

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

9-valenttinen ihmisen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 30 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 60 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 31 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 33 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 45 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 52 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 58 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini on viruksen kaltaisina partikkeleina, jotka on tuotettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kanta 1895)) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

³ 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 tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien aktiiviseen immunisaatioon seuraavia HPV-sairauksia vastaan:

- rokotteen sisältämien ihmisen papilloomavirus (HPV) -tyyppien aiheuttamat premalignit kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen ja peräaukon leesiot ja syövät
- tiettyjen HPV-tyyppien aiheuttamat visvasyyvät (*Condyloma acuminatum*).

Katso kohdista 4.4 ja 5.1 tärkeää tietoa näistä käyttöaiheista.

Gardasil 9 -rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Henkilöt, jotka ovat 9–14-vuotiaita saadessaan ensimmäisen rokotuksen

Gardasil 9 voidaan antaa kahden annoksen rokotesarjana (0, 6 – 12 kuukautta) (ks. kohta 5.1). Toinen annos annetaan 5–13 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta. Jos toinen rokoteannos annetaan aikaisemmin kuin 5 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, on aina annettava kolmas annos.

Gardasil 9 voidaan antaa kolmen annoksen rokotesarjana (0, 2 ja 6 kuukautta). Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden sisällä.

Henkilöt, jotka ovat 15-vuotiaita tai vanhempia saadessaan ensimmäisen rokotuksen

Gardasil 9 annetaan kolmen annoksen rokotesarjana (0, 2 ja 6 kuukautta).

Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden sisällä.

Gardasil 9 -rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia suosituksia.

On suositeltavaa, että henkilöille, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasil 9 -rokotetta, annetaan kaikki Gardasil 9 -rokotussarjan mukaiset rokotukset (ks. kohta 4.4).

Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu.

Gardasil 9 -rokotteella ei ole tehty tutkimuksia, joissa sitä käytettäisiin muiden HPV-rokotteiden kanssa (vaihtokelpoisuus).

Henkilöt, jotka ovat aiemmin saaneet nelivalenttisen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 kolmen annoksen rokotesarjan (Gardasil tai Silgard), johon viitataan jäljempänä qHPV-rokotteena, voivat saada kolme annosta Gardasil 9 -rokotetta (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat (alle 9-vuotiaat lapset)

Gardasil 9 -rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1)

Naiset (27-vuotiaat ja vanhemmat)

Gardasil 9 -rokotteen turvallisuutta ja tehoa 27-vuotiailla ja vanhemmilla naisilla ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote annetaan lihakseen. Suositeltava pistoskohta on olkavarren hartialihäs tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosa.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen käsittelystä ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Gardasil 9 -rokotetta ei saa antaa henkilöille, jotka ovat aiemmin saaneet Gardasil 9- tai Gardasil/Silgard-rokotteesta yliherkkyysoireita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rokotuksesta päätettäessä on otettava huomioon aiemman HPV:lle altistumisen riski ja rokotuksen tarjoama mahdollinen hyöty.

Kuten kaikkien injektiona annettavien rokotteiden kohdalla, on huolehdittava siitä, että saatavilla on nopeasti asianmukaista lääketieteellistä hoitoa ja -valvontaa siltä varalta, että rokotteen saaneella ilmenee harvinainen anafylaktinen reaktio.

Erityisesti nuorilla voi ilmetä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen rokotusta psyykkisenä reaktiona neulalla pistämiseen pyörtymistä, jolloin henkilö saattaa kaatua. Pyörtymiseen saattaa liittyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesiaa ja toonis-kloonisia raajojen liikkeitä toipumisen aikana. Sen vuoksi rokotteen saaneita on tarkkailtava noin 15 minuutin ajan rokotuksen jälkeen. On tärkeää huolehtia asianmukaisista toimenpiteistä pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

Rokotteen antamista on siirrettävä, jos henkilöllä on akuutti korkean kuumeen aiheuttava sairaus. Lievä infektio, kuten lievä ylähengitystieinfektio tai lievä kuume, ei kuitenkaan ole rokottamisen vasta-aihe.

Muiden rokotteiden tavoin Gardasil 9 -rokotekaan ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Rokote suojaa ainoastaan sellaisilta sairauksilta, joiden aiheuttajana on jokin HPV-tyypeistä, joita vastaan rokote on kehitetty (ks. 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 jokinäisesti todettuihin sairauksiin. Rokotteella ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei ole tarkoitettu kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen tai peräaukon syövän eikä kohdunkaulan, ulkosynnyttimien, emättimen tai peräaukon vahva-asteisten dysplastisten leesioiden tai visvasyylien hoitoon. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu muiden todettujen ihmisen papilloomavirusten aiheuttamien leesioiden etenemisen ehkäisemiseen.

Gardasil 9 ei ehkäise rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia leesioita henkilöillä, joilla on rokotuksen saadessaan tämän HPV-tyypin aiheuttama infektio (ks. kohta 5.1).

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan syövän seulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas eikä Gardasil 9 anna suojaa kaikkia HPV-tyyppejä tai rokotushetkellä olemassa olevia HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan syövän seulonta on edelleen erittäin tärkeää ja paikallisia seulontaa koskevia suosituksia on noudatettava.

Tietoa ei ole saatavilla Gardasil 9 -rokotteen käytöstä henkilöille, joiden immuunivaste on heikentynyt. qHPV-rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta on tutkittu 7–12-vuotiailla henkilöillä, joilla tiedetään olevan HIV-tartunta (ks. kohta 5.1).

Henkilöt, joiden immuunivaste on heikentynyt, eivät välttämättä saa vastetta rokotteeseen. Immuunivasteen heikentyminen voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geenivirheestä, HIV-infektiosta tai muusta syystä.

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

Pitkän aikavälin seurantatutkimukset rokotuksen antaman suojan keston määrittämiseksi ovat meneillään (ks. kohta 5.1).

Gardasil 9 -rokotteen ja bi- tai nelivalenttisten HPV-rokotteiden välisestä vaihtokelpoisuudesta ei ole saatavilla turvallisuutta, immunogeenisuutta tai tehoa koskevia tietoja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasil 9 voidaan antaa samanaikaisesti yhdistetyn tehosterokotteen kanssa, joka sisältää kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristus- (T) komponentit sekä hinkuyskä-[soluton komponentti] (ap) ja/tai polio- [inaktivoitu] (IPV) komponentin (dTAp-, dT-IPV- ja dTaP-IPV-rokotteet), ilman, että kummankaan rokotteiden minkään komponentin tuottama vasta-aineenvaste merkittävästi muuttuu. Tämä perustuu tuloksiin kliinisestä tutkimuksesta, jossa dTap-IPV-yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil 9 -annoksen kanssa (ks. kohta 4.8).

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasil 9 -rokotteen saaneista 16–26-vuotiaista naisista 60,2 % käytti hormonaalisia ehkäisyvalmisteita rokotusjakson aikana. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasil 9 -rokotteen aikaansaamiin tyyppispesifisiin immuunivasteisiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa Gardasil 9 -rokotteen epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen (ks. kohta 5.1).

Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Näiden tietojen ei kuitenkaan katsota riittävän siihen, että Gardasil 9 -rokotteen käyttöä raskauden aikana voitaisiin suositella. Rokotusta on siirrettävä raskauden päättymiseen asti (ks. kohta 5.1).

Imetys

Gardasil 9 -rokote voidaan antaa rintaruokinnan aikana.

Yhteensä 92 naista imetti Gardasil 9 -rokotteen kliinisten tutkimusten rokotusjakson aikana. Tutkimuksissa todettiin, että rokotteiden immunogeenisyys oli imettävillä naisilla vastaavanlainen kuin naisilla, jotka eivät imettäneet. Lisäksi imettävillä naisilla haittavaikutusprofiili oli samankaltainen kuin naisilla koko populaatiossa, jossa turvallisuutta arvioitiin. Yhtäkään rokotukseen liittyvää vakavaa haittavaikutusta ei ilmoitettu rokotusjakson aikana rintamaitoa saaneilla lapsilla.

Hedelmällisyys

Tietoja Gardasil 9 -rokotteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gardasil 9 -rokotteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainitut vaikutukset saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

A. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittaville annettiin Gardasil 9 -rokote päivänä, jolloin he aloittivat tutkimuksessa, ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Turvallisuutta arvioitiin käyttäen rokotereporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil 9 -pistoksen jälkeen. Yhteensä 15 776 tutkittavaa (10 495 tutkittavaa, jotka olivat 16–26-vuotiaita, ja 5 281 nuorta, jotka olivat 9–15-vuotiaita aloittaessaan tutkimuksessa) sai Gardasil 9 -rokotetta. Muutama tutkittava (0,1 %) keskeytti tutkimukseen osallistumisen haittavaikutusten takia.

