33, 45, 52 ja 58 L1-valku

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (0,5 mg alumiiniumi).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon
1 viaal (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist korralikult loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {MM/YYYY}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1007/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
VIAALI SILDI TEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Gardasil 9
Süstevedelik
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {MM/YYYY}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

MSD VACCINS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKENDI TEKST
2 nõelaga süstel; 1, 10 pakendis

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis
Inimese papilloomiviiruse (rekombinantne adsorbeeritud) 9-valentne vaktsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml):
30 µg HPV tüübi 6 L1-valku,
40 µg HPV tüübi 11 ja 18 L1-valku,
60 µg HPV tüübi 16 L1-valku,
20 µg HPV tüübi 31, 33, 45, 52 ja 58 L1-valku

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (0,5 mg alumiiniumi).

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon
1 süstel (0,5 ml) 2 nõelaga
10 süstlit (0,5 ml) 2 nõelaga

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist korralikult loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {MM/YYYY}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**
Süstli sildi tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Gardasil 9
Süstevedelik
i.m.
Inimese papilloomiviiruse 9-valentne vaktsiin

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {MM/YYYY}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

MSD VACCINS

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gardasil 9 süstesuspensioon

Inimese papilloomiviiruse (rekombinantne adsorbeeritud) 9-valentne vaktsiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne teie või teie lapse vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gardasil 9 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil 9't
3. Kuidas Gardasil 9't antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gardasil 9't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gardasil 9 ja milleks seda kasutatakse

Gardasil 9 on vaktsiin lastele ja noorukitele alates 9. eluaastast ning täiskasvanutele. Seda tehakse kaitseks inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) tüüpide 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 poolt põhjustatud haiguste vastu.

Nendeks haigusteks on naissuguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) ning päraku vähieelsed kahjustused ning kasvaja ja suguelundite tüükad naistel ja meestel.

Gardasil 9't on uuritud 9...26-aastastel meestel ja naistel.

Gardasil 9 kaitseb HPV tüüpide vastu, mis põhjustavad enamiku nendest haigusjuhtudest.

Gardasil 9 on mõeldud nende haiguste ennetamiseks. Vaktsiini ei kasutata HPV-ga seotud haiguste raviks. Gardasil 9'i ei ole mõju isikutele, kel juba on püsiv nakkus või haigus, mis on seotud ükskõik millise vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga. Siiski, kui isik on nakatunud juba ühe või mitme vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, kaitseb Gardasil 9 siiski haiguste eest, mis on seotud teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega.

Gardasil 9 ei saa põhjustada HPV-ga seotud haigusi.

Kui isikut vaktsineeritakse Gardasil 9'ga, siis immuunsüsteem (keha looduslik kaitsesüsteem) ergutab antikehade teket vaktsiini 9 HPV tüübi vastu, et aidata kaitsta nende viiruste poolt tekitatud haiguste eest.

Kui teie või teie laps saate esimese annuse Gardasil 9't, siis peate te kogu vaktsineerimiskuuri tegema Gardasil 9'ga.

Kui teie või teie laps on juba saanud HPV vaktsiini, siis küsige oma arstilt, kas Gardasil 9 sobib teile.

Gardasil 9't tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhistega.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil 9't

Ärge laske Gardasil 9't manustada, kui:

- teie või teie laps olete toimeainete või selle vaktsiini mis tahes koostisosade suhtes (loetletud teiste koostisosade all – lõigus 6) allergiline;
- teil või teie lapsel on tekkinud allergiline reaktsioon pärast Gardasili või Silgardi (HPV tüübid 6, 11, 16 ja 18) või Gardasil 9 annuse manustamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on veritsushäire (haigus, mis põhjustab normaalsest rohkem verejookse), nt hemofilia;
- on nõrgestatud immuunsüsteem, nt geneetilise defekti, HIV nakkuse või immuunsüsteemi mõjutavate ravimite tõttu;
- on kõrge palavikuga kulgev haigus. Siiski, väike palavik või ülemiste hingamisteede nakkus (nt külmetus) ei ole iseenesest põhjused vaktsineerimise edasilükkamiseks.

Minestamine, mõnikord koos kukumisega, võib tekkida (valdavalt noorukitel) pärast mis tahes nõelatorget. Seetõttu rääkige arstile või meditsiiniõele, kui eelmisel süsti tegemisel minestati.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Gardasil 9 täielikult kaitsta kõiki vaktsineerituid.

