

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gardasil szuszpenziós injekció.
Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.

Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 adag (0,5 ml) hozzávetőleg tartalmaz:

| | |
|--|---------------|
| 6-os típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjéje ^{2,3} | 20 mikrogramm |
| 11-es típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjéje ^{2,3} | 40 mikrogramm |
| 16-os típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjéje ^{2,3} | 40 mikrogramm |
| 18-as típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjéje ^{2,3} | 20 mikrogramm |

¹Humán papillómavírus = HPV.

² *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba CANADE 3C-5 törzse (1895 törzs) által termelt L1 fehérje, vírusszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

³ amorf alumínium-hidroxi-foszfát-szulfát adjuvánsra (0,225 milligramm Al) adszorbeálva

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gardasil szuszpenziós injekció.
Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.

Felrázás előtt a Gardasil átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak tűnhet. Alapos felrázás után a Gardasil fehér, zavaros folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Gardasil vakcina 9 éves kortól

- a humán papillómavírus bizonyos onkogén típusai által okozott premalignus genitális leziók (cervicalis, vulvalis és vaginalis), premalignus analis leziók, méhnyakrák és analis carcinomák, valamint
- specifikus HPV-típusok által okozott genitális szemölcsök (condyloma acuminatum) megelőzésére szolgál.

Az indikációt alátámasztó adatokkal kapcsolatos fontos információkért lásd 4.4 és 5.1 pont.

A Gardasil alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

9-13 éves személyek (a 14. életév betöltéséig)

A Gardasil beadható 2 adagos oltási séma alapján (0,5 ml a 0. és 6. hónapban) (lásd 5.1 pont).

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Gardasil beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is (0,5 ml a 0., 2., 6. hónapban). A második adagot legalább egy hónappal az első adag után, a harmadik adagot legalább 3 hónappal a második adag után kell beadni. Mindhárom adagot egy éven belül kell beadni.

14 éves és annál idősebb személyek

A Gardasil-t egy 3 adagos oltási séma alapján kell beadni (0,5 ml a 0., 2., 6. hónapban).

A második adagot legalább egy hónappal az első adag után, a harmadik adagot legalább 3 hónappal a második adag után kell beadni. Mindhárom adagot egy éven belül kell beadni.

A Gardasil alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

Gyermekek és serdülők

A Gardasil biztonságosságát és hatásosságát 9 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

Javasolt, hogy azok a személyek, akik megkapták a Gardasil első adagját, a teljes, 3 adagos oltási sémát a Gardasil-lal fejezzék be (lásd 4.4 pont).

Az emlékeztető oltás szükségességét még nem állapították meg.

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuscularis injekció formájában kell beadni. A javasolt terület a felkar deltoideus régiója vagy a comb felső anterolateralis régiója.

A Gardasil-t tilos intravascularisan beadni. Sem a subcutan, sem az intradermalis alkalmazást nem vizsgálták. Ezen alkalmazási módok nem javasoltak (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Azok a személyek, akiknél túlérzékenységre utaló tünetek léptek fel a Gardasil egy dózisának beadását követően, nem kaphatják meg a Gardasil további adagjait.

A Gardasil beadását akut, magas lázzal járó megbetegedésben szenvedő egyéneknél el kell halasztani. Kisebb fertőzések, például enyhe felső légúti fertőzés vagy hőemelkedés esetén azonban az immunizáció nem kontraindikált.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az egyes személyek oltásával kapcsolatos döntés során figyelembe kell venni egy előzetes HPV-érintettség kockázatát, valamint az oltás által nyújtott potenciális előnyt.

Mint minden injektálható vakcina esetében, megfelelő orvosi ellátásnak mindig rendelkezésre kell állnia a vakcina beadását követően, ritka esetben fellépő anafilaxiás reakciók kezelésére.

Bármely vakcina beadását követően, illetve néha azt megelőzően is, a tűszúrásra adott pszichés válaszreakcióként, összeeséssel együtt járó ájulás következhet be, főként serdülőknél. Ezt számos neurológiai tünet kísérheti, például átmeneti látászavar, paraesthesia és a végtagok tónusos-klónusos mozgása az eszmélet visszanyerése során. Ennélfogva a beoltott személyeket a vakcinációt követően kb. 15 percig megfigyelés alatt kell tartani. Fontos, hogy olyan óvintézkedések legyenek életben, amelyek segítségével elkerülhetőek az ájulás miatt bekövetkező sérülések.

Más oltásokhoz hasonlóan, a Gardasil sem feltétlenül eredményez védekezést minden egyes beoltottnál.

A Gardasil csak olyan megbetegedések ellen fog védelmet nyújtani, amelyeket a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai okoznak, valamint korlátozott mértékben olyanok ellen, amelyeket bizonyos hasonló HPV-típusok okoznak (lásd 5.1 pont). Ezért a nemi úton terjedő betegségek ellen a továbbiakban is folytatni kell a megfelelő védekezést.

A Gardasil csak profilaktikus alkalmazásra való, és nincs hatása aktív HPV-fertőzések vagy már megállapított klinikai betegség esetén. A Gardasil terápiás hatásosságát nem mutatták ki. A vakcina ezért nem javallt a cervixcarcinoma, a nagyfokú cervicalis, vulváris és vaginális diszpláziás léziók, valamint a genitális szemölcsök kezelésére. Ugyancsak nem alkalmas az egyéb, már fennálló, humán papillómavírus által okozott léziók progressziójának megelőzésére.

A Gardasil nem nyújt védelmet a vakcina HPV-típusok okozta léziók ellen az adott HPV-típussal az oltás időpontjában megfertőzött személyeknél (lásd 5.1 pont).

A Gardasil felnőtt nőkben történő alkalmazása során figyelembe kell venni az egyes földrajzi térségekben elterjedt HPV-típusok variabilitását.

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrák-szűrést. Mivel egy vakcina hatásossága sem 100%-os, és a Gardasil nem nyújt védelmet mindazon HPV-típusok ellen, melyeket a vakcina nem tartalmaz, illetve a már fennálló HPV-fertőzések ellen, a rendszeres méhnyakrák-szűrés továbbra is rendkívül fontos és a helyi követelmények szerint kell történnie.

A vakcina biztonságosságát és immunogenitását 7 és 12 év közötti, ismert humán immundeficiencia vírus (HIV) által fertőzött egyéneken vizsgálták (lásd 5.1 pont). Erős immunszuppresszív kezelés, genetikai hiba vagy egyéb okból kifolyólag károsodott immunitású betegeknel előfordulhat, hogy nem reagálnak a vakcinára.

Thrombocytopeniában vagy egyéb véralvadási rendellenességben szenvedő személyeknek körültekintéssel adandó a vakcina, mert az intramuscularis beadást követően vérzés léphet fel náluk.

Hosszú távú követéses vizsgálatokat végeztek a védelem időtartamának megállapítására (lásd 5.1 pont).

Nincsenek biztonságossági, immunogenitási vagy hatásossági adatok, melyek indokolnák a Gardasil-lal történő vakcináció során olyan egyéb HPV-vakcinákra történő átváltást, amelyek nem ugyanazon HPV-típusok ellen nyújtanak védelmet. Fontos ezért, hogy a teljes oltási sorozat alatt ugyanazt a fajta vakcinát kell felírni.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Minden klinikai vizsgálatból kizárták azokat a résztvevőket, akik az első adag vakcinát megelőző 6 hónap során immunoglobulint vagy vérkészítményt kaptak.

Egyéb vakcinákkal való együttes alkalmazás

A Gardasil hepatitis B (rekombináns) vakcinával történő egyidejű, de – injektált vakcinákról lévén szó – különböző beadási helyeken történő alkalmazása a HPV-típusokra adott immunválaszt nem befolyásolta. A szeroprotekciós arányok (≥ 10 mNE/ml anti-HB szeroprotektív szintet elérő beoltottak száma) nem változtak (96,5% egyidejű oltás, míg 97,5% csak hepatitis B oltás esetén). Az anti-HB antitest geometriai átlagtitere együttes alkalmazáskor lecsökkent, de e megfigyelés klinikai jelentősége még nem ismeretes.

A Gardasil együtt adható olyan kombinált emlékeztető oltással, amely diphtériát (d) és tetanust (t) tartalmaz pertussisszal [acelluláris, komponens] (ap), és/vagy poliomyelitisszel [inaktivált] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinák) együtt vagy anélkül, hogy az bármely vakcina bármely komponensére adott immunválaszra szignifikáns hatást gyakorolna. Mindazonáltal a vakcinákat együtt kapó csoportban rendszeresen alacsonyabb anti-HPV GMT szintet figyeltek meg. E megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Az eredmények egy klinikai vizsgálatból származnak, amelyben egy kombinált dTap-IPV vakcinát adtak együtt a Gardasil első adagjával (lásd 4.8 pont).

A Gardasil a fent említett vakcináktól eltérő vakcinával történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

Hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazás

A klinikai vizsgálatokban Gardasil-lal beoltott 16-26 éves nők 57,5%-a, és a 24-45 éves nők 31,2%-a szedett hormonális fogamzásgátlót az oltási időszak során. Úgy tűnik, a hormonális fogamzásgátlók nem befolyásolták a Gardasil-ra adott immunválaszt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem végeztek a vakcinával specifikus vizsgálatokat terhes nőknél. A klinikai fejlesztési program során 3819 nő (1894 oltott és 1925 placebót kapó) jelentett legalább egy terhességet. A rendellenességek típusai és a mellékhatással kísért terhességek aránya terén sem volt szignifikáns különbség a Gardasil-t és a placebót kapó személyek csoportja között. Ezek, a terhes nőkkel nyert adatok (több mint 1000 expozíció eredményei) nem jeleznek malformatív vagy föto-/neonatalis toxicitást.

A terhesség ideje alatt beadott Gardasil esetében semmilyen ártalmassági jelzés nem mutatkozott. Azonban ezek az adatok nem elegendők ahhoz, hogy a Gardasil alkalmazása terhességben is javasolt legyen. Az oltást a terhesség végéig el kell halasztani.

Szoptatás

Klinikai vizsgálatok vakcinációs szakasza során, szoptató anyáknak Gardasil vagy placebo adása mellett az édesanyáknál és a szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások aránya hasonló volt a vakcinát és a placebót kapó csoportban. Továbbá, a vakcina immunogenitása hasonlóan bizonyult a szoptató anyáknál és azoknál a nőknél, akik a vakcina beadásakor nem szoptattak.

A Gardasil szoptatás alatt alkalmazható.

Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Hím patkányoknál nem igazoltak termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A. A biztonságossági profil összegzése

Hét klinikai vizsgálatban (6 placebokontrollos) a vizsgálati személyek a vizsgálatba való bevonásuk napján, és mintegy 2 és 6 hónappal azután Gardasil-t, vagy placebót kaptak. Kevés vizsgálati személy (0,2%) hagyta abba a vizsgálatot mellékhatások miatt. A biztonságosságot a teljes vizsgálati populációban (6 vizsgálat) vagy a vizsgálati populáció előzetesen kiválasztott alcsoportjában (egy vizsgálat) vakcinációs mellékhatás-jelentő lapok segítségével értékelték a Gardasil, illetve a placebo minden egyes dózisének beadását követő 14 nap során. Azok közül, akiket vakcinációs mellékhatás-jelentő lapok segítségével monitoroztak, 10 088 személy (6995, a bevonáskor 9-45 éves leány vagy nő és 3093, a bevonáskor 9-26 éves fiú vagy férfi) kapott Gardasil-t, 7995 (5692 leány vagy nő és 2303 fiú vagy férfi) pedig placebót.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő mellékhatások (a beoltottak 77,1%-ánál, bármely vakcináció után 5 napon belül léptek fel) és a fejfájás voltak (a beoltottak 16,6%-ánál lépett fel). Ezek a mellékhatások általában enyhe-közepes intenzitásúak voltak.