Yleisimmät Gardasil 9 -rokotteeseen liittyvät haittavaikutukset olivat pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (84,8 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa rokotuskäynnistä, jolla oli annettu rokote) ja päänsärky (13,2 %:lla rokotetuista 15 päivän kuluessa mistä tahansa rokotuskäynnistä, jolla oli annettu rokote). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeita.

B. Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän rokotukseen, on lueteltu esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet ovat:

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

Taulukko 1: Gardasil 9 -rokotteen antamisen jälkeen todetut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli vähintään 1,0 % kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Pistoskohdassa: kipu, turvotus, punoitus
	Yleinen	Kuume, väsymys Pistoskohdassa: kutina, mustelmat

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 1 053 tervettä 11–15-vuotiasta nuorta, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan reaktioita (turvotusta tai punoitusta), päänsärkyä ja kuumetta ensimmäisen Gardasil 9 -annoksen antamisen yhteydessä, kun samanaikaisesti annettiin yhdistetty kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- [soluton komponentti] ja/tai [inaktivoitu] poliotehosterokote. Havaitut erot olivat $< 10\%$ ja suurimmalla osalla tutkittavista ilmoitetut haittatapahtumat olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeita (ks. kohta 4.5).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu kokemus

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu spontaanisti qHPV-rokotteen käytön aikana myyntiluvan myöntämisen jälkeen ja niitä voidaan havaita myös Gardasil 9 -rokotteen käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen. qHPV-rokotteesta myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu turvallisuuteen liittyvä kokemus koskee myös Gardasil 9 -rokotetta, koska nämä rokotteet sisältävät neljän saman HPV-tyypin L1-proteiinia.

Koska nämä haittatapahtumat on ilmoitettu spontaanisti populaatiosta, jonka koosta ei ole varmuutta, niiden esiintymistiheyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti eikä kaikkien tapahtumien syy-yhteyttä rokotealtistukseen voida varmistaa.

Infektiot: Injektiokohdan selluliitti.

Veri ja imukudos: Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, lymfadenopatia.

Immuunijärjestelmä: Yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, bronkospasmi ja nokkosihottuma.

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

Ruoansulatuselimistö: Oksentelu.

Luusto, lihakset ja sidekudos: nivelsärky, lihassärky.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Astenia, vilunväristykset, huonovointisuus.

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 [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Gardasil 9 on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti 9-valenttinen rokote. Se on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista L1-pääkapsidiproteiinin viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP), jotka ovat peräisin neljästä samasta HPV-tyypistä (6, 11, 16 ja 18), joita käytetään qHPV-rokotteissa Gardasil ja Silgard, ja viidestä muusta HPV-tyypistä (31, 33, 45, 52 ja 58). Siinä käytetään samaa amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttia kuin qHPV-rokotteessa. VLP:t eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. L1-VLP-rokotteiden tehon ajatellaan välittyvän humoraalisen immuunivasteen kehittymisen kautta. HPV-tyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 koostuvan rokotteen genotyypejä kutsutaan jäljempänä rokotteen HPV-tyypeiksi.

Epidemiologisten tutkimusten perusteella Gardasil 9 -rokotteen odotetaan antavan suojan niitä 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 -rokotteen käyttöaihe perustuu:

- Gardasil 9- ja qHPV-rokotteen vähintään samanveroiseen immunogeenisuuteen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen 9–15-vuotiailla tytöillä ja 16–26-vuotiailla naisilla ja miehillä; näin ollen voidaan päätellä, että Gardasil 9 -rokotteen teho HPV-tyyppihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvää kroonista infektiota ja sairautta vastaan on verrannollinen qHPV-rokotteen tehoon.
- osoitettuun tehoon HPV-tyyppihin 31, 33, 45, 52 ja 58 liittyviä kroonisia infektiota ja sairauksia vastaan 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla ja
- osoitettuun vähintään samanveroiseen immunogeenisuuteen Gardasil 9 -rokotteen HPV-tyyppien suhteen 9–15-vuotiailla pojilla ja tytöillä sekä 16–26-vuotiailla miehillä verrattuna 16–26-vuotiaisiin tyttöihin ja naisiin.

qHPV-rokotteella tehdyt kliiniset tutkimukset

Teho 16–26-vuotiailla naisilla ja miehillä

Tehoa arvioitiin kuudessa lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 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 oli tehokas rokotteen HPV-tyyppihin 6, 11, 16 ja 18 liittyvien CIN- (kaikki asteet, mukaan lukien CIN 2/3), AIS-, visvasyyli-, VIN 2/3- ja VaIN 2/3 -tapausten ilmaantuvuuden pienentämisessä niillä tytöillä ja naisilla, jotka olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia lähtötilanteessa (taulukko 2). qHPV-rokote oli tehokas rokotteen HPV-tyyppihin 6 ja 11 liittyvien visvasyylien ilmaantuvuuden pienentämisessä pojilla ja miehillä, jotka olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia lähtötilanteessa. Tehoa peniiliä/perineaalista/perianaalista intraepiteliaalista neoplasiaa (PIN, asteet 1/2/3) tai peniiliä/perineaalista/perianaalista syöpää vastaan ei osoitettu, koska tapausten määrä oli liian pieni tilastollisen merkitsevyyden saavuttamiseen (taulukko 2). qHPV-rokote oli tehokas rokotteen HPV-tyyppihin 6, 11, 16 ja 18 liittyvän peräaukon epiteelin dysplasian asteiden 2 ja 3 (AIN) ilmaantuvuuden pienentämisessä pojilla ja miehillä, jotka olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia lähtötilanteessa (taulukko 2).

Taulukko 2: Analyysi, jossa arvioitiin qHPV-rokotteen tehoa rokotteen HPV-tyyppjä vastaan PPE*-populaatiossa

Sairauspäätetapahtumat	qHPV		Lumevertailu		Teho, % (95 % CI)
	N	Tapausten määrä	N	Tapausten määrä	
16–26-vuotiaat tytöt ja naiset[†]					
HPV-tyyppiin 16/18 liittyvä CIN 2/3 tai AIS**	8 493	2	8 464	112	98,2 (93,5, 99,8)
HPV-tyyppiin 6/ 11/16/18 liittyvä CIN (CIN 1, CIN 2/3) tai AIS	7 864	9	7 865	225	96,0 (92,3, 98,2)
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvä VIN 2/3	7 772	0	7 744	10	100,0 (67,2, 100,0)
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvä VaIN 2/3	7 772	0	7 744	9	100,0 (55,4, 100,0)
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvät visvasyyllät	7 900	2	7 902	193	99,0 (96,2, 99,9)
16–26-vuotiaat pojat ja miehet					
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvät ulkoiset genitaalialueen leesiot***	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1, 98,2)
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvät visvasyyllät***	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3, 97,9)
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvä PIN 1/2/3***	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1, 100,0)
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvä AIN 2/3****	194	3	208	13	74,9 (8,8, 95,4)

*PPE-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat kaikki 3 rrokotetta yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta ja jotka eivät poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka eivät olleet altistuneet (olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia) tutkittaville HPV-tyypeille (tyypeille 6, 11, 16 ja 18) ennen ensimmäistä annosta ja jotka olivat edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

[†]Yhdistettyjen tutkimusten analyysit oli suunniteltu prospektiivisesti ja niissä käytettiin samanlaisia tutkimuksen sisäänottokriteerejä.

N = Niiden henkilöiden lukumäärä, joilla oli vähintään yksi seurantakäynti kuukauden 7 jälkeen.

CI = Luottamusväli.

**Potilaiden seuranta jatkui 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 lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019, FUTURE III), johon osallistui 3 817 naista.

PPE-populaatiossa qHPV-rokotteen teho HPV-tyyppihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvää kroonisen infektion, visvasyylien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n ja kohdunkaulan syöpien yhteen laskettua ilmaantuvuutta vastaan oli 88,7 % (95 % CI: 78,1, 94,8). qHPV-rokotteen teho HPV-tyyppihin 16 tai 18 liittyvää kroonisen infektion, visvasyylien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n ja kohdunkaulan syöpien yhteen laskettua ilmaantuvuutta vastaan oli 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

Pitkän aikavälin tehoa koskevat tutkimukset

Parhaillaan on meneillään 10–14 vuoden seuranta, johon osallistuu tutkittavien muodostama alaryhmä ja jossa arvioidaan qHPV-rokotteen turvallisuutta, immunogeenisuutta ja qHPV-rokotteen antamaa suojaa HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyviä kliinisiä sairauksia vastaan.

Vasta-ainevasteen (kolmannen annoksen jälkeen) on todettu säilyvän 10 vuoden ajan nuorilla, jotka olivat 9–15-vuotiaita saadessaan rokotuksen, 9 vuoden ajan naisilla, jotka olivat 16–23-vuotiaita saadessaan rokotuksen, sekä 9,5 vuoden ajan miehillä, jotka olivat 16–26-vuotiaita saadessaan rokotuksen, ja 9,5 vuoden ajan naisilla, jotka olivat 24–45-vuotiaita saadessaan rokotuksen.