Gardasil 9 ei kaitse inimese papilloomiviiruse iga tüübi eest, seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Vaktsineerimine ei asenda tavapäraselt emakakaela sõeluuringut. Kui te olete naine, **peate jätkuvalt järgima oma arsti juhiseid emakakaela äigepreparaadi/Pap-testi tegemise ning ennetavate ja kaitsvate abinõude osas.**

Millist muud tähtsat teavet peaksite teie või teie laps teadma Gardasil 9 kohta

Kaitse kestus ei ole veel teada. Lisaannuse vajalikkust uuritakse käimasolevates pikaajalistes jätku-uuringutes.

Muud ravimid ja Gardasil 9

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Gardasil 9't võib manustada samal visiidil koos difteeria (d) ja teetanuse (T) vaktsiinidega kombinatsioonis kas läkakõha (atsellulaarne, komponentvaktsiin) (ap) ja/või poliomüeliidi (inaktiveeritud) (IPV) vaktsiinide (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaktsiinide) lisaannusega kasutades erinevaid süstekohti (teie keha teist osa, nt teist kätt või jalga).

Gardasil 9 toime ei pruugi olla optimaalne, kui seda kasutatakse koos immuunsüsteemi pärssivate ravimitega.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt pillid) ei vähendanud Gardasil 9'ga saavutatud kaitset.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arstiga.

Gardasil 9't võib manustada rinnaga toitvatele või seda teha kavatsevatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Gardasil 9 võib kergelt ning ajutiselt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Gardasil 9 sisaldab naatriumkloriidi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Gardasil 9't antakse

Gardasil 9't süstib teie arst. Gardasil 9 on ette nähtud vähemalt 9-aastastele noorukitele ja täiskasvanutele.

Kui te olete esimese süste tegemise ajal 9- kuni 14-aastane (kaasa arvatud)

Gardasil 9 saab manustada 2-annuselise skeemi alusel:

- Esimene süste: valitud kuupäeval
- Teine süste: 5 kuni 13 kuud pärast esimest süstet

Kui teine vaktsiiniannus manustatakse varem kui 5 kuud pärast esimest annust, tuleb alati manustada ka kolmas annus.

Gardasil 9 saab manustada 3-annuselise skeemi alusel:

- Esimene süste: valitud kuupäeval
- Teine süste: 2 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 1 kuu pärast esimest annust)
- Kolmas süste: 6 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust)

Kõik kolm annust tuleb manustada ühe aasta jooksul. Kui vajate rohkem infot, pidage palun nõu oma arstiga.

Kui te olete esimese süste tegemise ajal 15-aastane või vanem

Gardasil 9 tuleb manustada 3-annuselise skeemi alusel:

- Esimene süste: valitud kuupäeval
- Teine süste: 2 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 1 kuu pärast esimest annust)
- Kolmas süste: 6 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust)

Kõik kolm annust tuleb manustada ühe aasta jooksul. Kui vajate rohkem infot, pidage palun nõu oma arstiga.

On soovitatav, et isikud, kes saavad esimese annuse Gardasil 9'ga, teostaksid kogu vaktsineerimiskuuri Gardasil 9'ga.

Gardasil 9't süstitakse läbi naha lihasesse (eelistatult õlavarre- või reielihasesse).

Kui Gardasil 9 üks annus jääb manustamata

Kui ettenähtud süst jääb tegemata, otsustab teie arst, millal saamata jäänud annus manustada. Tähtis on järgida oma arsti või õe juhiseid selle kohta, millal tulla visiitidele järgmiste annuste manustamiseks. Kui te unustate või ei saa külastada arsti ettenähtud ajal, küsige oma arstilt nõu. Kui esimese annusena on teile manustatud Gardasil 9't, siis vaktsinatsioonikuuri lõpetamiseks peavad ka järgmised annused olema manustatud Gardasil 9'ga, mitte mõne teise HPV vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle vaktsiini kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Gardasil 9 kasutamist võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest): kõrvaltoimed süstekohas (valu, turse ning punetus) ja peavalu.

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel kümnest): kõrvaltoimed süstekohal (verevalum ja sügelus), palavik, väsimus, pearinglus ja iiveldus.

Kui Gardasil 9't manustati samal visiidil koos kombineeritud difteeria, teetanuse, läkakõha (atsellulaarne, komponentvaktsiin) ja poliomüeliidi (inaktiveeritud) vaktsiini lisaannusega, täheldati sagedamini süstekoha turset.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Gardasili ja Silgardiga ning neid võib esineda ka pärast Gardasil 9 manustamist

Kirjeldatud on minestamist, millega mõnikord kaasneb värisemine või kangestumine. Kuigi minestamist esineb harva, tuleb patsiente jälgida 15 minuti jooksul pärast HPV vaktsiini saamist.