B. A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Klinikai vizsgálatok

Az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre azok, a vakcina alkalmazásával összefüggő mellékhatások, melyeket a Gardasil-lal oltottaknál legalább 1,0%-os gyakorisággal figyeltek meg, és többször fordultak elő, mint a placebóval oltottak esetében. Az alábbi konvenció szerint került a gyakoriságuk meghatározásra:

[Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)]

A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Szintén az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre a forgalomba hozatalt követően, a Gardasil világszerte történő alkalmazása során spontán jelentett nemkívánatos események. Mivel ezeket az eseményeket egy bizonytalan nagyságú betegcsoportból, önkéntesen jelentették, gyakoriságukat, illetve az összes eseményre vonatkozóan a vakcinációval való ok-okozati összefüggést nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni. Következésképpen, ezen nemkívánatos események gyakorisága a „nem ismert” kategóriába került besorolásra.

1. táblázat: A Gardasil klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően történő beadása során megfigyelt nemkívánatos események

| Szervrendszer | Gyakoriság | Nemkívánatos események |
|---|----------------|--|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések | Nem ismert | Cellulitis az injekció beadása helyén* |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Nem ismert | Idiopathiás thrombocytopeniás purpura*, lymphadenopathia* |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Nem ismert | Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat* |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Nagyon gyakori | Fejfájás |
| | Nem ismert | Acut disseminált encephalomyelitis*, szédülés ¹ *, Guillain-Barré-szindróma*, eszméletvesztés, némely esetben tónusos-klónusos mozgásokkal kísérve* |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Gyakori | Hányinger |
| | Nem ismert | Hányás* |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Gyakori | Végtagfájdalom |
| | Nem ismert | Arthralgia*, myalgia* |

| | | |
|--|----------------|---|
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Nagyon gyakori | Az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, duzzanat |
| | Gyakori | Láz Az injekció beadásának helyén: haematoma, pruritus |
| | Nem ismert | Asthenia*, hidegrázás*, fáradtság*, rossz közérzet* |

* A forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos események (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

¹ Klinikai vizsgálatokban a szédülést gyakori mellékhatásként figyelték meg nőknél. Férfiaknál a placebót kapókkal összehasonlítva a szédülést nem figyelték meg nagyobb gyakorisággal, mint a vakcinát kapóknál.

A klinikai vizsgálatok során további, a vizsgálóorvos megítélése szerint vakcinával vagy placebóval összefüggő mellékhatásokat figyelték meg 1%-nál alacsonyabb előfordulási aránnyal:

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: bronchospasmus.

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei:

Ritka: urticaria.

Kilenc esetben (0,06%) jelentettek urticariát a Gardasil-csoportban és 20 eset (0,15%) került jelentésre az adjuvánst tartalmazó placebocsoportban.

A klinikai vizsgálatok során a biztonságossági populációba tartozó vizsgálati személyek a követési időszak alatt minden, az egészségi állapotukat érintő eseményről beszámoltak. A Gardasil-lal oltott 15 706 és a 13 617 placebóval oltott személy közül 39 esetben jelentettek nem specifikus arthritist/arthropathiát, 24-et a Gardasil-csoportban és 15-öt a placebocsoportban.

Egy 843, egészséges, 11-17 éves serdülő fiú és lány bevonásával végzett klinikai vizsgálat, amely során a Gardasil első dózisát együtt adták be egy kombinált diphteria, tetanus, pertussis [acelluláris, komponens] és poliomyelitis [inaktívált] emlékeztető vakcinával, azt mutatta, hogy az együttes alkalmazást követően többször jelentettek az injekció beadásának helyén fellépő duzzanatot, illetve fejfájást. A megfigyelt különbség <10% volt, és a legtöbb beoltott személy esetében a jelentések szerint a mellékhatások intenzitása az enyhétől a közepes fokúig terjedt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Beszámoltak olyan esetekről, amikor a Gardasil ajánlott dózisainál magasabb dózisok kerültek alkalmazásra.

Általánosságban, a túladagolás esetén jelentett mellékhatásprofil hasonló volt a Gardasil javasolt egyszeri adagjainál tapasztaltnak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Virális vakcinák, ATC kód: J07BM01

Hatásmechanizmus

A Gardasil adjuvánssal adszorbeált, nem fertőző, rekombináns, kvadrivalens vakcina, amely a 6-os, 11-es, 16-os és 18-as HPV-típusok L1-es fő kapszidfehérjéjének nagy tisztaságú vírusszerű részecskéiből (VLP-k) készül. A VLP-k nem tartalmaznak vírus DNS-t, így nem képesek a sejteket megfertőzni, reprodukálódni, illetve betegséget okozni. A HPV csak embereket fertőz meg, de az analóg papillómavírussal végzett állatkísérletek arra utalnak, hogy az L1 VLP vakcinák hatékonysága a humoralis immunválaszok kialakulásának hatására jön létre.

A becslések szerint a HPV 16 és HPV 18 felelős a méhnyakrák esetek körülbelül 70%-áért és az anális carcinoma esetek 75-80%-áért, az in situ adenocarcinoma (AIS) esetek 80%-áért, a nagyfokú cervicális intraepithelialis neoplasia (CIN 2/3) esetek 45-70%-áért, a kisfokú cervicális intraepithelialis neoplasia (CIN 1) esetek 25%-áért, valamint a HPV-vel összefüggő nagyfokú vulváris (VIN 2/3) és vaginális (VaIN 2/3) intraepithelialis neoplasia esetek hozzávetőleg 70%-áért, valamint a HPV-vel összefüggő nagyfokú anális intraepithelialis neoplasia (AIN 2/3) esetek 80%-áért. A 6-os és 11-es HPV felelős a genitális szemölcs megbetegedések körülbelül 90%-áért és a kisfokú cervicális intraepithelialis neoplasia esetek (CIN 1) 10%-áért. A CIN 3 és az AIS, elfogadottan, az invazív méhnyakrákot közvetlenül megelőző állapotok.

A 4.1 pontban említett „pre malignus genitalis lesio” kifejezés a nagyfokú cervicális intraepithelialis neoplasia-t (CIN 2/3), nagyfokú vulváris intraepithelialis neoplasia-t (VIN 2/3) és nagyfokú vaginális intraepithelialis neoplasia-t (VaIN 2/3) foglalja magában.

A 4.1 pontban említett „pre malignus anális lesio” kifejezés a nagyfokú anális intraepithelialis neoplasia-t (AIN 2/3) foglalja magában.

A javallat alapjául a Gardasil 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak esetében mutatott hatásossága, valamint a Gardasil 9-15 éves gyermekek és serdülők esetében mutatott immunogenitása szolgál.

Klinikai vizsgálatok

Hatásosság 16-26 éves nőknél

A Gardasil hatásosságát 16-26 éves nőknél 4, placebokontrollos, kettős vak, randomizált II. és III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, 20541 nő részvételével, akiket előzetes humán papillómavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba és oltottak be.

Az elsődleges hatásossági végpontok a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as okozta vulváris és vaginális léziók (genitális szemölcsök, VIN, VaIN) és bármely fokú CIN és cervix carcinoma (013 sz. protokoll, Future I), a HPV 16-os vagy 18-as okozta CIN 2/3 és AIS és cervix carcinoma (015 sz. protokoll, FUTURE II), a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai okozta perzisztens fertőzés és megbetegedés (007 sz. protokoll) valamint a HPV 16-os típusa okozta perzisztens fertőzés (005 sz. protokoll) voltak. A vakcina HPV-típusok (HPV 6, 11, 16 vagy 18) hatásosságának elsődleges elemzéseit a per protokoll hatásosság (PPE) populációban végezték el (vagyis mind a 3 oltás beadása megtörtént a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nincs jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól, és a beteg nincs kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követő 1 hónapig (7. hónap) bezárólag).

A hatásossági eredmények a vizsgálati protokollok összesített analiziséből származnak. A HPV 16/18 okozta CIN 2/3 vagy AIS elleni hatásosságát a 005 (csak a 16-os típusal összefüggő végpontok), a 007, a 013 és a 015 sz. protokollok adatai támasztják alá. A hatásosság a többi végpontra vonatkozóan a 007, 013 és 015 sz. protokollokon alapul. E vizsgálatoknál a követés medián időtartama a 005-ös protokoll esetén 4 év, míg a 007-es, 013-as és 015-os protokollok esetén 3 év volt. Az összevont 005, 007, 013 és 015 protokollok esetén a követés medián időtartama 3,6 év volt. Az egyes vizsgálatok eredményei alátámasztják az összesített analizis eredményeit. A Gardasil a vakcina mind a négy HPV-típusa által okozott HPV-megbetegedés ellen hatásos volt. A vizsgálat végén a két III. fázisú vizsgálatba (013-as és 015-ös protokollok) bevont személyeket legfeljebb 4 évig (3,7 év medián időtartam) követték.

A klinikai vizsgálatok során a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) 2/3-as fokozatát (középfokútól magas fokúig terjedő dysplasia) és az in situ adenocarcinómát (AIS) használták a cervicalis carcinoma klinikai helyettesítő végpontjaként.

A 015 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során 2536, az alapvizsgálat során Gardasil-lal történt oltás idején 16-23 éves nőt követtek. A per protokoll hatásossági (PPE) populációban legfeljebb körülbelül 14 évig (a követés medián időtartama: 11,9 év) nem észleltek HPV okozta megbetegedéseket (HPV 6/11/16/18 típusok okozta nagyfokú CIN). Ebben a vizsgálatban a tartós védelem statisztikailag körülbelül 12 évig volt demonstrálható.

Hatásosság az adott vakcina HPV-típus(ok)nak ki nem tett nők esetében

A hatásosság mérését a 7. hónapban történt vizitét követően kezdték el. A résztvevők 73%-a nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegatív volt) a vizsgálatba való bevonásukkor.

A per protokoll populáció adott végpontjainak a vizsgálatba történő belépést követő 2 év után, illetve a vizsgálat végén (követés medián időtartama = 3,6 év) kielemezett hatásossági eredményeit a 2. táblázatban tüntettük fel.

Egy kiegészítő elemzés során értékelték a Gardasil-nak a HPV 16/18 okozta CIN 3 és AIS elleni hatásosságát.