Rekisteritutkimuksen pitkän aikavälin jatkovaiheessa 16–23-vuotiailla naisilla, jotka olivat saaneet qHPV-rokotteen perustutkimuksessa (n = 2 084), ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyvä vahva-asteinen CIN) noin 12 vuoden aikana. Tässä tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti, että suoja säilyy noin 10 vuoden ajan.

Kliinisten tutkimusten pitkän aikavälin jatkovaiheissa todettiin suoja kolmannen annoksen jälkeen PPE-populaatiossa. PPE-populaatio muodostui tutkittavista, jotka

- saivat kaikki kolme rokotusta yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta eivätkä merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta
- olivat seronegatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien (tyyppien 6, 11, 16 ja 18) suhteen ennen ensimmäistä annosta, ja perustutkimuksessa aloittaessaan vähintään 16-vuotiaista tutkittavista ne, jotka olivat PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen aikajaksolla, joka alkoi ennen ensimmäisen annoksen saamista ja päättyi yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

Näissä kliinisten tutkimusten jatkovaiheissa ei havaittu yhtään vahva-asteisen intraepiteliaalisen neoplasian tapausta tai visvasyyliätapausta tutkittavilla, jotka olivat saaneet qHPV-rokotteen perustutkimuksessa:

- 10,7 vuoden aikana tytöillä (n = 369, mediaaniseuranta-aika 10,0 vuotta) ja 10,6 vuoden aikana pojilla (n = 326, mediaaniseuranta-aika 9,9 vuotta), jotka olivat 9–15-vuotiaita saadessaan rokotuksen
- 11,5 vuoden aikana miehillä (n = 917), jotka olivat 16–26-vuotiaita saadessaan rokotuksen (mediaaniseuranta-aika 9,5 vuotta) ja
- 10,1 vuoden aikana naisilla (n = 685), jotka olivat 24–45-vuotiaita saadessaan rokotuksen (mediaaniseuranta-aika 8,7 vuotta).

Teho tutkittavilla, joilla on HIV-infektio

qHPV-rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittävä tutkimus tehtiin 126:lla iältään 7–12-vuotiailla tutkittavalla, joilla oli HIV-infektio ja joiden CD4-arvo prosentteina oli lähtötilanteessa ≥ 15 tai joiden CD4-arvo prosentteina oli < 25 , jos he olivat saaneet vähintään 3 kuukauden ajan HAART-hoitoa (tehokasta antiretroviraalista hoitoa) (näistä 96 oli saanut qHPV-rokotteen). Yli 96 %:lla tutkittavista todettiin serokonversio kaikkien neljän antigeenin suhteen. GMT-arvot olivat hieman pienempiä kuin on ilmoitettu muissa tutkimuksissa samanikäisillä tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Pienemmän vasteen kliinistä merkitystä ei tunneta. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin muissa tutkimuksissa tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Rokotus ei vaikuttanut CD4:n prosentuaalisiin eikä plasman HIV-RNA-arvoihin.

Gardasil 9 -rokotteella tehdyt kliiniset tutkimukset

Gardasil 9 -rokotteen tehoa ja/tai immunogeenisuutta arvioitiin kahdeksassa kliinisessä tutkimuksessa. Gardasil 9 -rokotteen tehoa lumelääkkeeseen verrattuna arvioineet kliiniset tutkimukset eivät olleet hyväksyttäviä, koska HPV-rokotetta suositellaan ja käytetään monissa maissa suojaamaan HPV-infektiota ja -sairautta vastaan.

Näin ollen keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001) arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen tehoa käyttämällä qHPV-rokotetta vertailuvalmisteena.

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

Keskeisen tutkimuksen tutkimussuunnitelmassa 001 Gardasil 9 -rokotteen 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 -rokotetta; 7 105 sai qHPV-rokotetta).

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

Tutkimussuunnitelmassa 003 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 16–26-vuotiailla miehillä ja 16–26-vuotiailla naisilla (1 103 heteroseksuaalia miestä [HM], 313 miestä, jotka ovat sukupuoliyhteydessä miesten kanssa (MSM) ja 1 099 naista, jotka saivat Gardasil 9 -rokotetta).

Tutkimussuunnitelmissa 005 ja 007 arvioitiin Gardasil 9 -rokotetta annettuna samanaikaisesti tavanomaisten suositeltujen rokotteiden kanssa 11–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla (N = 2 295).

Tutkimussuunnitelmassa 006 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen antamista 12–26-vuotiaille tytöille ja naisille, jotka olivat aikaisemmin saaneet qHPV-rokotteen (N = 921; 615 sai Gardasil 9 -rokotetta ja 306 sai lumelääkettä).

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

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

Tutkimussuunnitelmassa 010 arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen kahden annoksen immunogeenisuutta 9–14-vuotiailla tytöillä ja pojilla sekä Gardasil 9 -rokotteen kolmen annoksen immunogeenisuutta 9–14-vuotiailla tytöillä ja 16–26-vuotiailla naisilla (N = 1 518; 753 tyttöä; 451 poikaa ja 314 naista).

Tutkimukset, jotka tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan

Gardasil 9 -rokotetta verrattiin qHPV-rokotteeseen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen populaatiossa, jossa oli mukana 16–26-vuotiaita naisia tutkimussuunnitelmasta 001, 9–15-vuotiaita tyttöjä GDS01C/tutkimussuunnitelmasta 009 ja 16–26-vuotiaita miehiä GDS07C/tutkimussuunnitelmasta 020.

Kuukauden 7 kohdalla tehtiin vähintään samanveroisuutta koskeva tilastollinen analyysi, jossa verrattiin cLIA-menetelmällä geometrisia keskiarvotittereitä (GMT) HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan Gardasil 9 -rokotetta ja Gardasil-rokotetta saaneilla tutkittavilla. Geometrisella keskiarvotittereillä mitatut immuunivasteet olivat Gardasil 9 -rokotteella vähintään samanveroiset kuin Gardasil-rokotteella todetut immuunivasteet (taulukko 3). Kliinisissä tutkimuksissa 98,2–100 % tutkittavista, jotka olivat saaneet Gardasil 9 -rokotetta, muuttuivat seropositiivisiksi vasta-aineiden suhteen rokotteen kaikkia 9 tyyppiä vastaan kuukauteen 7 mennessä kaikissa tutkituissa ryhmissä.

Taulukko 3: Immuunivasteiden vertailu (cLIA-menetelmällä) Gardasil 9- ja qHPV-rokotteiden välillä HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten ja miesten PPI*-populaatioissa

POPULAATIO	Gardasil 9		qHPV-rokote		Gardasil 9- tai qHPV-rokote	
	N (n)	GMT (95 % CI) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (95 % CI) mMU [§] /ml	GMT suhde	(95 % CI) [#]
Anti-HPV 6						
9–15-vuotiaat tytöt	300 (273)	1 679,4 (1 518,9, 1 856,9)	300 (261)	1 565,9 (1 412,2, 1 736,3)	1,07	(0,93, 1,23)
16–26-vuotiaat naiset	6 792 (3 993)	893,1 (871,7, 915,1)	6 795 (3 975)	875,2 (854,2, 896,8)	1,02	(0,99, 1,06) [¶]
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) [¶]
Anti-HPV 11						
9–15-vuotiaat tytöt	300 (273)	1 315,6 (1 183,8, 1 462,0)	300 (261)	1 417,3 (1 274,2, 1 576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
16–26-vuotiaat naiset	6 792 (3 995)	666,3 (649,6, 683,4)	6 795 (3 982)	830,0 (809,2, 851,4)	0,80	(0,77, 0,83) [¶]
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) [¶]
Anti-HPV 16						
9–15-vuotiaat tytöt	300 (276)	6 739,5 (6 134,5, 7 404,1)	300 (270)	6 887,4 (6 220,8, 7 625,5)	0,97	(0,85, 1,11) [¶]
16–26-vuotiaat naiset	6 792 (4 032)	3 131,1 (3 057,1, 3 206,9)	6 795 (4 062)	3 156,6 (3 082,3, 3 232,7)	0,99	(0,96, 1,03) [¶]
16–26-vuotiaat miehet	249 (234)	3 924,1 (3 513,8, 4 382,3)	251 (237)	3 787,9 (3 378,4, 4 247,0)	1,04	(0,89, 1,21) [¶]
Anti-HPV 18						
9–15-vuotiaat tytöt	300 (276)	1 956,6 (1 737,3, 2 203,7)	300 (269)	1 795,6 (1 567,2, 2 057,3)	1,08	(0,91, 1,29) [¶]
16–26-vuotiaat naiset	6 792 (4 539)	804,6 (782,7, 827,1)	6 795 (4 541)	678,7 (660,2, 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) [¶]
16–26-vuotiaat miehet	249 (234)	884,3 (766,4, 1 020,4)	251 (236)	790,9 (683,0, 915,7)	1,12	(0,91, 1,37) [¶]

*PPI-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat kaikki 3 rokotetta ennalta määrätyn aikavälein ja jotka eivät merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka täyttivät kuukauden 6 ja kuukauden 7 tutkimuskäyntien väliä koskevat ennalta määrätty kriteerit ja jotka olivat seronegatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien (tyyppien 6, 11, 16 ja 18) suhteen ennen ensimmäistä annosta. Lisäksi 16–26-vuotiaat naiset olivat PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen ennen ensimmäistä annosta ja edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

[§]mMU = milli-Merck-yksikköä.