Kirjeldatud on allergilisi reaktsioone. Mõned neist reaktsioonidest on olnud tõsised. Sümptomiteks võivad olla hingamisraskus, vilisev hingamine, nõgestõbi ja/või lööve.

Nagu ka teiste vaktsiinidega, on üldise kasutamise käigus teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: lümfisõlmede suurenemine (kaelal, kaenlaalustes või kubeme piirkonnas), lihasnõrkus, aistingute häired; käte, jalgade ja ülakeha surisemine või segasus (Guillaini-Barré sündroom, äge paljukoldeline peaaaju-seljaajupõletik), oksendamine, liigesevalu, lihasvalu, ebatavaline väsimus või nõrkus, külmavärinad, üldine halb enesetunne, normaalsest kergemini tekkiv veritsemine või verevalumid ja nahainfektsioon süstekohal.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gardasil 9't säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast märgistust „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gardasil 9 sisaldab

Toimeained on inimese papilloomiviiruse tüüpide (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58) kõrgpuhastatud mittenakkuslikud valgud.

1 annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu:

30 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 6 L1-valku ^{2,3} .
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 11 L1-valku ^{2,3} .
60 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 16 L1-valku ^{2,3} .
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 18 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 31 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 33 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 45 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 52 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 58 L1-valku ^{2,3} .

¹ Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

² L1-valk viirustelaadsete partiklitenä, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

³ Adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadi adjuvandile (0,5 milligrammi alumiiniumi).

Adjuvandina on vaktsiinile lisatud amorfne alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaat. Vaktsiini abiaineid lisatakse selleks, et parandada vaktsiinide immuunvastust.

Teised koostisosad vaktsiini suspensioonis on naatriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat ja süstevesi.

Kuidas Gardasil 9 välja näeb ja pakendi sisu

1 Gardasil 9 süstesuspensiooni annus on 0,5 ml.

Enne loksutamist võib Gardasil 9 olla valge sademega selge vedelik. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

Gardasil 9't on pakendis 1.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Prantsusmaa

Tootja

Merck Sharp and Dohme B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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
clie@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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajateleGardasil 9 süstesuspensioon:

- Gardasil 9 võib enne loksutamist paista valge sademega selge vedelikuna.
- Enne kasutamist loksutage korralikult suspensiooni tekitamiseks. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.
- Enne manustamist kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.
- Võtke üheannuselisest viaalist 0,5 ml vaktsiiniannus kasutades steriilset nõela ja süstalt.
- Süstige kohe kasutades intramuskulaarset manustamisteed eelistades õlavarre deltalihase piirkonda või reie ülemist eesmist külgmist ala.
- Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on tarnitud. Kasutada tuleb vaktsiini kogu soovitud annust.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis

Inimese papilloomiviiruse (rekombinantne adsorbeeritud) 9-valentne vaktsiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne teie või teie lapse vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gardasil 9 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil 9't
3. Kuidas Gardasil 9't antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gardasil 9't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gardasil 9 ja milleks seda kasutatakse

Gardasil 9 on vaktsiin lastele ja noorukitele alates 9. eluaastast ning täiskasvanutele. Seda tehakse kaitseks inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) tüüpide 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 poolt põhjustatud haiguste vastu.

Nendeks haigusteks on naissuguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) ning päraku vähieelsed kahjustused ning kasvaja ja suguelundite tüükad naistel ja meestel.

Gardasil 9't on uuritud 9...26-aastastel meestel ja naistel.

Gardasil 9 kaitseb HPV tüüpide vastu, mis põhjustavad enamiku nendest haigusjuhtudest.

Gardasil 9 on mõeldud nende haiguste ennetamiseks. Vaktsiini ei kasutata HPV-ga seotud haiguste raviks. Gardasil 9'i ei ole mõju isikutele, kel juba on püsiv nakkus või haigus, mis on seotud ükskõik millise vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga. Siiski, kui isik on nakatunud juba ühe või mitme vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, kaitseb Gardasil 9 siiski haiguste eest, mis on seotud teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega.

Gardasil 9 ei saa põhjustada HPV-ga seotud haigusi.

Kui isikut vaktsineeritakse Gardasil 9'ga, siis immuunsüsteem (keha looduslik kaitsesüsteem) ergutab antikehade teket vaktsiini 9 HPV tüübi vastu, et aidata kaitsta nende viiruste poolt tekitatud haiguste eest.

Kui teie või teie laps saate esimese annuse Gardasil 9't, siis peate te kogu vaktsineerimiskuuri tegema Gardasil 9'ga.

Kui teie või teie laps on juba saanud HPV vaktsiini, siis küsige oma arstilt, kas Gardasil 9 sobib teile.