2. táblázat: A Gardasil nagyfokú cervicalis leziók elleni hatásosságának elemzése a PPE populációban

| | Gardasil | Placebo | %-ban mért hatásosság 2 év után (95%-os CI) | Gardasil | Placebo | %-ban mért hatásosság*** a vizsgálat végén (95%-os CI) |
|--|-------------------------|-------------------------|--|-------------------------|-------------------------|---|
| | Esetek száma | Esetek száma | | Esetek száma | Esetek száma | |
| | Személyek száma* | Személyek száma* | | Személyek száma* | Személyek száma* | |
| HPV 16/18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS | 0 8487 | 53 8460 | 100,0 (92,9; 100,0) | 2** 8493 | 112 8464 | 98,2 (93,5; 99,8) |
| HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3 | 0 8487 | 29 8460 | 100 (86,5; 100,0) | 2** 8493 | 64 8464 | 96,9 (88,4; 99,6) |
| HPV 16/18-cal összefüggő AIS | 0 8487 | 6 8460 | 100 (14,8; 100,0) | 0 8493 | 7 8464 | 100 (30,6; 100,0) |

*7 hónap után legalább egy ellenőrzésen részt vett személyek száma

**Virologiai bizonyíték alapján krónikus HPV 52-fertőzésben szenvedő beteg esetén az első CIN 3 eset valószínűleg ok-okozati összefüggésben áll a HPV 52-vel. 11 minta közül csak 1-ben találtak HPV 16-ot (a 32,5 hónapban), mely a LEEP (loop elektro-excisziós beavatkozás) során kimetszett szövetben nem volt kimutatható. Egy HPV 51-gyel fertőzött betegben az első napon (9 minta közül 2-ben) megfigyelt második CIN 3 esetenél az 51. hónapban elvégzett biopszia során (9 minta közül 1-ben) kimutatták a HPV 16-ot és az 52. hónapban a LEEP során kimetszett 9 szövetminta közül 3-ban kimutatták a HPV 56-ot.

*** A betegeket legfeljebb 4 évig követték (3,6 év medián időtartam)

Megjegyzés: A becsült értékeket és a konfidencia-intervallumokat a beoltott személyek követési idejéhez igazították.

A vizsgálat végén és az összevont protokollok alapján

- a Gardasil hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta CIN 1-gyel szemben 95,9% (95%-os CI: 91,4; 98,4) volt,

- a Gardasil hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta CIN (1, 2, 3-mal) vagy AIS-szel szemben 96,0% (95%-os CI: 92,3; 98,2) volt,
- a Gardasil hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta VIN 2/3-mal és VaIN 2/3-mal szemben egyenként 100% (95%-os CI: 67,2; 100) és 100% (95%-os CI: 55,4; 100) volt,
- a Gardasil hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta genitális szemölcsökkel szemben 99,0% (95%-os CI: 96,2; 99,9) volt.

A perzisztens fertőzés 6-hónapos definíciója alapján (pozitív minta 2 vagy ennél több, egymást követő vizit során, melyek 6 hónappal (± 1 hónap) vagy ennél hosszabb időeltéréssel követték egymást) a 012 sz. protokollban a Gardasil HPV 16 elleni hatásossága 98,7% (95%-os CI: 95,1; 99,8) és a HPV 18 elleni hatásossága 100,0% (95%-os CI: 93,2; 100,0) volt, legfeljebb 4 év (átlagosan 3,6 év) követés után. A perzisztens fertőzés 12-hónapos definíciója alapján a HPV 16 elleni hatásosság 100,0% (95%-os CI: 93,9; 100,0) és a HPV 18 elleni hatásosság 100,0% (95%-os CI: 79,9; 100,0) volt.

Hatásosság az 1. napon már bizonyítottan fennálló HPV 6, 11, 16 vagy 18-fertőzésben illetve megbetegedésben szenvedő nők esetén

Azon vakcina HPV-típusok által okozott betegségek esetén, melyekre a vizsgált nők az 1. napon PCR pozitívnak bizonyultak, a védőhatás nem bizonyított. A vakcinációt megelőzően a vakcina egy vagy több HPV-típusával fertőzött nők azonban védeltséget élveztek a vakcina többi HPV-típusa okozta betegség kialakulásával szemben.

Hatásosság korábbi HPV 6, 11, 16 vagy 18 fertőzés vagy megbetegedés fennállása illetve hiánya esetén

A beválasztás szerinti (intention to treat, ITT), módosított populáció olyan nőkből állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV-státuszuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak és az esetek összehasonlása az 1. dózist követő 1. hónap után kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából az általános női populációhoz hasonló. Az összesített eredményeket a 3. táblázatban tüntettük fel.

3. táblázat: A Gardasil hatásossága nagyfokú cervicalis leziók esetén a módosított ITT populációban, melybe a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-státusztól függetlenül vonták be a női résztvevőket

| | Gardasil | Placebo | %-ban mért hatásosság 2 év után** (95%-os CI) | Gardasil | Placebo | %-ban mért hatásosság a vizsgálat végén** (95%-os CI) |
|---|-------------------------|-------------------------|--|-------------------------|-------------------------|--|
| | Esetek száma | Esetek száma | | Esetek száma | Esetek száma | |
| | Személyek száma* | Személyek száma* | | Személyek száma* | Személyek száma* | |
| HPV 16-tal vagy HPV 18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS | 122 9831 | 201 9896 | 39,0 (23,3; 51,7) | 146 9836 | 303 9904 | 51,8 (41,1; 60,7) |
| HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3 | 83 9831 | 127 9896 | 34,3 (12,7; 50,8) | 103 9836 | 191 9904 | 46,0 (31,0; 57,9) |
| HPV 16/18-cal összefüggő AIS | 5 9831 | 11 9896 | 54,3 (<0; 87,6) | 6 9836 | 15 9904 | 60,0 (<0; 87,3) |

*Az 1. napot követő 30 nap után legalább egy ellenőrzésen részt vett személyek száma

**A százalékban mért hatásosság megállapítása a kombinált protokollok alapján történt. A HPV 16/18 okozta CIN 2/3 vagy AIS elleni hatásosság megállapítása a 005 (csak a 16-os típusal összefüggő végpontok), 007, 013 és 015 sz. protokollok alapján történt. A betegeket legfeljebb 4 évig követték (3,6 év medián időtartam)

Megjegyzés: a becsült értékeket és a konfidencia-intervallumokat a beoltott személyek követési idejéhez igazították.

A hatásosság a HPV 6, 11, 16, 18 okozta VIN 2/3-mal szemben 73,3% (95%-os CI: 40,3; 89,4), a HPV 6, 11, 16, 18 okozta VaIN 2/3-mal szemben 85,7% (95%-os CI: 37,6; 98,4) és a HPV 6, 11, 16, 18 okozta genitális szemölcsökkel szemben 80,3% (95%-os CI: 73,9; 85,3) volt a vizsgálat végén a kombinált protokollok alapján.

Mindent egybevetve, a vizsgálat első napján az összesített vizsgálati populáció 12%-ának volt rendellenes, CIN-re utaló Papanicolaou-tesztje. Azok között a nők között, akiknek Papanicolaou tesztje a vizsgálat első napján rendellenes volt és az adott vakcina HPV-típusokkal szemben naivak voltak, a vakcina magas hatásosságot mutatott. Az első napon rendellenes Papanicolaou-teszttel rendelkező azon nők körében, akik már megfertőződtek az adott vakcina HPV-típusokkal, a vakcina hatásossága nem volt megfigyelhető.

A cervicalis HPV-megbetegedések összes megnyilvánulási formája elleni védelem 16-26 éves nők esetében

A Gardasil a cervicalis HPV-megbetegedések (azaz bármely HPV-típus által okozott megbetegedés) összesített kockázata elleni hatását két, III. fázisú hatásossági vizsgálatba (013 és 015 sz. protokollok) bevont 17 599 vizsgálati személy részvételével, az első adagot követő 30 nap után értékelték. A 14, gyakori HPV-típussal korábban nem fertőzött és az 1. napon negatív Papanicolaou-teszt-eredményt elért nőknél a Gardasil beadása a vizsgálat végén a vakcina- vagy a vakcinában nem megtalálható HPV-típusok okozta CIN 2/3 vagy AIS előfordulási arányát 42,7%-kal (95%-os CI: 23,7; 57,3) és a genitális szemölcsök előfordulási arányát 82,8%-kal (95%-os CI: 74,3; 88,8) csökkentette.

A módosított ITT-populációban a vakcináció (bármely HPV-típus okozta) CIN 2/3 vagy AIS illetve genitális szemölcsök összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása sokkal kisebb volt és sorrendben 18,4%-os (95%-os CI: 7,0%; 28,4%) és 62,5%-os (95%-os CI: 54,0; 69,5) csökkenést mutatott, mivel a Gardasil a vakcináció időpontjában már fennálló fertőzések vagy megbetegedések lefolyását nem befolyásolja.

A cervixen elvégzett definitív terápiás beavatkozásokra gyakorolt hatás

A Gardasil-nak a cervixen elvégzett definitív cervicalis terápiás beavatkozások arányára gyakorolt hatását az előidéző HPV-típusoktól függetlenül a 007, 013 és 015 sz. protokollokba bevont 18 150 vizsgálati személyben értékelték. A HPV-naiv populációban (a 14 gyakori HPV-típussal szemben naiv és az 1. napon negatív Papanicolaou teszt értékkel bíró személyek körében) a Gardasil a cervixen elvégzett definitív terápiás beavatkozáson (loop elektro-excisio beavatkozás vagy hidegkések conisatio) átesett nők arányát 41,9%-kal (95%-os CI: 27,7; 53,5) csökkentette a vizsgálat végén. Az ITT populációban az ennek megfelelő csökkenés 23,9%-os (95%-os CI: 15,2; 31,7) volt.

A keresztvédelem hatásossága

A Gardasil hatásosságát a vakcina által nem tartalmazott és felépítése alapján a HPV 16-tal vagy HPV 18-cal rokon 10 HPV-típus (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) által okozott (bármely fokú) CIN és CIN 2/3 vagy AIS ellen az összesített III. fázisú hatásossági adatbázis (N = 17 599) alapján, középértéken számolva 3,7 év követés után (a vizsgálat végén) értékelték. Meghatározták a vakcina által nem tartalmazott HPV-típusok előre megadott kombinációi által okozott megbetegedés-végpontok elleni hatásosságot. A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték.

Az elsődleges analízist olyan típus-specifikus populációkban végezték el, melyek követelményei alapján a női résztvevőknek az elemzett típus szempontjából negatívnak kellett lenniük, de az egyéb HPV-típusokat illetően lehetett pozitív eredményük (a teljes populáció 96%-a). A 3 év után elvégzett elsődleges időpont-analízis nem minden előre meghatározott végpont vonatkozásában ért el statisztikai szignifikanciát. Az ebben a populációban középértéken számolva 3,7 év követés után a CIN 2/3 vagy AIS összesített incidenciájára vonatkozó végső, vizsgálat végén kapott eredményeket a 4. táblázat tünteti fel. Az összesített végpontokat illetően statisztikailag szignifikáns betegség elleni hatásosság mutatkozott a HPV 16-tal filogenetikailag rokon HPV-típusok (főként a HPV 31) vonatkozásában, míg a HPV 18-cal filogenetikailag rokon HPV-típusok (ide értve a HPV 45-öt) vonatkozásában

statisztikailag szignifikáns hatásosságot nem figyeltek meg. A 10 egyedi HPV-típust illetően statisztikai szignifikancia csak a HPV 31 esetében mutatkozott.