[¶]p-arvo < 0,001.

[#]Vähintään samanveroisuuden osoittaminen edellytti, että GMT-suhteen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 0,67.

CI = Luottamusväli.

GMT = Geometrinen keskiarvotitteri.

cLIA = Kompetitiivinen Luminex-immuunimääritys.

N = Kyseiseen rokoteryhmään satunnaistettujen, ainakin yhden injektion saaneiden tutkittavien määrä.

n = Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä.

Tutkimukset, jotka tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppäjä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan

Gardasil 9 -rokotteen tehoa 16–26-vuotiailla naisilla arvioitiin aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001), johon osallistui yhteensä 14 204 naista (Gardasil 9 = 7 099, qHPV-rokote = 7 105). Tutkittavien seuranta jatkettiin 67 kuukauden ajan kolmannen annoksen antamisen jälkeen. Seuranta-ajan mediaani kolmannen annoksen antamisen jälkeen oli 43 kuukautta.

Gardasil 9 oli tehokas HPV-tyyppäihin 31, 33, 45, 52 ja 58 liittyvien kroonisten infektioiden ja sairauksien ehkäisyssä (taulukko 4). Gardasil 9 vähensi myös HPV-tyyppäihin 31, 33, 45, 52 ja 58 liittyviä poikkeavia papakoetuloksia, kohdunkaulan ja ulkoisille sukupuolielimille tehtäviä toimenpiteitä (kuten biopsioita) ja kohdunkaulan definitiivisiä hoitotoimenpiteitä (taulukko 4).

Taulukko 4: Analyysi, jossa arvioitiin Gardasil 9 -rokotteen tehoa HPV-tyyppäjä 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan 16–26-vuotiaiden naisten PPE[‡]-populaatiossa

Sairauspäättapahtuma	Gardasil 9 N = 7 099		qHPV-rokote N = 7 105		Teho, %** (95 % CI)
	n	Tapausten määrä*	n	Tapausten määrä*	
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN 2/3, AIS, kohdunkaulan syöpä, VIN 2/3, VaIN 2/3, ulkosyntyneiden syöpä ja emättimen syöpä [¶]	6 016	1	6 017	38	97,4 (85,0, 99,9)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN 2/3 tai AIS [¶]	5 949	1	5 943	35	97,1 (83,5, 99,9)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN2	5 949	1	5 943	32	96,9 (81,5, 99,8)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä CIN3	5 949	0	5 943	7	100 (39,4, 100)
HPV-tyyppiin 31/33/ 45/52/58 liittyvä VIN 2/3, VaIN 2/3	6 009	0	6 012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä ≥ 6 kuukauden ajan jatkunut krooninen infektio [§]	5 941	41	5 955	946	96,0 (94,6, 97,1)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä ≥ 12 kuukauden ajan jatkunut krooninen infektio [¶]	5 941	23	5 955	657	96,7 (95,1, 97,9)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvä ASC-US HR-HPV-positiivinen tai huonompi Papanicolaou -poikkeavuus [#]	5 883	37	5 882	506	92,9 (90,2, 95,1)
HPV-tyyppiin 31/33/45/52/58 liittyvät kohdunkaulan definitiiviset hoitotoimenpiteet [†]	6 013	4	6 014	41	90,2 (75,0, 96,8)

[‡]PPE-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat kaikki 3 rokotetta yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta ja jotka eivät merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka eivät olleet altistuneet (olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia) tutkittaville HPV-tyypeille (tyypeille 31, 33, 45, 52 ja 58) ennen ensimmäistä annosta ja jotka olivat edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

N = Kyseiseen rokoteryhmään satunnaistettujen, ainakin yhden injektion saaneiden tutkittavien määrä.

n = Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä.

[§]Krooninen infektio, joka on todettu näytteistä, jotka on otettu kahdella tai useammalla peräkkäisillä 6 kuukauden välein (± 1 kuukausi) tehdyillä käynneillä.

[¶]Krooninen infektio, joka on todettu näytteistä, jotka on otettu kolmella tai useammalla peräkkäisillä 6 kuukauden välein (± 1 kuukausi) tehdyillä käynneillä.

[#]Papanicolaou koe.

CI = Luottamusväli.

ASC-US = Epätyyppilliset okasolut, joiden merkitystä ei tiedetä.

HR = Korkea riski.

* Niiden tutkittavien lukumäärä, jotka ovat olleet ainakin yhdellä seurantakäynnillä kuukauden 7 jälkeen.

** Tutkittavien seuranta jatkettiin 67 kuukauden ajan kolmannen annoksen antamisen jälkeen (mediaani 43 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen).

^a PPE-populaatiossa ei todettu kohdunkaulasyöpä-, VIN2/3- tai ulkosynnyttimien ja emättimen syövän tapauksia.

[†] Sähkösilukkahoito (Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP) tai konisaatio.

Lisäarviointi, joka koskee Gardasil 9 -rokotteen tehoa rokotteen HPV-tyyppjä vastaan

Koska Gardasil 9 -rokotteen tehoa lumelääkkeeseen verrattuna ei pystytty arvioimaan, tehtiin seuraavat eksploratiiviset analyysit.

Gardasil 9 -rokotteen tehon arviointi rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia kohdunkaulan vahva-asteisia sairauksia vastaan PPE-populaatiossa

Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppihin liittyvää CIN 2:ta ja sitä vahvempiasteisia sairauksia vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 94,4 % (95 %:n luottamusväli 78,8; 99,0); tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 2 / 5 952 ja qHPV-ryhmässä 36 / 5 947. Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppihin liittyvää CIN 3:a vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 100 % (95 %:n luottamusväli 46,3; 100,0); tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 0 / 5 952 ja qHPV-ryhmässä 8 / 5 947.

Gardasil 9 -rokotteen vaikutus rokotteen HPV-tyyppihin liittyvään kohdunkaulan biopsiaan ja definitiiviseen hoitoon PPE-populaatiossa

Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppihin liittyvää kohdunkaulan biopsiaa vastaan verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 95,9 % (95 %:n luottamusväli 92,7; 97,9); tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 11 / 6 016 ja qHPV-ryhmässä 262 / 6 018. Gardasil 9 -rokotteen teho rokotteen HPV-tyyppihin liittyvää kohdunkaulan definitiivistä hoitoa vastaan (sähkösilukkahoito [LEEP]tai konisaatio mukaan lukien) verrattuna qHPV-rokotteeseen oli 90,7 % (95 %:n luottamusväli 76,3; 97,0), tapauksia oli Gardasil 9 -ryhmässä 4 / 6 016 ja qHPV-ryhmässä 43 / 6 018.

Pitkän aikavälin tehoa koskevat tutkimukset

Meneillään on 10–14 vuoden seuranta, johon osallistuu tutkittavien muodostama alaryhmä ja jossa arvioidaan Gardasil 9 -rokotuksen turvallisuutta, immunogeenisuutta ja tehoa rokotteen HPV-tyyppihin liittyviä kliinisiä sairauksia vastaan.

Kliinisten tutkimusten (tutkimussuunnitelmat 001 ja 002) pitkän aikavälin jatkovaiheissa todettiin teho PPE-populaatiossa. PPE-populaatio muodostui tutkittavista, jotka

- saivat kaikki kolme rokotusta yhden vuoden kuluessa tutkimuksessa aloittamisesta eivätkä merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta
- olivat seronegatiivisia tutkittavien rokotteen HPV-tyyppien suhteen ennen ensimmäistä annosta, ja 16–26-vuotiaista naisista ne, jotka olivat PCR-negatiivisia tutkittavien rokotteen HPV-tyyppien suhteen aikajaksolla, joka alkoi ennen ensimmäisen annoksen saamista ja päättyi yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).

Rekisteritutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 001) ei havaittu yhtään rokotteen HPV-tyyppihin liittyvää vahva-asteisen CIN:n tapausta 7,6 vuoden aikana kolmannen annoksen jälkeen (mediaaniseuranta-aika 4,4 vuotta) naisilla (n = 1 782), jotka olivat 16–23-vuotiaita Gardasil 9 -rokotteen saadessaan.

Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 002) jatkovaiheessa ei havaittu yhtään vahva-asteisen intraepiteliaalisen neoplasian tapausta tai visvasyyllätapausta 6,4 vuoden aikana kolmannen annoksen jälkeen (mediaaniseuranta-aika 5,9 vuotta) tytöillä (n = 753) eikä pojilla (n = 227), jotka olivat 9–15-vuotiaita Gardasil 9 -rokotuksen saadessaan.

Immunogeenisuus

Pienintä suojaavan tehon antavaa anti-HPV-titteriä ei ole määritelty.

Rokotteen kunkin HPV-tyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyypille spesifistä immuunimääritystä ja tyypille spesifisiä standardeja. Näissä määrityksissä mitattiin vasta-aineet kunkin HPV-tyypin neutraloivia epitooppeja vastaan. Kullakin HPV-tyypillä oli näissä määrityksissä oma asteikkonsa, joten tyyppien vertailua keskenään ja vertailua muihin määrityksiin ei voida tehdä.

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaama immuunivaste kuukauden 7 kohdalla

Immunogeenisuus mitattiin (1) niiden tutkittavien prosentuaalisena osuutena, jotka olivat seropositiivisia vasta-aineiden suhteen tutkittavaa rokotteen HPV-tyyppiä vastaan, ja (2) titterin geometrisena keskiarvona (GMT).

Gardasil 9 sai aikaan voimakkaat vasteet HPV-tyyppejä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 vastaan kuukauden 7 kohdalla mitattuna tutkimussuunnitelmissa 001, 002, 005, 007 ja GDS01C/tutkimussuunnitelmassa 009 (taulukko 5). Kliinisissä tutkimuksissa 99,6–100 % Gardasil 9 -rokotteen saaneista muuttui seropositiivisiksi vasta-aineiden suhteen rokotteen kaikkia yhdeksää tyyppiä vastaan kuukauteen 7 mennessä kaikissa tutkituissa ryhmissä. GMT:t olivat tytöillä ja pojilla suuremmat kuin 16–26-vuotiailla naisilla ja pojilla suuremmat kuin tytöillä ja naisilla.

Taulukko 5: Yhteenvedo cLIA-menetelmällä kuukauden 7 kohdalla mitatuista geometrisista keskiarvotittereistä HPV:tä vastaan PPI*-populaatioissa

Populaatio	N	n	GMT (95 % CI) mMU ^s /ml
Anti-HPV 6			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 349	1 744,6 (1 684,7, 1 806,7)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 055	2 085,3 (1 984,2, 2 191,6)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 321	893,7 (873,5, 914,3)
Anti-HPV 11			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 350	1 289,7 (1 244,3, 1 336,8)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 055	1 469,2 (1 397,7, 1 544,4)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 327	669,3 (653,6, 685,4)
Anti-HPV 16			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 405	7 159,9 (6 919,7, 7 408,5)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 076	8 444,9 (8 054,2, 8 854,5)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 361	3 159,0 (3 088,6, 3 231,1)
Anti-HPV 18			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 420	2 085,5 (2 002,2, 2 172,3)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 074	2 620,4 (2 474,3, 2 775,2)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 884	809,9 (789,2, 831,1)
Anti-HPV 31			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 397	1 883,3 (1 811,3, 1 958,1)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 069	2 173,5 (2 057,0, 2 296,6)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 806	664,8 (647,4, 682,6)
Anti-HPV 33			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 418	960,6 (927,5, 994,9)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 076	1 178,6 (1 120,9, 1 239,4)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	5 056	419,2 (409,6, 429,1)
Anti-HPV 45			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 430	728,7 (697,6, 761,2)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 079	841,7 (790,0, 896,7)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	5 160	254,1 (247,0, 261,5)
Anti-HPV 52			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 426	978,2 (942,8, 1 015,0)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 077	1 062,2 (1 007,2, 1 120,2)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 792	382,4 (373,0, 392,0)
Anti-HPV 58			
9–15-vuotiaat tytöt	2 805	2 397	1 306,0 (1 259,8, 1 354,0)
9–15-vuotiaat pojat	1 239	1 072	1 545,8 (1 470,6, 1 624,8)
16–26-vuotiaat naiset	7 260	4 818	489,2 (477,5, 501,2)

*PPI-populaation muodostivat tutkittavat, jotka saivat kaikki 3 rokotetta ennalta määrätyn aikavälein ja jotka eivät merkittävästi poikenneet tutkimussuunnitelmasta ja jotka täyttivät kuukauden 6 ja kuukauden 7 tutkimuskäyntien väliä koskevat ennalta määrättyt kriteerit ja jotka olivat seronegatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien (tyyppien 6, 11, 16 ja 18) suhteen ennen ensimmäistä annosta. Lisäksi 16–26-vuotiaat naiset olivat PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen ennen ensimmäistä annosta ja edelleen PCR-negatiivisia tutkittavien HPV-tyyppien suhteen yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta (kuukausi 7).[§]mMU = milli-Merck-yksikköä.

cLIA = Kompetitiivinen Luminex-immuunimääritys.

CI = Luottamusväli.

GMT = Geometrinen keskiarvotitteri.

N = Kyseiseen rokoteryhmään satunnaistettujen, ainakin yhden injektion saaneiden tutkittavien määrä.

n = Analyysiin osallistuneiden tutkittavien määrä.

HPV-vasta-ainevasteet kuukauden 7 kohdalla 9–15-vuotiailla tytöillä/pojilla olivat verrannollisia HPV-vasta-ainevasteisiin 16–26-vuotiailla naisilla Gardasil 9 -rokotetta koskeneiden immunogeenisuustutkimusten yhdistetyssä tietokannassa.

Gardasil 9 -rokotteen teho 9–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Tutkimussuunnitelmassa 003 HPV-vasta-aineiden geometriset keskiarvotitterit (GMT) kuukauden 7 kohdalla olivat 16–26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM) verrattavissa HPV-vasta-aineiden geometrisiin keskiarvotittereihin (GMT) 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla rokotteen HPV-tyyppien suhteen. 16–26-vuotiailla MSM-tutkittavilla havaittiin myös voimakas immunogeenisuus, joskin heikompi kuin HM-populaatiossa, samoin kuin qHPV-rokotteen kohdalla.

Tutkimussuunnitelmassa 020/GDS07C HPV-vasta-aineen geometriset keskiarvotitterit (GMT) kuukauden 7 kohdalla olivat 16–26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM) verrattavissa HPV-vasta-aineiden geometrisiin keskiarvotittereihin (GMT) 16–26-vuotiailla pojilla ja miehillä (HM), jotka olivat saaneet qHPV-rokotteen, HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 suhteen. Nämä tulokset tukevat Gardasil 9 -rokotteen tehoa miespopulaatiossa.

Tutkimuksia ei ole tehty yli 26-vuotiailla naisilla. 27–45-vuotiailla naisilla Gardasil 9 -rokotteen odotetaan olevan tehokas alkuperäisiä neljää tyyppiä vastaan. Oletus perustuu (1) qHPV-rokotteen suureen tehoon 16–45-vuotiailla naisilla ja (2) Gardasil 9 -rokotteen ja qHPV-rokotteen samankaltaiseen immunogeenisuuteen 9–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla.

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaaman immuunivasteen säilyminen

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaaman immuunivasteen säilymistä koko rokotussarjan jälkeen tutkitaan tutkittavien alaryhmässä, joiden turvallisuutta, immunogeenisuutta ja vaikuttavuutta koskeva seuranta kestää vähintään 10 vuoden ajan rokotuksen jälkeen.

9–15-vuotiailla pojilla ja tytöillä (tutkimussuunnitelma 002) vasta-ainevasteen on osoitettu säilyvän vähintään 5 vuoden ajan. HPV-tyypin mukaan 90–99 % tutkittavista oli seropositiivisia.

16–26-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 001) vasta-ainevasteen on osoitettu säilyvän vähintään 5 vuoden ajan. HPV-tyypin mukaan 78–100 % tutkittavista oli seropositiivisia. Teho säilyi kaikilla tutkittavilla seropositiivisuuden statuksesta riippumatta rokotteen kaikkia HPV-tyyppejä kohtaan tutkimuksen päättymiseen asti (67 kuukauden ajan kolmannen annoksen antamisen jälkeen; seuranta-ajan mediaani 43 kuukautta kolmannen annoksen antamisen jälkeen).

GMT:t HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18:lle olivat numeerisesti keskenään verrannolliset vähintään 3,5 vuoden ajan tutkittavilla, jotka olivat saaneet qHPV-rokotetta tai Gardasil 9 -rokotetta.