Gardasil 9't tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhistega.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil 9't

Ärge laske Gardasil 9't manustada, kui:

- teie või teie laps olete toimeainete või selle vaktsiini mis tahes koostisosade suhtes (loetletud teiste koostisosade all – lõigus 6) allergiline;
- teil või teie lapsel on tekkinud allergiline reaktsioon pärast Gardasili või Silgardi (HPV tüübid 6, 11, 16 ja 18) või Gardasil 9 annuse manustamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on veritsushäire (haigus, mis põhjustab normaalsest rohkem verejookse), nt hemofilia;
- on nõrgestatud immuunsüsteem, nt geneetilise defekti, HIV nakkuse või immuunsüsteemi mõjutavate ravimite tõttu;
- on kõrge palavikuga kulgev haigus. Siiski, väike palavik või ülemiste hingamisteede nakkus (nt külmetus) ei ole iseenesest põhjused vaktsineerimise edasilükkamiseks.

Minestamine, mõnikord koos kukkumisega, võib tekkida (valdavalt noorukitel) pärast mis tahes nõelatorget. Seetõttu rääkige arstile või meditsiiniõele, kui eelmisel süsti tegemisel minestati.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Gardasil 9 täielikult kaitsta kõiki vaktsineerituid.

Gardasil 9 ei kaitse inimese papilloomiviiruse iga tüübi eest, seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Vaktsineerimine ei asenda tavapäraselt emakakaela sõeluuringut. Kui te olete naine, **peate jätkuvalt järgima oma arsti juhiseid emakakaela äigepreparaadi/Pap-testi tegemise ning ennetavate ja kaitsvate abinõude osas.**

Millist muud tähtsat teavet peaksite teie või teie laps teadma Gardasil 9 kohta

Kaitse kestus ei ole veel teada. Lisaannuse vajalikkust uuritakse käimasolevates pikaajalistes jätku-uuringutes.

Muud ravimid ja Gardasil 9

Teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Gardasil 9't võib manustada samal visiidil koos difteeria (d) ja teetanuse (T) vaktsiinidega kombinatsioonis kas läkakõha (atsellulaarne, komponentvaktsiin) (ap) ja/või poliomüeliidi (inaktiveeritud) (IPV) vaktsiinide (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaktsiinide) lisaannusega kasutades erinevaid süstekohti (teie keha teist osa, nt teist kätt või jalga).

Gardasil 9 toime ei pruugi olla optimaalne, kui seda kasutatakse koos immuunsüsteemi pärssivate ravimitega.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid (nt pillid) ei vähendanud Gardasil 9'ga saavutatud kaitset.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle vaktsiini saamist nõu oma arstiga.

Gardasil 9't võib manustada rinnaga toitvatele või seda teha kavatsevatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Gardasil 9 võib kergelt ning ajutiselt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Gardasil 9 sisaldab naatriumkloriidi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Gardasil 9't antakse

Gardasil 9't süstib teie arst. Gardasil 9 on ette nähtud vähemalt 9-aastastele noorukitele ja täiskasvanutele.

Kui te olete esimese süste tegemise ajal 9- kuni 14-aastane (kaasa arvatud)

Gardasil 9 saab manustada 2-annuselise skeemi alusel:

- Esimene süste: valitud kuupäeval
- Teine süste: 5 kuni 13 kuud pärast esimest süstet

Kui teine vaktsiiniansus manustatakse varem kui 5 kuud pärast esimest annust, tuleb alati manustada ka kolmas annus.

Gardasil 9 saab manustada 3-annuselise skeemi alusel:

- Esimene süste: valitud kuupäeval
- Teine süste: 2 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 1 kuu pärast esimest annust)
- Kolmas süste: 6 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust)

Kõik kolm annust tuleb manustada ühe aasta jooksul. Kui vajate rohkem infot, pidage palun nõu oma arstiga.

Kui te olete esimese süste tegemise ajal 15-aastane või vanem

Gardasil 9 tuleb manustada 3-annuselise skeemi alusel:

- Esimene süste: valitud kuupäeval
- Teine süste: 2 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 1 kuu pärast esimest annust)
- Kolmas süste: 6 kuud pärast esimest süstet (mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust)

Kõik kolm annust tuleb manustada ühe aasta jooksul. Kui vajate rohkem infot, pidage palun nõu oma arstiga.

On soovitatav, et isikud, kes saavad esimese annuse Gardasil 9'ga, teostaksid kogu vaktsineerimiskuuri Gardasil 9'ga.

Gardasil 9't süstitakse läbi naha lihasesse (eelistatult õlavarre- või reielihasesse).