4. táblázat: A típus-specifikus HPV-vel korábban nem fertőződött vizsgálati személyek CIN 2/3 vagy AIS-eredményei[†] (eredmények a vizsgálat végén)

| 1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy | | | | |
|---|----------|---------|------------------|-------------------------|
| Összetett végpont | Gardasil | Placebo | % -os hatásosság | 95%-os CI |
| | esetek | esetek | | |
| (HPV 31/45) [‡] | 34 | 60 | 43,2% | 12,1; 63,9 |
| (HPV 31/33/45/52/58) [§] | 111 | 150 | 25,8% | 4,6; 42,5 |
| A vakcina által nem tartalmazott 10 HPV-típus | 162 | 211 | 23,0% | 5,1; 37,7 |
| A HPV 16-tal rokon típusok (A9 fajták) | 111 | 157 | 29,1% | 9,1; 44,9 |
| HPV 31 | 23 | 52 | 55,6% | 26,2; 74,1 [†] |
| HPV 33 | 29 | 36 | 19,1% | <0; 52,1 [†] |
| HPV 35 | 13 | 15 | 13,0% | <0; 61,9 [†] |
| HPV 52 | 44 | 52 | 14,7% | <0; 44,2 [†] |
| HPV 58 | 24 | 35 | 31,5% | <0; 61,0 [†] |
| A HPV 18-cal rokon típusok (A7 fajták) | 34 | 46 | 25,9% | <0; 53,9 |
| HPV 39 | 15 | 24 | 37,5% | <0; 69,5 [†] |
| HPV 45 | 11 | 11 | 0,0% | <0; 60,7 [†] |
| HPV 59 | 9 | 15 | 39,9% | <0; 76,8 [†] |
| A5 fajták (HPV 51) | 34 | 41 | 16,3% | <0; 48,5 [†] |
| A6 fajták (HPV 56) | 34 | 30 | -13,7% | <0; 32,5 [†] |

[†] A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték.

[‡] A hatásosság alapja a HPV 31 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.

[§] A hatásosság alapja a HPV 31, 33, 52 és 58 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.

^{||} Ide értve a laboratóriumi vizsgálattal azonosított, vakcina által nem tartalmazott HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 és 59 típusokat.

Hatásosság 24–45 éves nőknél

A Gardasil hatásosságát 24-45 éves nőknél egy placebokontrollos, kettős vak, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Protokoll 019, FUTURE III) vizsgálták, összesen 3817 nő részvételével, akiket előzetes humán papillomavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba, és oltottak be.

Az elsődleges hatásossági végpontok a HPV 6-os, 11-es, 16-os vagy 18-as okozta, valamint a HPV 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés (6 hónapos definíció), genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulásából tevődtek össze. A követés medián időtartama e vizsgálat esetén 4,0 év volt.

A 019 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során 685, az alapvizsgálat során Gardasil-lal történt oltás idején 24–45 éves nőt követtek. A PPE populációban 10,1 évig (középértéken számolva 8,7 év követés) nem észleltek HPV okozta megbetegedéseket (HPV 6/11/16/18 típusok okozta bármely fokú CIN és genitális szemölcsök).

Hatásosság az adott vakcina HPV-típus(ok)nak ki nem tett nők esetében

A hatásosság elsődleges elemzéseit a per protokoll hatásosság (PPE) populációban végezték el (vagyis mind a 3 oltás beadása megtörtént a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nincs jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és a beteg nincs kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követő 1 hónapig (7. hónap) bezárólag). A hatásosság mérését a

7. hónapban történt kontrollt követően kezdtek el. A vizsgálatba való bevonásukkor a résztvevők 67%-a nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegatív volt).

A Gardasilnak a HPV 6-os, 11-es, 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása elleni hatásossága 88,7% (95%-os CI: 78,1; 94,8).

A Gardasilnak a HPV 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása elleni hatásossága 84,7% volt (95%-os CI: 67,5; 93,7).

Hatásosság korábbi HPV 6, 11, 16 vagy 18 fertőzés vagy megbetegedés fennállása, illetve hiánya esetén

A kezelési szándék szerinti (intention to treat - ITT), módosított populáció olyan nőkből állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV-státuszuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak és az esetek összeszámolása az 1. dózist követő 1. hónap után kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából a női átlagpopulációhoz hasonló.

A Gardasilnak a HPV 6-os, 11-es, 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása elleni hatásossága 47,2% volt (95%-os CI: 33,5; 58,2).

A Gardasil hatásossága a HPV 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása ellen 41,6% (95%-os CI: 24,3; 55,2) volt.

Hatásossága olyan nőknél (16–45 éves), akiknél a vakcinában lévő valamelyik HPV-típussal történt korábbi fertőzés bizonyított (szeropozitív), ami az oltás időpontjában már nem volt kimutatható (PCR negatív)

Egy post hoc analízis során, melyet olyan (legalább egy oltást kapó) (szeropozitív) személyeken végeztek, akik korábban bizonyítottan fertőződtek a vakcinában lévő valamelyik HPV-típussal, és ami az oltás időpontjában már nem volt kimutatható (PCR negatív), a Gardasil hatásossága az ugyanazon HPV-típus ismételt megjelenése által okozott állapotok megelőzése terén 16–26 éves nők körében a HPV 6, 11, 16 és 18 típus okozta CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, valamint genitális szemölcsöket illetően 100%-os volt (95%-os CI: 62,8; 100,0; 0 eset szemben 12 esettel [n = 2572, fiatal nőknél végzett, összesített vizsgálatokból]). A hatásosság 16–45 éves nőknél a HPV 16 és 18 okozta perzisztens fertőzés ellen 68,2% volt (95%-os CI: 17,9; 89,5; 6 eset szemben 20 esettel [n = 832, fiatal, illetve felnőtt nőknél végzett kombinált vizsgálatokból]).

Hatásosság 16–26 éves férfiaknál

A hatásosságot HPV 6, 11, 16, 18 okozta külső genitális szemölcsök, 1/2/3 fokozatú penis-/perinealis/perianalis intraepithelialis neoplasia (PIN) és perzisztens fertőzés ellen értékelték.

A Gardasil hatásosságát 16–26 éves férfiaknál egy placebokontrollos, kettős vak, randomizált III. fázisú klinikai vizsgálatban (O20 sz. protokoll) értékelték, összesen 4055 férfi részvételével, akiket előzetes humán papillómavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba és oltottak be. A követés medián időtartama 2,9 év volt.

A O20 sz. protokoll 598 olyan férfiból álló alcsoportjában (Gardasil = 299; placebo = 299), akik állításuk szerint férfakkal folytatnak szexuális viszonyt, az (AIN 1/2/3 fokozatú) anális intraepithelialis neoplasia és végbélrák, valamint intra-anális perzisztens fertőzés elleni hatásosságát értékelték.

A férfakkal szexuális viszonyt folytató férfiak körében az átlagnépességgel összehasonlítva nagyobb az anális HPV-fertőzés kockázata. Az átlagpopulációban a végbélrák megelőzésére alkalmazott

vakcináció abszolút előnye várhatóan igen alacsony.

A HIV-fertőzés kizárási kritérium volt (lásd 4.4 pont).

Hatásosság az adott vakcina HPV-típusoknak ki nem tett férfiak esetében

A vakcina HPV-típusok (HPV 6, 11, 16 vagy 18) hatásosságának elsődleges elemzéseit a per protokoll hatásosság (PPE) populációban végezték el (vagyis mind a 3 oltás beadása megtörtént a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nincs jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és a beteg nincs kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követően 1 hónapig (7. hónap)). A hatásosság mérését a 7. hónapban történt vizitet követően kezdték el. A férfiak összesen 83%-a (a heteroszexuális vizsgálati személyek 87%-a és a férfiakkal szexuális viszonyt folytató férfiak 61%-a) nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegativ volt) a vizsgálatba való bevonásukkor.

A klinikai vizsgálatok során az anális intraepithelialis neoplasia (AIN) 2/3 fokozatát (közepes - nagyfokú dysplasia) használták az anális carcinoma helyettesítő markereként.

A per protokoll populáció adott végpontjainak a vizsgálat végén (követés medián időtartama = 2,4 év) kielemezett hatásossági eredményei az 5. táblázatban kerültek feltüntetésre. A 1/2/3 fokozatú PIN elleni hatásosságot nem bizonyították.

5. táblázat: A Gardasil külső genitális leziók elleni hatásossága a 16–26 éves férfiak PPE populációjában*

| Végpont | Gardasil | | Placebo | | % -ban mért hatásosság (95%-os CI) |
|--|----------|--------------|---------|--------------|------------------------------------|
| | N | Esetek száma | N | Esetek száma | |
| HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók | | | | | |
| Külső genitális leziók | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90,6 (70,1; 98,2) |
| Genitális szemölcsök | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89,3 (65,3; 97,9) |
| 1/2/3 fokozatú PIN | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100,0 (-52,1; 100,0) |

*A PPE populációba tartozó személyek mind a 3 oltást megkapták a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nem mutatkozott náluk jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és nem voltak kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követően 1 hónapig (7. hónap).

A férfiakkal szexuális viszonyt folytató férfiak populációjában a vizsgálat végén az anális leziók vonatkozásában elvégzett elemzés alapján (a követés medián időtartama 2,15 év volt) a HPV 6, 11, 16, 18 okozta 2/3 fokozatú AIN megelőzése elleni hatásosság 74,9% (95%-os CI 8,8; 95,4; 3/194 szemben a 13/208-cal) volt, míg a HPV 16 vagy 18 okozta 2/3 fokozatú AIN megelőzése elleni hatásosság 86,6% (95%-os CI 0,0; 99,7; 1/194 szemben a 8/208-cal) volt.

Az anális carcinoma elleni védelem időtartama jelenleg nem ismert. A 020 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során 917, az alapvizsgálat során Gardasil-lal történt oltás idején 16–26 éves férfit követtek. A PPE populációban 11,5 évig (középtérteken számolva 9,5 év követés) nem észleltek HPV 6/11 típusok okozta genitális szemölcsöket, HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziókat vagy HPV 6/11/16/18 okozta nagyfokú AIN-t a férfiakkal szexuális viszonyt folytatóknál.

Hatásosság férfiaknál korábbi HPV 6, 11, 16 vagy 18 okozta fertőzés vagy megbetegedés fennállása illetve hiánya esetén

A teljeskörű analízisbe bevont populáció olyan férfiakból állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV-státusuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak, és az esetek összeszámolása az 1. napon kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából az általános férfi populációhoz hasonló.

A Gardasil hatásossága a HPV 6, 11, 16, 18 okozta külső genitális szemölcsök ellen 68,1% (95%-os CI: 48,8; 79,3) volt.

A Gardasil hatásossága a férfiakkal szexuális viszonyt folytató férfiak alcsoportjában a HPV 6, 11, 16, 18 okozta AIN 2/3-mal szemben 54,2% (95%-os CI: -18,0; 75,3; 18/275 szemben a 39/276-tal) és a HPV 16 vagy 18 okozta AIN 2/3-mal szemben 57,5% (95%-os CI: -1,8; 83,9; 8/275 szemben 19/276 esettel) volt.

A HPV-megbetegedések összes megnyilvánulási formája elleni védelem 16–26 éves férfiak esetében

A Gardasil külső genitális leziók összesített kockázata elleni hatását egy III. fázisú hatásossági vizsgálatba (020 sz. protokoll) bevont, 2545 vizsgálati személy részvételével, az első adagot követően értékelték. A 14, gyakori HPV-típussal korábban nem fertőzött férfiaknál a Gardasil beadása a vakcina- vagy a vakcinában nem megtalálható HPV-típusok okozta külső genitális leziók előfordulási arányát 81,5%-kal (95%-os CI: 58,0; 93,0) csökkentette. A teljeskörű analízisbe bevont populációban a vakcinációnak a külső genitális leziók összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása kisebb volt, és 59,3%-os (95%-os CI: 40,0; 72,9) csökkenést mutatott, mivel a Gardasil a vakcináció időpontjában már fennálló fertőzések vagy megbetegedések lefolyását nem befolyásolja.