Anamnestinen vaste (immunologinen muisti)

Viitteitä anamnestisesta vasteesta havaittiin rokotetuilla naisilla, jotka olivat seropositiivisia tutkittujen HPV-tyyppien suhteen ennen rokotusta. Lisäksi PPI-populaatioon kuuluneilla naisilla (n = 150), jotka

saivat kolme annosta Gardasil 9 -rokotetta tutkimussuunnitelmassa 001 ja tehosteannoksen tutkimuksen jatkovaiheessa 5 vuoden kuluttua rokotusten alkamisesta, havaittiin nopea ja voimakas anamnestic vaste, joka oli suurempi kuin yhden kuukauden kuluttua kolmannelle annoksesta todetut HPV-vasta-aineiden geometriset keskiarvotitterit (GMT).

Gardasil 9 -rokotteen antaminen henkilöille, jotka ovat aiemmin saaneet qHPV-rokotteen

Tutkimussuunnitelma 006 arvioi Gardasil 9 -rokotteen immunogeenisuutta 921 tytöllä ja naisella (12–26-vuotiaita), jotka olivat aiemmin saaneet qHPV-rokotteen. Tutkittavilla, jotka saivat Gardasil 9 -rokotteen kolmen qHPV-rokoteannoksen jälkeen, oli vähintään 12 kuukauden väli qHPV-rokotuksen päättymisen ja Gardasil 9 -rokotteen kolmen annoksen rokotussarjan alkamisen välillä (aikaväli oli noin 12–36 kuukautta).

Seropositiivisuus rokotteen HPV-tyyppien suhteen tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa oli 98,3–100 % kuukauden 7 kohdalla tutkittavilla, jotka olivat saaneet Gardasil 9 -rokotteen. GMT:t HPV-tyypeille 6, 11, 16 ja 18 olivat suurempia kuin populaatiossa, jossa tutkittavat eivät olleet aiemmin saaneet qHPV-rokotetta muissa tutkimuksissa, kun taas GMT:t HPV-tyypeille 31, 33, 45, 52 ja 58 olivat pienempiä. Tämän havainnon kliininen merkitys on tuntematon.

Gardasil 9 -rokotteen aikaansaamat immuunivasteet 9–14-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat kahden annoksen rokotesarjan

Tutkimussuunnitelma 010 mittasi HPV-vasta-ainevasteita yhdeksään HPV-tyyppiin Gardasil 9 -rokotteen antamisen jälkeen, seuraavissa kohorteissa: 9–14-vuotiaat tytöt ja pojat, jotka saivat 2 annosta 6 tai 12 kuukauden välein (+/- 1 kuukausi); 9–14-vuotiaat tytöt, jotka saivat 3 annosta (0, 2 ja 6 kuukautta); ja 16–26-vuotiaat naiset, jotka saivat 3 annosta (0, 2 ja 6 kuukautta).

Yhden kuukauden kuluttua määrätyn rokotesarjan viimeisen annoksen antamisesta 97,9–100 % tutkittavista kaikissa ryhmissä oli muuttunut seropositiiviseksi vasta-aineiden suhteen yhdeksää HPV-tyyppiä vastaan. Kunkin yhdeksän HPV-tyypin GMT:t olivat suurempia tytöillä ja pojilla, jotka olivat saaneet 2 annosta Gardasil 9 -rokotetta (joko 0 ja 6 kuukautta tai 0 ja 12 kuukautta), kuin 16–26-vuotiailla tytöillä ja naisilla, jotka olivat saaneet 3 annosta Gardasil 9 -rokotetta (0, 2 ja 6 kuukautta). 2 annoksen Gardasil 9 -rokotesarjan teho 9–14-vuotiailla tytöillä ja pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Samassa tutkimuksessa 9–14-vuotiaiden tyttöjen ja poikien kohdalla GMT:t olivat yhden kuukauden kuluttua viimeisen rokoteannoksen antamisesta numeerisesti pienempiä joillekin rokotteen tyypeille 2 annoksen rokotesarjan jälkeen kuin 3 annoksen rokotesarjan jälkeen (HPV-tyypit 18, 31, 45, ja 52 0 ja 6 kuukauden jälkeen ja HPV-tyyppi 45 0 ja 12 kuukauden jälkeen). Näiden löydösten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Tytöillä ja pojilla, jotka saivat kaksi annosta 6 tai 12 kuukauden välein (+/- 1 kuukausi), vasta-ainevasteen osoitettiin säilyvän 36 kuukauden ajan. HPV-tyypin mukaan 81–99 % kaksi annosta 6 kuukauden välein saaneista tytöistä ja pojista ja 88–100 % kaksi annosta 12 kuukauden välein saaneista tytöistä ja pojista oli seropositiivisia. 36 kuukauden kuluttua GMT:t olivat kaksi annosta 6 kuukauden välein (+/- 1 kuukausi) saaneilla 9–14-vuotiailla tytöillä ja pojilla edelleen vähintään samanveroiset kuin kolme Gardasil 9 -annosta saaneilla 16–26-vuotiailla naisilla.

Kliinisessä tutkimuksessa vasta-ainevasteen on osoitettu säilyvän vähintään 5 vuotta kaksi annosta qHPV-rokotetta saaneilla 9–13-vuotiailla tytöillä.

2 annoksen Gardasil 9 -rokotesarjan antaman suojan kestoa ei ole määritetty.

Raskaus

Erityistä tutkimusta Gardasil 9 -rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. qHPV-rokotetta käytettiin aktiivisena vertailuvalmisteena Gardasil 9 -rokotteen kliinisen kehitysohjelman aikana.

Gardasil 9 -rokotteen kliinisen kehityksen aikana 2 586 naisella (Gardasil 9 -ryhmässä 1 347, qHPV-ryhmässä 1 239) raportoitiin ainakin yksi raskaus. Synnyttäneiden epämuodostumien tyypit tai niiden raskauksien osuus, joihin liittyi haittoja, olivat Gardasil 9- tai qHPV-rokotetta saaneilla henkilöillä verrannollisia ja yhdenmukaisia muun väestön kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tulokset tutkimuksesta, jossa arvioitiin toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta rotilla ja johon sisältyi kerta-annoksen toksisuuden ja paikallisen siedettävyyden arviointi, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Naarasrotille annetulla Gardasil 9 -rokotteella ei ollut vaikutusta jälkeläisten kehitykseen, käyttäytymiseen, lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen. Vasta-aineet kaikkia yhdeksää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin tiineyden ja imetyksen aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumboraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, ks. 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, injektioeste, suspensio:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil 9 on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot osoittavat, että rokotteen komponentit säilyvät 72 tuntia 8–25 °C:n tai 0–2 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil 9 on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjeistaa terveydenhuollon ammattilaisia ainoastaan siinä tapauksessa, että lämpötilassa tapahtuu lyhytaikainen poikkeama.

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil 9 on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystiedot osoittavat, että rokotteen komponentit säilyvät 72 tuntia 8–25 °C:n tai 0–2 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil 9 on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjeistaa terveydenhuollon ammattilaisia ainoastaan siinä tapauksessa, että lämpötilassa tapahtuu lyhytaikainen poikkeama.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Gardasil 9, injektioneste, suspensio:

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (lasia), tulppa (halogeenibutyylili) ja muovinen repäisykorkki (alumiininen puristusrenas) 1 kappaleen pakkauksessa.

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonoitua FluroTec-laminoitua bromibutyylilastomeeria) ja kärjen suojuus (synteettistä isopreeni-bromibutyyliseosta), pakkauksessa mukana kaksi neulaa. Pakkauskoot ovat 1 ja 10.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gardasil 9, injektioneste, suspensio:

- Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista hyvin ennen käyttöä suspension aikaansaamiseksi. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Vedä 0,5 ml:n annos rokotetta kertakäyttöinjektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla.
- Pistä rokote välittömästi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosaan.
- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Käytä koko suositeltu rokoteannos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

- Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista esitäytettyä ruiskua hyvin ennen käyttöä suspension aikaansaamiseksi. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Pakkauksessa on kaksi eripituista neulaa. Valitse potilaan koon ja painon mukaan lihakseen (i.m.) antamiseen sopiva neula.
- Kiinnitä neula kiertämällä sitä myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna koko annos noudattamalla tavanomaista hoitokäytäntöä.
- Pistä rokote välittömästi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosaan.
- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Käytä koko suositeltu rokoteannos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10. kesäkuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

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

Biologisen vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (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 on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7) ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen 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 pullon pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml):
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

adsorboituna 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 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 ulottuville eikä näkyville.