Kui Gardasil 9 üks annus jääb manustamata

Kui ettenähtud süst jääb tegemata, otsustab teie arst, millal saamata jäänud annus manustada. Tähtis on järgida oma arsti või õe juhiseid selle kohta, millal tulla visiitidele järgmiste annuste manustamiseks. Kui te unustate või ei saa külastada arsti ettenähtud ajal, küsige oma arstilt nõu. Kui esimese annusena on teile manustatud Gardasil 9't, siis vaktsinatsioonikuuri lõpetamiseks peavad ka järgmised annused olema manustatud Gardasil 9'ga, mitte mõne teise HPV vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle vaktsiini kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Gardasil 9 kasutamist võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest): kõrvaltoimed süstekohas (valu, turse ning punetus) ja peavalu.

Sage (võib tekkida kuni ühel inimesel kümnest): kõrvaltoimed süstekohal (verevalum ja sügelus), palavik, väsimus, pearinglus ja iiveldus.

Kui Gardasil 9't manustati samal visiidil koos kombineeritud difteeria, teetanuse, läkakõha (atsellulaarne, komponentvaktsiin) ja poliomüeliidi (inaktiveeritud) vaktsiini lisaannusega, täheldati sagedamini süstekoha turset.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud Gardasili ja Silgardiga ning neid võib esineda ka pärast Gardasil 9 manustamist

Kirjeldatud on minestamist, millega mõnikord kaasneb värisemine või kangestumine. Kuigi minestamist esineb harva, tuleb patsiente jälgida 15 minuti jooksul pärast HPV vaktsiini saamist.

Kirjeldatud on allergilisi reaktsioone. Mõned neist reaktsioonidest on olnud tõsised. Sümptomiteks võivad olla hingamisraskus, vilisev hingamine, nõgestõbi ja/või lööve.

Nagu ka teiste vaktsiinidega, on üldise kasutamise käigus teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: lümfisõlmede suurenemine (kaelal, kaenlaalustes või kubeme piirkonnas), lihasnõrkus, aistingute häired; käte, jalgade ja ülakeha surisemine või segasus (Guillaini-Barré sündroom, äge paljukoldeline peaaju-seljaajupõletik), oksendamine, liigesevalu, lihasvalu, ebatavaline väsimus või nõrkus, külmavärinad, üldine halb enesetunne, normaalsest kergemini tekkiv veritsemine või verevalumid ja nahainfektsioon süstekohal.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gardasil 9't säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstla sildil pärast märgistust „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gardasil 9 sisaldab

Toimeained on inimese papilloomiviiruse tüüpide (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58) kõrgpuhastatud mittenakkuslikud valgud.

1 annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu:

30 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 6 L1-valku ^{2,3} .
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 11 L1-valku ^{2,3} .
60 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 16 L1-valku ^{2,3} .
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 18 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 31 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 33 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 45 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 52 L1-valku ^{2,3} .
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 58 L1-valku ^{2,3} .

¹ Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

² L1-valk viirustelaadsete partiklitenä, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

³ Adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadi adjuvandile (0,5 milligrammi alumiiniumi).

Adjuvandina on vaktsiinile lisatud amorfne alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaat. Vaktsiini abiaineid lisatakse selleks, et parandada vaktsiinide immuunvastust.

Teised koostisosad vaktsiini suspensioonis on naatriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat ja süstevesi.

Kuidas Gardasil 9 välja näeb ja pakendi sisu

1 Gardasil 9 süstesuspensiooni annus on 0,5 ml.

Enne loksutamist võib Gardasil 9 olla valge sademega selge vedelik. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

Gardasil 9't on pakendis 1 või 10 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Prantsusmaa

Tootja

Merck Sharp and Dohme B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 A.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
clie@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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele**Gardasil 9 süstesuspensioon süstlis:**

- Gardasil 9 võib enne loksutamist paista valge sademega selge vedelikuna.
- Loksutage süstlit enne kasutamist korralikult, et tekiks suspensioon. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.
- Enne manustamist kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.
- Pakendis on kaasas kaks erineva pikkusega nõela, valige olenevalt patsiendi suuruselt ja kehakaalust sobiva pikkusega nõel, et tagada nõuetekohane intramuskulaarne süstimine.
- Kinnitage nõel seda päripäeva keerates kuni nõel on kindlalt süstla küljes. Süstige kogu annus tavapärasest süstimistehnikat kasutades.
- Süstige kohe kasutades intramuskulaarset manustamisteed eelistades õlavarre deltalihase piirkonda või reie ülemist eesmist külgmist ala.
- Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on tarnitud. Kasutada tuleb vaktsiini kogu soovitatud annust.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.