A biopsziára és definitív terápiás beavatkozásokra gyakorolt hatás

A Gardasil-nak a biopsziák arányára és a külső genitális leziók kezelésére gyakorolt hatását az előidézhető HPV-típusoktól függetlenül a 020 sz. protokollba bevont, 2545 vizsgálati személynél értékelték. A HPV-nek ki nem tett populációban (a 14 gyakori HPV-típusnak ki nem tett személyek körében) a Gardasil a vizsgálat végén 54,2%-kal (95%-os CI: 28,3; 71,4) csökkentette azon férfiak arányát, akik biopszián estek át és 47,7%-kal (95%-os CI: 18,4; 67,1) csökkentette azok arányát, akik kezelésben részesültek. A teljeskörű elemzésbe bevont populációban az ennek megfelelő csökkenés 45,7%-os (95%-os CI: 29,0; 58,7) és 38,1% (95%-os CI: 19,4; 52,6) volt.

Immunogenitás

Az immunválasz mérésére irányuló vizsgálatok

A HPV vakcinák esetében a védőhatással összefüggő minimális antitest-szintet még nem határoztak meg.

A Gardasil immunogenitását 20 132, 9–26 éves lánynál és nőnél (Gardasil n = 10 723; placebo n = 9409), valamint 5417, 9-26 éves fiúnál és férfinél (Gardasil n = 3109; placebo n = 2308) és 3817 és 3819, 24–45 éves nőnél (Gardasil n = 1911; placebo n = 1908) értékelték.

Egy típus-specifikus immunoassay, a típus-specifikus standardokhoz kalibrált kompetitív Luminex-alapú immunoassay (cLIA) segítségével értékelték a vakcina egyes HPV-típusainak immunogenitását. Ezek a vizsgálatok az egyes HPV-típusok egyedi neutralizáló epitópja elleni antitesteket mérték.

A Gardasil-ra adott immunválaszok egy hónappal a 3. dózis beadását követően

A 16–26 éves nőknél végzett klinikai vizsgálatok során a Gardasil-lal oltott személyek 99,8%-a vált anti-HPV-6, 99,8% anti-HPV-11, 99,8 %-a anti-HPV-16 és 99,5%-a anti-HPV-18 szeropozitívvá 1 hónappal a 3. dózis beadását követően. A 24–45 éves nőknél végzett klinikai vizsgálatok során a Gardasil-al oltott személyek 98,4%-a vált anti-HPV-6, 98,1% anti-HPV-11, 98,8 %-a anti-HPV-16 és 97,4%-a anti-HPV-18 szeropozitívvá 1 hónappal a 3. dózis beadását követően. A 16–26 éves férfiakon végzett klinikai vizsgálatok során a Gardasil-lal oltott személyek 98,9%-a vált anti-HPV-6, 99,2% anti-HPV-11, 98,8%-a anti-HPV-16 és 97,4%-a anti-HPV-18 szeropozitívvá 1 hónappal a 3. dózis beadását követően. A Gardasil magas anti-HPV geometriai átlagtiter (GMT) eredményezett 1 hónappal a 3. dózis beadása után az összes vizsgált korcsoportban.

A várakozásoknak megfelelően, a 24–45 éves nőknél megfigyelt antitest-titer (Protokoll 019) alacsonyabb volt a 16–26 éves nőknél megfigyelténel.

A placebo csoportba tartozó azon személyek körében, akik már átesettek a HPV-fertőzésen (szeropozitív és PCR negatív személyek), az anti-HPV-szint lényegesen alacsonyabb volt, mint a vakcina hatására

kialakuló szint. A beoltott személyekben kialakult anti-HPV-szint (GMT) ezenkívül a III. fázisú vizsgálat hosszú távú utánkövetési ideje alatt a szerostatusz határértéken vagy fölötté maradt (lásd lent, *A Gardasil-ra adott immunválasz perzisztenciája* alatt).

A Gardasil hatásosságának extrapolációja nők és lányok között

Egy klinikai vizsgálat (016 sz. protokoll) összehasonlította a Gardasil 10–15 éves lányokban mutatott immunogenitását a 16–23 éves nőkben mutatottakkal. A vakcina csoport 99,1-100%-a vált szeropozitívvá minden vakcina szerotípusra a 3. adag után 1 hónappal.

A 6. táblázat a 9–15 éves lányokban a 3. adag beadását követő 1 hónapon belül kialakult anti-HPV 6, 11, 16 és 18 GMT-eket hasonlítja össze a 16–26 éves nőkben kialakultakkal.

6. táblázat: 9–15 éves lányok immunogenitásának összehasonlítása 16-26 éves nőkével (per protokoll populáció) a cLIA segítségével mért titer alapján

| | 9–15 éves lányok (016 és 018 sz. protokoll) | | 16–26 éves nők (013 és 015 sz. protokoll) | |
|--------|--|------------------------|--|------------------------|
| | n | GMT (95%-os CI) | n | GMT (95%-os CI) |
| HPV 6 | 915 | 929 (874; 987) | 2631 | 543 (526; 560) |
| HPV 11 | 915 | 1303 (1223; 1388) | 2655 | 762 (735; 789) |
| HPV 16 | 913 | 4909 (4548; 5300) | 2570 | 2294 (2185; 2408) |
| HPV 18 | 920 | 1040 (965; 1120) | 2796 | 462 (444; 480) |

GMT- Geometriai átlagtiter mMU/ml-ben kifejezve (mMU= milli-Merck egység)

A 9–15 éves lányokban a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV válaszok nem maradtak alul a 16–26 éves felnőtt nőkben megfigyeltekhez képest, melyek hatékonyságát a III. fázisú vizsgálatok során állapították meg. Az immunogenitás összefüggésben állt az életkorral és a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a 12 évesnél fiatalabbak között, mint az ennél idősebbek körében.

Az immunogenitás alapján extrapolálva a Gardasil hatásossága 9–15 éves lányokban bizonyított.

A 018 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során 369, az alapvizsgálat során Gardasil-lal történt oltás idején 9–15 éves lányt követtek. A PPE populációban nem észleltek HPV okozta megbetegedéseket (HPV 6/11/16/18 típusok okozta bármely fokú CIN és genitális szemölcsök) 10,7 évig (közéértéken számolva 10,0 év követés).

A Gardasil hatásosságának extrapolációja férfiak és fiúk között

Három klinikai vizsgálat (016, 018 és 020 sz. protokoll) összehasonlította a Gardasil 9–15 éves fiúknál mutatott immunogenitását a 16–26 éves férfiaknál mutatottakkal. A vakcina csoport 97,4-99,9%-a vált szeropozitívvá minden vakcina szerotípusra a 3. adag után 1 hónappal.

A 7. táblázat a 9–15 éves fiúknál a 3. adag beadását követő 1 hónapon belül kialakult anti-HPV 6, 11, 16 és 18 GMT-eket hasonlítja össze a 16-26 éves férfiaknál kialakultakkal.

7. táblázat: 9–15 éves fiúk immunogenitásának összehasonlítása 16–26 éves férfiakéval (per protokoll populáció) a cLIA segítségével mért titer alapján

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

GMT- Geometriai átlagtiter mMU/ml-ben kifejezve (mMU= milli-Merck egység)

A 9–15 éves fiúknál a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV-válaszok nem maradtak alul a 16–26 éves férfiaknál megfigyeltekhez képest, melyek hatásosságát a III. fázisú vizsgálatok során állapították

meg. Az immunogenitás összefüggésben állt az életkorral és a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a fiatalabb személyek között.

Az immunogenitás alapján extrapolálva a Gardasil hatásossága 9–15 éves fiúknál bizonyított.

A 018 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során 326, az alapvizsgálat során Gardasil-lal történt oltás idején 9–15 éves fiút követtek. A PPE populációban nem észleltek HPV okozta megbetegedéseket (HPV 6/11/16/18 típusok okozta külső genitális leziók) 10,6 évig (közéértéken számolva 9,9 év követés).

A Gardasil-ra adott immunválasz perzisztenciája

A III fázisú vizsgálatokban résztvevő egyének egy alcsoportját hosszú távon követték biztonságosság, immunogenitás és hatásosság szempontjából. Az immunválasz tartósságának megállapítására össz-IgG Luminex immunoassay-t (IgG LIA) alkalmaztak a cLIA mellett.

Az összes populációban (9–45 éves nők, 9-26 éves férfiak) az anti-HPV 6, az anti-HPV 11, az anti-HPV 16 és az anti-HPV 18 cLIA GMT csúcscéltékeket a 7. hónapban észlelték. Ezután a GMT-k a 24-28. hónapban csökkentek, majd általában stabilizálódtak. A 3 adagból álló oltási sorozatot követő immunitás időtartamát a vakcinációt követő legfeljebb 14 évig vizsgálták.

A 018 sz. protokoll alapvizsgálat során Gardasil-lal oltott 9-15 éves lányok és fiúk követését egy kibővített vizsgálat keretében végezték. A HPV-típusától függően a cLIA és az IgG LIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 60-96%-a, illetve 78-98%-a volt szeropozitív az oltás után 10 évvel (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Hosszú távú immunogenitási adatok (per protokoll populáció) a szeropozitív alanyok százalékos aránya alapján, cLIA-val és IgG LIA-val mérve (018-as protokoll) a 10. évben, 9–15 éves lányoknál és fiúknál

| | cLIA | | IgG LIA | |
|--------|------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| | n | szeropozitív vizsgálati alanyok %-a | n | szeropozitív vizsgálati alanyok %-a |
| HPV 6 | 409 | 89% | 430 | 93% |
| HPV 11 | 409 | 89% | 430 | 90% |
| HPV 16 | 403 | 96% | 426 | 98% |
| HPV 18 | 408 | 60% | 429 | 78% |

A 015 sz. protokoll alapvizsgálat során Gardasil-lal oltott 16–23 éves nők követését folytatták egy kibővített vizsgálat keretében. Az oltás után tizennégy évvel a cLIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 91%-a, 91%-a, 98%-a és 52%-a volt anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 szeropozitív, valamint az IgG LIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 98%-a, 98%-a, 100%-a és 94%-a volt anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 szeropozitív.

A 019 sz. protokoll alapvizsgálat során Gardasil-lal oltott 24–45 éves nők követését folytatták egy kibővített vizsgálat keretében. Az oltás után tíz évvel a cLIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 79%-a, 85%-a, 94%-a és 36%-a volt anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 szeropozitív, valamint az IgG LIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 86%-a, 79%-a, 100%-a és 83%-a volt anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 szeropozitív.

A 020 sz. protokoll alapvizsgálat során Gardasil-lal oltott 16–26 éves férfiak követését folytatták egy kibővített vizsgálat keretében. Az oltás után tíz évvel a cLIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 79%-a, 80%-a, 95%-a és 40%-a volt anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 szeropozitív, valamint az IgG LIA alapján a vizsgálati alanyok sorrendben 92%-a, 92%-a, 100%-a és 92%-a volt anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 szeropozitív.

Ezekben a vizsgálatokban a cLIA alapján az anti-HPV 6-ra, az anti-HPV 11-re, az anti-HPV 16-ra és az anti-HPV 18-ra szeronegatív személyek még mindig védettek voltak a klinikai betegséggel

szemben a 16–23 éves nőknél 14 éves, a 24-45 éves nőknél 10 éves és a 16–26 éves férfiaknál 10 éves követés után.