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 PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**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

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

MSD VACCINS

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Esitötetty ruisku, 2 neulaa, 1 ja 10 ruiskun pakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil 9, injektioneste, suspensio, esitötetty ruisku
9-valenttinen ihmisen papilloomavirusrokote (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml):
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

adsorboituna 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 esitötetty ruisku (0,5 ml) ja 2 neulaa

10 esitötettyä ruiskua (0,5 ml), kunkin mukana 2 neulaa

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 ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
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)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetyn ruiskun etikettiteksti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gardasil 9
Injektioneste
i.m.
9-valenttinen ihmisen 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

9-valenttinen ihmisen 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 se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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 -rokotteen
3. Miten Gardasil 9 annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasil 9 -rokotteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gardasil 9 on ja mihin sitä käytetään

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

Tällaisia sairauksia ovat syövän esiastemuutoksiin kuuluvat muutokset ja syövät naisen sukupuolielimissä (kohdunkaulassa, ulkosynnyttimissä ja emättimessä), peräaukon syövän esiastemuutokset, peräaukon syöpä sekä visvasyyllät miehillä ja naisilla.

Gardasil 9 -rokotetta on tutkittu 9–26-vuotiailla miehillä ja naisilla.

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

Gardasil 9 on tarkoitettu näiden sairauksien ehkäisemiseen. Rokotetta ei käytetä HPV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon. Gardasil 9 ei tehoa, jos henkilöllä on jo olemassa oleva infektio tai sairaus, joka liittyy johonkin rokotteessa olevista HPV-tyypeistä. Jos henkilöllä on jo yhden tai useamman rokotteessa olevan HPV-tyypin aiheuttama infektio, Gardasil 9 voi kuitenkin suojata rokotteen muihin HPV-tyyppien liittyviä sairauksia vastaan.

Gardasil 9 ei voi aiheuttaa HPV:sta johtuvia sairauksia.

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

Jos sinulle tai lapsellesi annetaan ensimmäinen Gardasil 9 -annos, koko rokotussarja on suoritettava loppuun asti Gardasil 9 -rokotteella.

Jos olet tai lapsesi on jo saanut HPV-rokotteen, kysy lääkäriltä, onko Gardasil 9 sopiva valmiste sinulle tai lapsellesi.

Gardasil 9 -rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Gardasil 9 -rokotteen

Älä ota Gardasil 9 -rokotetta tai älä ota lapsellesi Gardasil 9 -rokotetta

- jos olet tai lapsesi on allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla tai lapsellasi on ilmennyt allerginen reaktio Gardasil/Silgard-annoksen (HPV-tyypit 6, 11, 16 ja 18) tai Gardasil 9 -annoksen saamisen jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla tai lapsellasi on

- verenvuototauti (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geenivirheestä, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä
- sairaus, johon liittyy korkea kuume. Lievä kuume tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei sinänsä edellytä rokotuksen siirtämistä.

Pyörtymistä, johon saattaa liittyä kaatumista, voi ilmetä (yleisimmin nuorilla) minkä tahansa neulalla pistämisen jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin pyörtynyt pistoksen antamisen yhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin Gardasil 9 ei välttämättä anna täydellistä suojaa kaikille rokotetuille.

Gardasil 9 ei suojaa kaikkia ihmisen papilloomaviruksen tyyppjä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan syövän seulontaa. Jos olet nainen, **sinun on edelleen noudatettava lääkärin ohjeita kohdunkaulan irtosolunäytteiden/papakokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä.**

Mitä muuta sinun tai lapsesi on tiedettävä Gardasil 9 -rokotteesta

Rokotteen antaman suojan kestoa ei vielä tiedetä. Meneillään on pitkän aikavälin seurantatutkimuksia, joissa arvioidaan, tarvitaanko tehosteannosta.

Muut lääkevalmisteet ja Gardasil 9

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

Gardasil 9 voidaan antaa yhdistetyn tehosterokotteen kanssa, joka sisältää kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristus- (T) komponentit sekä hinkuyskä- [soluton komponentti] (ap) ja/tai polio- [inaktivoitu] (IPV) komponentin (dTap-, dT-IPV- ja dTaP-IPV-rokotteet), samalla vastaanottokäynnillä eri pistoskohtaan (eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen).

Gardasil 9 -rokotteen vaikutus ei välttämättä ole paras mahdollinen, jos sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa heikentävien lääkkeiden kanssa.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät vähentäneet Gardasil 9 -rokotteen antamaa suojaa.

Raskaus ja imetys

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

Gardasil 9 -rokote voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Gardasil 9 sisältää natriumkloridia.

Tämän lääkevalmisteen yksi annos sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten Gardasil 9 annetaan

Lääkäri antaa Gardasil 9 -rokotteen pistoksena. Gardasil 9 on tarkoitettu aikuisille ja nuorille 9-vuoden iästä lähtien.

Jos olet 9–14-vuotias saadessasi ensimmäisen pistoksen

Gardasil 9 voidaan antaa 2 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: annetaan 5–13 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Jos toinen rokoteannos annetaan aiemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen, on aina annettava kolmas annos.

Gardasil 9 voidaan antaa 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta)
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta).

Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

Jos olet 15-vuotias tai vanhempi saadessasi ensimmäisen pistoksen

Gardasil 9 annetaan 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta)
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta).

Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

On suositeltavaa, että henkilöille, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasil 9 -rokotetta, annetaan kaikki rokotussarjan mukaiset rokotukset Gardasil 9 -rokotteella.

Gardasil 9 annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten olkavarren lihakseen tai reisilihakseen).

Jos unohdat ottaa yhden Gardasil 9 -annoksen:

Jos sinulta jää väliin rokotussarjan mukainen pistos, lääkäri päättää, milloin saat väliin jääneen annoksen. On tärkeää noudattaa lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita vastaanottokäynneistä, joilla

annetaan seuraavat annokset. Käänny lääkärin puoleen, jos olet unohtanut sovitun vastaanottoajan tai et pääse silloin vastaanotolle. Jos olet saanut Gardasil 9 -rokotteen ensimmäisenä annoksena, rokotusarjaa on suoritettava loppuun Gardasil 9 -rokotteella eikä millään muulla HPV-rokotteella.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen 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 -rokotteen antamisen jälkeen:

Hyvin yleiset (saattavat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä): pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (kipu, turvotus ja punoitus) ja päänsärky.

Yleiset (saattavat ilmetä alle 1 henkilöllä kymmenestä): pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (mustelmat ja kutina), kuume, väsymys, huimaus ja pahoinvointi.

Kun Gardasil 9 annettiin yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- [soluton komponentti] ja [inaktivoidun] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin pistoskohdan turvotusta.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu GARDASIL- ja SILGARD-rokotteiden käytön yhteydessä, ja ne ovat mahdollisia myös GARDASIL 9 -rokotteen antamisen jälkeen

Pyörtymistä, johon on joskus liittynyt vapinaa tai jäykkyyttä, on raportoitu. Vaikka pyörtymistapaukset ovat melko harvinaisia, potilaita on tarkkailtava 15 minuutin ajan HPV-rokotteen antamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia. Oireita voivat olla hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, nokkosihottuma ja/tai ihottuma.

Kuten muidenkin rokotteiden kohdalla, tavanomaisen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat mm. suurentuneet imusolmukkeet (kaulassa, kainalossa ja nivusissa), lihasheikkous, epänormaalit tuntemukset, pistely käsivarsissa, jaloissa ja ylävartalolla tai sekavuus (Guillain-Barrén oireyhtymä, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti), oksentelu, nivelkipu, lihaskipu, epätavallinen väsymys tai heikkous, vilunväristykset, yleinen sairauden tunne, tavallista suurempi alttius verenvuotojen tai mustelmien ilmenemiseen ja ihoinfektiot injektiokohdassa.

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 [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gardasil 9 -rokotteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gardasil 9 sisältää

Vaikuttava aine on ihmisen papilloomavirustyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 peräisin oleva korkeatasoisesti puhdistettu ei-infektoiva proteiini.

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 30 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 60 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 31 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 33 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 45 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 52 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 58 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini on viruksen kaltaisina partikkeleina, jotka on tuotettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kanta 1895) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

³ Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttiin (0,5 milligrammaa alumiinia).

Rokote sisältää amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattia adjuvanttina.

Adjuvanttien tarkoitus on parantaa rokotteen aikaansaamaa immuunivastetta.

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi annos Gardasil 9 -injektionestettä, suspensio, on 0,5 ml.

Ennen ravistelua Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasil 9 on saatavilla 1 kappaleen 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 A.Φ.B.E.E.
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 saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Gardasil 9, injektioeste, suspensio:

- Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista hyvin ennen käyttöä suspension aikaansaamiseksi. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia ja/tai sen väri on muuttunut.
- Vedä 0,5 ml:n annos rokotetta injektio-pullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla.
- Pistä rokote välittömästi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihakseen ulkosivun etu-yläosaan.
- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Käytä koko suositeltu rokoteannos.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gardasil 9, injektioeste, suspensio, esitäytetty ruisku 9-valenttinen ihmisen 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 se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan 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 -rokotteen
3. Miten Gardasil 9 annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasil 9 -rokotteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gardasil 9 on ja mihin sitä käytetään

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

Tällaisia sairauksia ovat syövän esiastemuutoksiin kuuluvat muutokset ja syövät naisen sukupuolielimissä (kohdunkaulassa, ulkosynnyttimissä ja emättimessä), peräaukon syövän esiastemuutokset, peräaukon syöpä sekä visvasyyllät miehillä ja naisilla.