Anamnesztikus válaszok (immunmemória) kialakulásának bizonyítása

A vakcinációt megelőzően az adott humán papillómavírus típus(ok)ra szeropozitív nőkben az anamnesztikus válaszra utaló bizonyítékot észleltek. Ezen kívül a beoltott nők azon alcsoportja, akik a vakcináció megkezdését követő 5 éven belül Gardasil próbaoltást kaptak, gyors és erős anamnesztikus választ mutatott, amely meghaladta a 3. dózis után 1 hónappal mért anti-HPV geometrikus átlagtitert.

HIV-vel fertőzött alanyok

Százhuszonhat, 7–12 éves HIV-fertőzött egyéneken (akik közül 96-an kaptak Gardasilt) végeztek egy tudományos vizsgálatot, mely a Gardasil biztonságosságát és immunogenitását dokumentálta. A szerokonverzió a résztvevők több mint kilencvenhat százalékában bekövetkezett mind a négy antigén esetében. A geometria átlag-titerek (GMT) valamivel alacsonyabbak voltak, mint az azonos korú, nem HIV-fertőzött résztvevőknél, más vizsgálatok során megfigyelt értékek. A csökkent válasz klinikai jelentősége ismeretlen. A biztonságossági profil hasonló volt más, nem HIV-fertőzött egyéneken elvégzett vizsgálatokban észleltekhöz. A vakcináció nem volt hatással a CD4⁺ és a plazma HIV RNS-re.

A Gardasil-ra adott immunválaszok 9–13 éves személyeknél 2 adagos oltási séma alkalmazásakor

Egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy azoknál a lányoknál, akiknek 6 hónapos eltéréssel 2 adag HPV vakcinát adtak be, a 4 HPV-típusra adott antitest-válasz egy hónappal az utolsó adag után nem volt gyengébb, mint azoknál a fiatal nőknél, akik 3 adag vakcinát kaptak 6 hónapon belül.

A per protokoll populációban a 7. hónapban értékelt immunválasz olyan 9–13 éves lányoknál (n = 241), akik (a 0., 6. hónapban) 2 adag Gardasil-t kaptak, nem volt gyengébb, és számszerűen nagyobb volt a 16-26 éves (n = 246), (a 0., 2., 6. hónapban) 3 adag Gardasil-t kapó nőknél megfigyelt immunválasznál.

A 36 hónapos követés után a lányoknál a 4 HPV-típusra vonatkozó GMT (2 adag, n = 86) továbbra sem volt gyengébb, mint a nőknél megfigyelt GMT (3 adag, n = 86).

Ugyanebben a vizsgálatban a 9–13 éves lányoknál megfigyelt immunválasz a 2 adagos oltási sémát követően számszerűen kisebb volt, mint a 3 adagos oltási séma után (n = 248 a 7. hónapban; n = 82 a 36. hónapban). E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

Post hoc analíziseket végeztek 120 hónapos követés után lányoknál (2 adag, n=35; 3 adag, n=38) és nőknél (3 adag, n=30). A GMT arányok (a lányoknál, akik 2 adagot kaptak / a nőknél, akik 3 adagot kaptak) 0,99–2,02 között voltak mind a négy HPV típus esetén. A GMT arányok (a lányoknál, akik 2 adagot kaptak / a lányoknál, akik 3 adagot kaptak) 0,72–1,21 között voltak mind a négy HPV típus esetén. A 95%-os CI alsó határa mindegyik GMT arány esetén > 0,5 maradt a 120. hónapra (kivéve HPV 18 esetén lányoknál, akik 2 adagot kaptak / lányoknál akik 3 adagot kaptak).

A cLIA vizsgálattal mért szeropozitivitás aránya a lányoknál és nőknél > 95% volt a HPV 6, HPV 11 és HPV 16 esetén, míg a HPV 18 esetén > 80% volt a lányoknál, akik 2 adagot kaptak, > 90% volt a lányoknál, akik 3 adagot kaptak és > 60% volt a nőknél, akik 3 adagot kaptak.

Juvenilis rekurrens légúti papillomatózis (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis, JoRRP) megelőzése lányok és fogamzóképes nők vakcinációjával

A JoRRP-t elsősorban a felső légutak HPV 6-os és 11-es típusával történő fertőződése okozza, amely vertikálisan (anyáról gyermekre) terjed a szülés során. Az Amerikai Egyesült Államokban és Ausztráliában végzett megfigyeléses vizsgálatok kimutatták, hogy a Gardasil vakcina 2006-ban történt bevezetése óta a JoRRP incidenciája csökkent a népesség szintjén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Nem értelmezhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint a lokális tolerancia vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Gardasil hatására specifikus ellenanyagválasz alakult ki a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusokkal szemben vemhes patkányokban egy vagy több intramuscularis injekciót követően. Mind a négy HPV-típus esetében az ellenanyagok átkerültek az utódokba a vemhesség és valószínűleg a szoptatás ideje alatt. A készítménynek nem voltak a kezeléssel összefüggő hatásai a fejlődésre, a viselkedésre, a reprodukciós képességre vagy az utódok termékenységre.

A teljes humán dózisban (120 mcg összfehérje) hím patkányoknak beadott Gardasil nem volt hatással a reprodukzív teljesítményre, ide értve a termékenységet, a spermium mennyiségét és motilitását, valamint a vakcinával összefüggésben nem léptek fel nagymértékű vagy histomorphologiai változások a herékben, és nem változott meg a herék súlya sem.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Hisztidin
Poliszorbát 80
Bórax
Injekcióhoz való víz.

Az adjuvánsra vonatkozó részt lásd a 2. pontban.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Gardasil szuszpenziós injekció:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A Gardasil-t mihamarabb be kell adni a hűtőből való kivétel után.

A stabilitási vizsgálatokból származó adatok alapján a vakcina összetevői 96 óráig stabilak, amennyiben 8 °C – 40 °C között tárolják. Ezen időtartam végén a Gardasil-t fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Ezek az adatok az egészségügyi szakemberek részére szolgálnak tájékoztatásul, kizárólag átmeneti hőmérséklet-ingadozás esetére.

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

A Gardasil-t mihamarabb be kell adni a hűtőből való kivétel után.

A stabilitási vizsgálatokból származó adatok alapján a vakcina összetevői 96 óráig stabilak, amennyiben 8°C – 40°C között tárolják. Ezen időtartam végén a Gardasil-t fel kell használni vagy meg kell semmisíteni. Ezek az adatok az egészségügyi szakemberek részére szolgálnak tájékoztatásul, kizárólag átmeneti hőmérséklet-ingadozás esetére.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gardasil szuszpenziós injekció:

0,5 ml-es szuszpenzió injekciós üvegben (üveg), dugóval (FluroTec bevonatú vagy Teflon bevonatú klórbutil elasztomer) és lepattintható műanyag kupakkal (rollnizott alumínium szalag), 1 db-os, 10 db-os illetve 20 db-os csomagolásban.

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben:

0,5 ml-es szuszpenzió előretöltött fecskendőben (üveg), tolóruddal ellátott dugóval (szilikonos FluroTec bevonatú brómbutil elasztomer vagy bevonat nélküli klórbutil elasztomer) és zárósapkával (brómbutil), injekciós tű nélkül, illetve egy vagy két tűvel, 1 db-os, 10 db-os, illetve 20 db-os csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Gardasil szuszpenziós injekció:

- Felrázás előtt a Gardasil átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak tűnhet.
- Szuszpenzió készítéséhez használat előtt alaposan felrázandó. Alapos felrázás után a Gardasil fehér, zavaros folyadék.
- A beadás előtt nézze meg, hogy a szuszpenzió nem tartalmaz-e látható részecskéket, és nincs-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék láthatók benne és/vagy elszíneződött.
- Szívja fel a vakcina 0,5 ml-es adagját az egyadagos injekciós üvegből. Steril tűt és fecskendőt használjon.
- Azonnal adja be intramuscularisan (im.), lehetőleg a felkar deltoideus régiójába vagy a comb felső anterolateralis régiójába.
- A vakcinát eredeti formájában kell felhasználni. A vakcina teljes javasolt adagját fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben:

- Felrázás előtt a Gardasil átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak tűnhet.
- Szuszpenzió készítéséhez használat előtt az előretöltött fecskendő alaposan felrázandó. Alapos felrázás után a Gardasil fehér, zavaros folyadék.
- A beadás előtt nézze meg, hogy a szuszpenzió nem tartalmaz-e látható részecskéket, és nincs-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék láthatók benne és/vagy elszíneződött.

- A csomagolás két különböző hosszúságú tűt tartalmaz. A betegek termete és testtömege alapján válassza ki az intramuscularis (im.) beadást biztosító, arra alkalmas tűt.
- A tűt az óramutató járásának megfelelő irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőre, míg a tű szorosan nem illeszkedik a fecskendőre. A szabályos eljárásnak megfelelően adja be a teljes adagot.
- Azonnal adja be intramuscularisan (im.), lehetőleg a felkar deltoideus régiójába vagy a comb felső anterolateralis régiójába.
- A vakcinát eredeti formájában kell felhasználni. A vakcina teljes javasolt adagját fel kell használni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Gardasil szuszpenziós injekció:

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

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben:

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. szeptember 20.
 A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. július 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.hu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486
Amerikai Egyesült Államok

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

Gardasil szuszpenziós injekció – egyadagos injekciós üveg, 1 db, 10 db és 20 db

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gardasil szuszpenziós injekció
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

| | |
|-------------------------------|-------|
| 6-os típusú HPV L1 fehérjéje | 20 µg |
| 11-es típusú HPV L1 fehérjéje | 40 µg |
| 16-os típusú HPV L1 fehérjéje | 40 µg |
| 18-as típusú HPV L1 fehérjéje | 20 µg |

amorf alumínium-hidroxí-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, bórax, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció.
Egyadagos injekciós üveg, 0,5 ml.
10 db egyadagos injekciós üveg, adagonként 0,5 ml.
20 db egyadagos injekciós üveg, adagonként 0,5 ml.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis (im.) alkalmazás.
Használat előtt alaposan felrázandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/357/001 – 1 adag

EU/1/06/357/002 – 10 adag

EU/1/06/357/018– 20 adag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Gardasil szuszpenziós injekció
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 adag, 0,5 ml.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

MSD

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

Gardasil szuszpenziós injekció – előretöltött fecskendő tű nélkül, 1, 10 és 20 adag

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag (0,5 ml) tartalma:
6-os típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg
11-es típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg
16-os típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg
18-as típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg

amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, bórx, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.
1 adag, 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, tű nélkül.
10 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, tű nélkül.
20 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, tű nélkül.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis (im.) alkalmazás.
Használat előtt alaposan felrázandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/357/003 – 1 adag

EU/1/06/357/004 – 10 adag

EU/1/06/357/019 – 20 adag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

Gardasil szuszpenziós injekció – előretöltött fecskendő 1 db tűvel, 1, 10 és 20 adag

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag (0,5 ml) tartalma:
6-os típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg
11-es típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg
16-os típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg
18-as típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg

amorf alumínium-hidroxid-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, bórx, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.
1 adag, 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, 1 db tűvel.
10 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 1 db tűvel.
20 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 1 db tűvel.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis (im.) alkalmazás.
Használat előtt alaposan felrázandó.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/357/005 – 1 adag

EU/1/06/357/006 – 10 adag

EU/1/06/357/020 – 20 adag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

Gardasil szuszpenziós injekció – előretöltött fecskendő, 2 db tűvel, 1, 10 és 20 adag

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

6-os típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg

11-es típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg

16-os típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg

18-as típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg

amorf alumínium-hidroxi-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, bórax, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.

1 adag, 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, 2 db tűvel.

10 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 2 db tűvel.

20 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 2 db tűvel.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis (im.) alkalmazás.

Használat előtt alaposan felrázandó.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/357/007 – 1 adag

EU/1/06/357/008 – 10 adag

EU/1/06/357/021 – 20 adag

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Az előretöltött fecskendő címkéjének szövege

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Gardasil szuszpenziós injekció
im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 adag, 0,5 ml.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

MSD

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ
(INJEKCIÓS ÜVEG)**

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Gardasil szuszpenziós injekció

Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os és 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja az oltóanyagot, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Gardasil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók Önnek vagy gyermekének a Gardasil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Gardasil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gardasil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Gardasil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Gardasil egy vakcina. A Gardasil-oltás a humán papillómavírus (HPV) 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai által okozott megbetegedések ellen nyújt védelmet.

Ezen megbetegedések közé tartoznak a női nemi szervek (méhnyak, szeméremtest és hüvely) rákmegelőző állapotai, a végbélnyílás rákmegelőző állapotai és a nemiszervek szemölcssei férfiaknál és nőknél, valamint a méhnyakrák és a végbélnyílás rákja. A HPV 16-os és 18-as típusai felelősek a méhnyakrákos megbetegedések hozzávetőleg 70%-áért, a végbélnyílás rák esetek 75-80%-áért, a szeméremtest és hüvely HPV okozta rákmegelőző állapotának 70%-áért, valamint a végbélnyílás HPV okozta rákmegelőző állapotainak 80%-áért. A HPV 6-os és 11-es típusai felelősek a genitális szemölcs megbetegedések kb. 90%-áért.

A Gardasil ezeknek a betegségeknek a megelőzésére szolgál. Az oltás nem a HPV okozta megbetegedések kezelésére használatos. A Gardasil-nak semmilyen hatása nincs olyan személyekre, akik már az oltóanyag bármelyik HPV-típusa által okozott makacs fertőzésben vagy megbetegedésben szenvednek. Azon személyek számára azonban, akik már megfertőződtek az oltóanyagban foglalt egy vagy több HPV-típussal, a Gardasil védelmet nyújt az oltóanyagban lévő többi HPV-típussal összefüggő betegségekkel szemben.

A Gardasil nem okozhatja azokat a betegségeket, amelyek ellen védelmet nyújt.

A Gardasil hatására ellenanyagok képződnek a vírus egyes, meghatározott típusai ellen (típus-specifikus antitestek) és 16–45 éves nők és 16–26 éves férfiak számára a Gardasil klinikai vizsgálatokban bizonyított védelmet nyújtott a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai okozta megbetegedések ellen. A vakcina hatására 9–15 éves gyermekekben és serdülőkben is típus-specifikus ellenanyagok termelődnek.

A Gardasil-t a hivatalos ajánlások alapján kell alkalmazni.

2. Tudnivalók Önnek vagy gyermekének a Gardasil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Gardasil-t, ha

- Ön vagy gyermeke allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy a Gardasil egyéb összetevőjére (felsorolásukat lásd „Egyéb összetevők” alatt – 6. pont).
- Ön vagy gyermeke allergiás reakciókat tapasztalt, miután megkapta a Gardasil egy adagját.
- Ön vagy gyermeke bármilyen lázas megbetegedésben szenved. A hőemelkedés vagy felső légúti fertőzés (például a megfázás) önmagában még nem indokolja az oltás elhalasztását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Gardasil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha Ön vagy gyermeke véralvadási rendellenességben (olyan megbetegedésben, mely a normálisnál erősebb vérzéssel jár), például hemofiliában (vérzékenység) szenved.
- ha Önnek vagy gyermekének legyengült az immunrendszere, pl. genetikai hiba, HIV-fertőzés (humán immundeficiencia vírus fertőzés) vagy az immunrendszerre ható gyógyszerek miatt.

Bármilyen injekció beadása után (főként serdülőknél) előfordulhat néha összeeséssel együttjáró ájulás. Ezért kérjük, közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön elájult már egy korábbi oltás során.

A többi vakcinához hasonlóan, a Gardasil sem minden beoltott személynél nyújt 100%-os védelmet.

A Gardasil a humán papillómavírus nem minden típusa ellen nyújt védelmet. Ezért a szexuális úton terjedő betegségek elleni megfelelő védekezést továbbra is folytatni kell.

A Gardasil nem véd egyéb, nem a humán papillómavírus által okozott megbetegedések ellen.

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrák-szűrést. Ajánlatos követnie kezelőorvosa útmutatásait a rendszeres vizsgálatokat (kenet vétele a méhnyakból/Papanicolau-féle teszt), valamint a megelőzésre és védekezésre vonatkozó óvintézkedéseket illetően.

Milyen egyéb fontos ismeretekkel kell rendelkeznie Önnek vagy gyermekének a Gardasil-ról

Hosszú távú utánkövető vizsgálatokat végeztek a védelem időtartamának megállapítására. Az emlékeztető adag beadásának szükségességét nem állapították meg.

Egyéb gyógyszerek és a Gardasil

A Gardasil-t ugyanazon alkalommal be lehet adni egy hepatitisz B (B típusú májgyulladás elleni) vakcinával, vagy egy kombinált emlékeztető oltással együtt, amely diftériát (d), és tetanuszt (T) tartalmaz, pertusszisszal [acelluláris, komponens] (aP) és/vagy poliomielitisszel [inaktívált](IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinák) együtt vagy anélkül, de más beadási helyet (másik testrészt, pl.: másik kart vagy lábat) választva.

Előfordulhat, hogy a Gardasil nem fejt ki optimális hatást, ha

- immunrendszert gátló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

A klinikai vizsgálatok során a Gardasil által nyújtott védelem nem csökkent szájon át szedhető vagy egyéb fogamzásgátló szerekkel (pl. fogamzásgátló tablettával) együtt alkalmazva.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Gardasil beadható szoptató vagy szoptatni szándékozó nőknek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A Gardasil nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Gardasil-t?

A Gardasil-t kezelőorvosa adja be injekció formájában. A Gardasil 9 éves kortól kezdve serdülőknek és felnőtteknek adható.

Amennyiben a Gardasil-t 9–13 éves személy (aki még nem töltötte be a 14. életévét) kapja

A Gardasil egy 2 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 6 hónappal

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Gardasil beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció beadása után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció beadása után 6 hónappal

A második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb 3 hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Amennyiben a Gardasil-t 14 év feletti személy kapja

A Gardasil egy 3 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció után 6 hónappal

A második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb három hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Javasolt, hogy azok a személyek, akik megkapták a Gardasil első adagját, a teljes, 3 adagos oltási sémát a Gardasil-lal fejezzék be (lásd 4.4 pont).

A Gardasil-t injekció formájában, a bőrön keresztül az izomba adják be (lehetőleg a felkar vagy a comb izomzatába).

A vakcinát tilos ugyanabban a fecskendőben összekeverni egyéb vakcinákkal vagy oldatokkal.

Ha elmulasztották beadni a Gardasil egy dózist:

Amennyiben elmulasztották beadni egy beütemezett oltást, kezelőorvosa dönti el, mikor fogja megkapni az elmaradt adagot.

Fontos, hogy kövesse kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait a soron következő adagok beadásának időpontját illetően. Ha elfelejti, vagy nem tudja kezelőorvosát a beütemezett időpontban felkeresni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Az első Gardasil dózis beadását követően a 3 oltásból álló sorozatot szintén a Gardasil-lal, és nem egy másfajta HPV-oltóanyaggal kell befejezni.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, így ez a vakcina is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Gardasil alkalmazását követően az alábbi mellékhatások figyelhetőek meg:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet): mellékhatások léptek fel az injekció beadásának helyén, beleértve a következőket: fájdalom, duzzanat és bevörösödés. Megfigyeltek fejfájást is.

Gyakori (100 betegből több mint 1-et érinthet): mellékhatások léptek fel az injekció beadásának helyén, beleértve a következőket: véraláfutás, viszketés, végtagfájdalom. Lázat és hányingert is jelentettek.

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1-et érinthet): csalánkiütés (urtikária).

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1-et érinthet): légzési nehézség (a hörgők görcsös összehúzódása) lépett fel.

A Gardasil-t kombinált diftéria, tetanusz, pertusszisz [acelluláris, komponens] és poliomielitisz [inaktivált] emlékeztető oltással egy időben adva többször fordult elő fejfájás és duzzanat az injekció beadásának helyén.

A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások közé az alábbiak tartoznak:

Jelentettek ájulást, amelyet némely esetben remegés vagy merevség kísér. Noha az ájulás ritkán fordul elő, a betegeket a HPV vakcina beadása után 15 percig megfigyelés alatt kell tartani.

Jelentettek allergiás reakciókat, közöttük nehézlégzést, zihálást (hörgögörcsöt), csalánkiütést és bőrkiütéseket. E reakciók közül néhány súlyos volt.

Más vakcinához hasonlóan az általános felhasználás során jelentett mellékhatások közé tartoznak: nyirokcsomó-duzzanat (nyak, hónalj vagy ágyék); izomgyengeség, szokatlan érzések, bizsergés a karokban, a lábokban és a felsőtesten, vagy zavartság (Guillain–Barré-szindróma, akut disszeminált encefalomyelitisz); szédülés, hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalmak, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hidegrázás, általános rossz közérzet, szokásosnál könnyebben fellépő vérzés vagy véraláfutás, valamint bőrfertőzés az injekció beadása helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Gardasil-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a vakcinát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Gardasil?

A készítmény hatóanyagai: az egyes humán papillómavírus típusok (6-os, 11-es, 16-os és 18-as) nagy tisztaságú, nem fertőző fehérjei.

1 adag (0,5 ml) hozzávetőleg tartalmaz:

| | |
|--|---------------|
| 6-os típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 20 mikrogramm |
| 11-es típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 40 mikrogramm |
| 16-os típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 40 mikrogramm |
| 18-as típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 20 mikrogramm |

¹Humán Papillómavírus = HPV

² *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba CANADE 3C-5 törzse (1895 törzs) által termelt L1 fehérje, vírusszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

³amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátra (0,225 milligramm Al) adszorbeálva

A vakcina amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátot tartalmaz adjuvánsként. Az adjuvánsok olyan anyagok, amelyeket egyes oltóanyagokban használnak, hogy általuk gyorsítsák, erősítsék és/vagy meghosszabbítsák a vakcina védő hatását.

A vakcina szuszpenzió egyéb összetevői:

Nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, bórx, injekcióhoz való víz.

Milyen a Gardasil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Gardasil szuszpenziós injekció 1 adagja 0,5 ml.

Felrázás előtt a Gardasil átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak látszik. Alapos felrázás után a Gardasil fehér, zavaros folyadék.

A Gardasil csomagolása: 1, 10, illetve 20 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +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

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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
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 B.V.
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
dpoc_austria@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
inform_pt@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

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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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 (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A vakcinát eredeti formájában kell felhasználni; nem szükséges hígítani vagy feloldani. A vakcina teljes javasolt adagját fel kell használni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Használat előtt alaposan felrázandó. A vakcina közvetlenül az alkalmazás előtti felrázása a szuszpenzió megőrzéséhez szükséges.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék vagy elszíneződés látható benne.