Gardasil 9 -rokotetta on tutkittu 9–26-vuotiailla miehillä ja naisilla.

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

Gardasil 9 on tarkoitettu näiden sairauksien ehkäisemiseen. Rokotetta ei käytetä HPV-infektioon liittyvien sairauksien hoitoon. Gardasil 9 ei tehoa, jos henkilöllä on jo olemassa oleva infektio tai sairaus, joka liittyy johonkin rokotteessa olevista HPV-tyypeistä. Jos henkilö on jo yhden tai useamman rokotteessa olevan HPV-tyypin aiheuttama infektio, Gardasil 9 voi kuitenkin suojata rokotteen muihin HPV-tyyppeihin liittyviä sairauksia vastaan.

Gardasil 9 ei voi aiheuttaa HPV:sta johtuvia sairauksia.

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

Jos sinulle tai lapsellesi annetaan ensimmäinen Gardasil 9 -annos, koko rokotussarja on suoritettava loppuun asti Gardasil 9 -rokotteella.

Jos olet tai lapsesi on jo saanut HPV-rokotteen, kysy lääkäriltä, onko Gardasil 9 sopiva valmiste sinulle tai lapsellesi.

Gardasil 9 -rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia ohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Gardasil 9 -rokotetta

Älä ota Gardasil 9 -rokotetta tai älä ota lapsellesi Gardasil 9 -rokotetta:

- jos olet tai lapsesi on allerginen vaikuttaville aineille tai tämän rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla tai lapsellasi on ilmennyt allerginen reaktio Gardasil/Silgard-annoksen (HPV-tyypit 6, 11, 16 ja 18) tai Gardasil 9-annoksen saamisen jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla tai lapsellasi on

- verenvuototauti (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geenivirheestä, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä
- sairaus, johon liittyy korkea kuume. Lievä kuume tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei sinänsä edellytä rokotuksen siirtämistä.

Pyörtymistä, johon saattaa liittyä kaatumista, voi ilmetä (yleisimmin nuorilla) minkä tahansa neulalla pistämisen jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin pyörtynyt pistoksen antamisen yhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin Gardasil 9 ei välttämättä anna täydellistä suojaa kaikille rokotetuille.

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

Rokotus ei korvaa kohdunkaulan syövän seulontaa. Jos olet nainen, **sinun on edelleen noudatettava lääkärin ohjeita kohdunkaulan irtosolunäytteiden/papakokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä.**

Mitä muuta sinun tai lapsesi on tiedettävä Gardasil 9 -rokotteesta

Rokotteen antaman suojan kestoa ei vielä tiedetä. Meneillään on pitkän aikavälin seurantatutkimuksia, joissa arvioidaan tarvitaanko tehosteannosta.

Muut lääkevalmisteet ja Gardasil 9

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

Gardasil 9 voidaan antaa yhdistetyn tehosterokotteen kanssa, joka sisältää kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristus- (T) komponentit sekä hinkuyskä- [soluton komponentti] (ap) ja/tai polio [inaktivoitu] (IPV) komponentin (dTap-, dT-IPV- ja dTaP-IPV-rokotteet), samalla vastaanottokäynnillä eri pistoskohtaan (eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen).

Gardasil 9-rokotteen vaikutus ei välttämättä ole paras mahdollinen, jos sitä käytetään

immuunijärjestelmän toimintaa heikentävien lääkkeiden kanssa.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät vähentäneet Gardasil 9 -rokotteen antamaa suojaa.

Raskaus ja imetys

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

Gardasil 9 -rokote voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Gardasil 9 sisältää natriumkloridia

Tämän lääkevalmisteen yksi annos sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten Gardasil 9 annetaan

Lääkäri antaa Gardasil 9 -rokotteen pistoksena. Gardasil 9 on tarkoitettu aikuisille ja nuorille 9-vuoden iästä lähtien.

Jos olet 9-14-vuotias saadessasi ensimmäisen pistoksen

Gardasil 9 voidaan antaa 2 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: annetaan 5-13 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta

Jos toinen rokoteannos annetaan aiemmin kuin 5 kuukautta ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen, on aina annettava kolmas annos.

Gardasil 9 voidaan antaa 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta)
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta)

Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

Jos olet 15-vuotias tai vanhempi saadessasi ensimmäisen pistoksen

Gardasil 9 annetaan 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta)
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta (aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta)

Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

On suositeltavaa, että henkilöille, jotka saavat ensimmäisen annoksen Gardasil 9 -rokotetta, annetaan kaikkirokotesarjan mukaiset rokotukset Gardasil 9 -rokotteella.

Gardasil 9 annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten olkavarren lihakseen tai reisilihakseen).

Jos unohtat ottaa yhden Gardasil 9 -annoksen:

Jos sinulta jää väliin rokotussarjan mukainen pistos, lääkäri päättää, milloin saat väliin jääneen annoksen. On tärkeää noudattaa lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeita vastaanottokäynneistä, joilla annetaan seuraavat annokset. Käänny lääkärin puoleen, jos olet unohtanut sovitun vastaanottoajan tai et pääse silloin vastaanotolle. Jos olet saanut Gardasil 9 -rokotteen ensimmäisenä annoksena, rokotusarja on suoritettava loppuun Gardasil 9 -rokotteella eikä millään muulla HPV-rokotteella.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän rokotteen 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 -rokotteen antamisen jälkeen:

Hyvin yleiset (saaattavat ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä): pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (kipu, turvotus ja punoitus) ja päänsärky.

Yleiset (saattavat ilmetä alle 1 henkilöllä kymmenestä): pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (mustelmat ja kutina), kuume, väsymys, huimaus ja pahoinvointi.

Kun Gardasil 9 annettiin yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- [soluton komponentti] ja [inaktivoidun] poliohesterokotteen kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin pistoskohdan turvotusta.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu GARDASIL- ja SILGARD-rokotteiden käytön yhteydessä, ja ne ovat mahdollisia myös GARDASIL 9 -rokotteen antamisen jälkeen

Pyörtymistä, johon on joskus liittynyt vapinaa tai jäykkyyttä, on raportoitu. Vaikka pyörtymistapaukset ovat melko harvinaisia, potilaita on tarkkailtava 15 minuutin ajan HPV-rokotteen antamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia. Oireita voivat olla hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuna, nokkosihottuma ja/tai ihottuma.

Kuten muidenkin rokotteiden kohdalla, tavanomaisen käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat mm. suurentuneet imusolmukkeet (kaulassa, kainalossa ja nivusissa), lihasheikkous, epänormaali tuntemukset, pistely käsivarsissa, jaloissa ja ylävartalolla tai sekavuus (Guillain–Barrén oireyhtymä, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti), oksentelu, nivelkipu, lihaskipu, epätavallinen väsymys tai heikkous, vilunväristykset, yleinen sairauden tunne, tavallista suurempi alttius verenvuotojen tai mustelmien ilmenemiseen 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 [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gardasil 9 -rokotteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Vaikuttava aine onihmisen papilloomavirustyypeistä 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58 peräisin oleva korkeatasoisesti puhdistettu ei-infektoiva proteiini.

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 6 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 30 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 11 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 16 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 60 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 18 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 31 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 33 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 45 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 52 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 58 L1 -proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini on viruksen kaltaisina partikkeleina, jotka on tuotettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C -5 (kanta 1895) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

³ Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijadjuvanttiin (0,5 milligrammaa alumiinia).

Rokote sisältää amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattia adjuvanttina. Adjuvanttien tarkoitus on parantaa rokotteen aikaansaamaa immuunivastetta.

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi annos Gardasil 9-injektionestettä, suspensio, 0,5 ml.

Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasil 9 on saatavilla 1 tai 10 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan 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 A.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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 66 11 333

croatia_info@merck.com

IrelandMerck 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

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

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 saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<http://www.ema.europa.eu/>**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**Gardasil 9, injektioeste, suspensio, esitäytetty ruisku:

- Ennen ravistamista Gardasil 9 saattaa näyttää kirkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista esitäytetty ruisku hyvin ennen käyttöä suspension aikaansaamiseksi. Kun Gardasil 9 on ravistettu hyvin, se on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula lihakseen antoa varten.

- Kiinnitä neula kiertämällä sitä myötäpäivään kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna koko annos.
- Pistä rokote välittömästi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosivun etu-yläosaan.
- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Käytä koko suositeltu rokoteannos.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.