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ
(ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ)**

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Gardasil szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os és 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja az oltóanyagot, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Gardasil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók Önnek vagy gyermekének a Gardasil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Gardasil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gardasil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Gardasil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Gardasil egy vakcina. A Gardasil-oltás a humán papillómavírus (HPV) 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai által okozott megbetegedések ellen nyújt védelmet.

Ezen megbetegedések közé tartoznak a női nemi szervek (méhnyak, szeméremtest és hüvely) rák megelőző állapotai, a végbélnyílás rák megelőző állapotai és a nemiszervek szemölcssei férfiaknál és nőknél, valamint a méhnyakrák és a végbélnyílás rákja. A HPV 16-os és 18-as típusai felelősek a méhnyakrákos megbetegedések hozzávetőleg 70%-áért, a végbélnyílás rák esetek 75-80%-áért, a szeméremtest és hüvely HPV okozta rák megelőző állapotának 70%-áért, valamint a végbélnyílás HPV okozta rák megelőző állapotainak 80%-áért. A HPV 6-os és 11-es típusai felelősek a genitális szemölcs megbetegedések kb. 90%-áért.

A Gardasil ezeknek a betegségeknek a megelőzésére szolgál. Az oltás nem a HPV okozta megbetegedések kezelésére használatos. A Gardasil-nak semmilyen hatása nincs olyan személyekre, akik már az oltóanyag bármelyik HPV-típusa által okozott makacs fertőzésben vagy megbetegedésben szenvednek. Azon személyek számára azonban, akik már megfertőződtek az oltóanyagban foglalt egy vagy több HPV-típussal, a Gardasil védelmet nyújt az oltóanyagban lévő többi HPV-típussal összefüggő betegségekkel szemben.

A Gardasil nem okozhatja azokat a betegségeket, amelyek ellen védelmet nyújt.

A Gardasil hatására ellenanyagok képződnek a vírus egyes, meghatározott típusai ellen (típus-specifikus antitestek) és 16–45 éves nők és 16–26 éves férfiak számára a Gardasil klinikai vizsgálatokban bizonyított védelmet nyújtott a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai okozta megbetegedések ellen. A vakcina hatására 9–15 éves gyermekekben és serdülőkben is típus-specifikus ellenanyagok termelődnek.

A Gardasil-t a hivatalos ajánlások alapján kell alkalmazni.

2. Tudnivalók Önnek vagy gyermekének a Gardasil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Gardasil-t, ha

- Ön vagy gyermeke allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy a Gardasil egyéb összetevőjére (felsorolásukat lásd „Egyéb összetevők” alatt – 6. pont).
- Ön vagy gyermeke allergiás reakciókat tapasztalt, miután megkapta a Gardasil egy adagját.
- Ön vagy gyermeke bármilyen lázas megbetegedésben szenved. A hőemelkedés vagy felső légúti fertőzés (például a megfázás) önmagában még nem indokolja az oltás elhalasztását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Gardasil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha Ön vagy gyermeke véralvadási rendellenességben (olyan megbetegedésben, mely a normálisnál erősebb vérzéssel jár), például hemofiliában (vérzékenység) szenved.
- ha Önnek vagy gyermekének legyengült az immunrendszere, pl. genetikai hiba, HIV-fertőzés (humán immundeficiencia vírus fertőzés) vagy az immunrendszerre ható gyógyszerek miatt.

Bármilyen injekció beadása után (főként serdülőknél) előfordulhat néha összeeséssel együttjáró ájulás. Ezért kérjük, közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön elájult már egy korábbi oltás során.

A többi vakcinához hasonlóan, a Gardasil sem minden beoltott személynél nyújt 100%-os védelmet.

A Gardasil a humán papillómavírus nem minden típusa ellen nyújt védelmet. Ezért a szexuális úton terjedő betegségek elleni megfelelő védekezést továbbra is folytatni kell.

A Gardasil nem véd egyéb, nem a humán papillómavírus által okozott megbetegedések ellen.

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrák-szűrést. Ajánlatos követnie kezelőorvosa útmutatásait a rendszeres vizsgálatokat (kenet vétele a méhnyakból/Papanicolau-féle teszt), valamint a megelőzésre és védekezésre vonatkozó óvintézkedéseket illetően.

Milyen egyéb fontos ismeretekkel kell rendelkeznie Önnek vagy gyermekének a Gardasil-ról

Hosszú távú utánkövető vizsgálatokat végeztek a védelem időtartamának megállapítására. Az emlékeztető adag beadásának szükségességét nem állapították meg.

Egyéb gyógyszerek és a Gardasil

A Gardasil-t ugyanazon alkalommal be lehet adni egy hepatitisz B (B típusú májgyulladás elleni) vakcinával, vagy egy kombinált emlékeztető oltással együtt, amely diftériát (d), és tetanuszt (T) tartalmaz, pertusszisszal [acelluláris, komponens] (aP) és/vagy poliomielitisszel [inaktívált](IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinák) együtt vagy anélkül, de más beadási helyet (másik testrészt, pl.: másik kart vagy lábat) választva.

Előfordulhat, hogy a Gardasil nem fejt ki optimális hatást, ha

- immunrendszert gátló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

A klinikai vizsgálatok során a Gardasil által nyújtott védelem nem csökkent szájon át szedhető vagy egyéb fogamzásgátló szerekkel (pl. fogamzásgátló tablettával) együtt alkalmazva.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Gardasil beadható szoptató vagy szoptatni szándékozó nőknek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A Gardasil nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Gardasil-t?

A Gardasil-t kezelőorvosa adja be injekció formájában. A Gardasil 9 éves kortól kezdve serdülőknek és felnőtteknek adható.

Amennyiben a Gardasil-t 9–13 éves személy (aki még nem töltötte be a 14. életévét) kapja

A Gardasil egy 2 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 6 hónappal

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Gardasil beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció beadása után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció beadása után 6 hónappal

A második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb 3 hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Amennyiben a Gardasil-t 14 év feletti személy kapja

A Gardasil egy 3 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció után 6 hónappal

A második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb három hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Javasolt, hogy azok a személyek, akik megkapták a Gardasil első adagját, a teljes, 3 adagos oltási sémát a Gardasil-lal fejezzék be (lásd 4.4 pont).

A Gardasil-t injekció formájában, a bőrön keresztül az izomba adják be (lehetőleg a felkar vagy a comb izomzatába).

A vakcinát tilos ugyanabban a fecskendőben összekeverni egyéb vakcinákkal vagy oldatokkal.

Ha elmulasztották beadni a Gardasil egy dózisát:

Amennyiben elmulasztották beadni egy beütemezett oltást, kezelőorvosa dönti el, mikor fogja megkapni az elmaradt adagot.

Fontos, hogy kövesse kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait a soron következő adagok beadásának időpontját illetően. Ha elfelejti, vagy nem tudja kezelőorvosát a beütemezett időpontban felkeresni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Az első Gardasil dózis beadását követően a 3 oltásból álló sorozatot szintén a Gardasil-lal, és nem egy másfajta HPV-oltóanyaggal kell befejezni.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden vakcina, így ez a vakcina is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Gardasil alkalmazását követően az alábbi mellékhatások figyelhetőek meg:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet): mellékhatások léptek fel az injekció beadásának helyén, beleértve a következőket: fájdalom, duzzanat és bevörösödés. Megfigyeltek fejfájást is.

Gyakori (100 betegből több mint 1-et érinthet): mellékhatások léptek fel az injekció beadásának helyén, beleértve a következőket: véraláfutás, viszketés, végtagfájdalom. Lázat és hányingert is jelentettek.

Ritka (1000 betegből kevesebb mint 1-et érinthet): csalánkiütés (urtikária).

Nagyon ritka (10 000 betegből kevesebb mint 1-et érinthet): légzési nehézség (a hörgők görcsös összehúzódása) lépett fel.

A Gardasil-t kombinált diftéria, tetanusz, pertusszisz [acelluláris, komponens] és poliomielitisz [inaktivált] emlékeztető oltással egy időben adva többször fordult elő fejfájás és duzzanat az injekció beadásának helyén.

A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások közé az alábbiak tartoznak:

Jelentettek ájulást, amelyet némely esetben remegés vagy merevség kísér. Noha az ájulás ritkán fordul elő, a betegeket a HPV vakcina beadása után 15 percig megfigyelés alatt kell tartani.

Jelentettek allergiás reakciókat, közöttük nehézlégzést, zihálást (hörgőgörcsöt), csalánkiütést és bőrkiütéseket. E reakciók közül néhány súlyos volt.

Más vakcinához hasonlóan az általános felhasználás során jelentett mellékhatások közé tartoznak: nyirokcsomó-duzzanat (nyak, hónalj vagy ágyék); izomgyengeség, szokatlan érzések, bizsergés a karokban, a lábokban és a felsőtesten, vagy zavartság (Guillain–Barré-szindróma, akut disszeminált encefalomyelitisz); szédülés, hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalmak, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hidegrázás, általános rossz közérzet, szokásosnál könnyebben fellépő vérzés vagy véraláfutás, valamint bőrfertőzés az injekció beadása helyén.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Gardasil-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a vakcinát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Gardasil?

A készítmény hatóanyagai: az egyes humán papillómavírus típusok (6-os, 11-es, 16-os és 18-as) nagy tisztaságú, nem fertőző fehérjei.

1 adag (0,5 ml) hozzávetőleg tartalmaz:

| | |
|--|---------------|
| 6-os típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 20 mikrogramm |
| 11-es típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 40 mikrogramm |
| 16-os típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 40 mikrogramm |
| 18-as típusú humán papillómavírus ¹ L1 fehérjeje ^{2,3} | 20 mikrogramm |

¹Humán Papillómavírus = HPV

² *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba CANADE 3C-5 törzse (1895 törzs) által termelt L1 fehérje, víruszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

³amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátra (0,225 milligramm Al) adszorbeálva

A vakcina amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátot tartalmaz adjuvánsként. Az adjuvánsok olyan anyagok, amelyeket egyes oltóanyagokban használnak, hogy általuk gyorsítsák, erősítsék és/vagy meghosszabbítsák a vakcina védő hatását.

A vakcina szuszpenzió egyéb összetevői:

Nátrium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, bórax, injekcióhoz való víz.

Milyen a Gardasil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Gardasil szuszpenziós injekció 1 adagja 0,5 ml.

Felrázás előtt a Gardasil átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak látszik. Alapos felrázás után a Gardasil fehér, zavaros folyadék.

A Gardasil csomagolása: 1 db, 10 db illetve 20 db előretöltött fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +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

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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
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 B.V.
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
dpoc_austria@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
inform_pt@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

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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.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 (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

- A Gardasil alkalmazásra kész, előretöltött fecskendőben kapható, ami lehetőleg a felkar deltoideus régiójában intramuscularis (im.) injekcióként kell alkalmazni.
- Ha a csomagolás 2 különböző hosszúságú tűt tartalmaz, akkor a betege termete és testsúlya alapján válassza ki az im. beadást biztosító, arra alkalmas tűt.
- A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék vannak benne vagy elszíneződöttnek látszik. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Használat előtt alaposan felrázandó. A tűt az óramutató járásának megfelelő irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőre, amíg a tű szorosan nem illeszkedik a fecskendőre. A szabályos eljárásnak megfelelően adja be a teljes adagot.