

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gardasil suspensija injekcijām
Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē

Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 6. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	20 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 11. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	40 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	40 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	20 mikrogramu

¹Cilvēka papilomas vīruss = HPV (*Human Papillomavirus* – HPV).

²L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

³adsorbēts uz amorfās alumīnija hidroksifosfāta sulfāta palīgvielas (0,225 miligrami Al).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Gardasil suspensija injekcijām.
Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē.

Pirms samaisīšanas Gardasil var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas samaisīšanas Gardasil ir balts, duļķains šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gardasil ir vakcīna, ko lieto no 9 gadu vecuma sekojošu stāvokļu profilaksē:

- dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi, anālās atveres pirmsvēža bojājumi, dzemdes kakla vēzis un anālās atveres vēzis, ko izraisa noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi;
- dzimumorgānu smailās kondilomas (*condyloma acuminata*), ko izraisa specifiski HPV tipi.

Svarīgu informāciju par datiem, kas pamato šo indikāciju skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Gardasil lietošana jāordinē atbilstoši oficiālām rekomendācijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Personas no 9 līdz 13 gadu vecumam ieskaitot

Gardasil var ievadīt pēc 2 devu vakcinācijas shēmas (0,5 ml 0., 6. mēnesī) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta agrāk kā 6 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva.

Gardasil var ievadīt kā 3 devu alternatīvu vakcinācijas shēmu (0,5 ml 0., 2., 6. mēnesī). Ja nepieciešama alternatīva vakcinācijas shēma, otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā.

Personas no 14 gadu vecuma un vecāki

Gardasil jāievada atbilstoši 3 devu vakcinācijas shēmai (0,5 ml 0., 2., 6. mēnesī).

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā.

Gardasil lietošanai ir jābūt saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Gardasil drošums un efektivitāte, lietojot personām vecumā līdz 9 gadiem nav noteikti. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Personām, kuras saņem pirmo Gardasil devu, ieteicams pabeigt pilnu vakcinācijas kursu ar Gardasil (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Revakcinācijas nepieciešamība nav noteikta.

Lietošanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamā ievadīšanas vieta ir augšdelma deltoīdais apvidus vai augšstilba augšējais anterolaterālais apvidus.

Gardasil nedrīkst injicēt intravaskulāri. Nav pētīta ne subkutāna, ne intradermāla lietošana. Šīs lietošanas metodes nerekomendē (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai jebkuru no palīgvielām.

Personas, kurām pēc Gardasil devas attīstās simptomi, kas liecina par paaugstinātu jutību, turpmākās Gardasil devas nedrīkst saņemt.

Gardasil ievadīšana jāatliek personām, kurām ir akūta, smaga slimība ar drudzi. Tomēr neliela infekcija, piemēram, viegla augšējo elpceļu infekcija vai neliels drudzis, nav kontrindikācija imunizācijai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Lēmumu vakcinēt jāpieņem katrai personai individuāli, ņemot vērā iepriekšējo HPV ietekmes risku un iespējamo ieguvumu no vakcinācijas.

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstoši ārstēšanai, jo retos gadījumos pēc vakcīnas ievadīšanas var parādīties anafilaktiskas reakcijas.

Kā psihogēna reakcija uz injekciju, īpaši pusaudžiem, pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās reizēm var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tam var sekot vairāki neiroloģiski simptomi, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas kustības atgūšanās laikā. Tādēļ, vakcinētās personas jānovēro apmēram 15 minūtes pēc vakcīnas ievadīšanas. Svarīgi nodrošināt apstākļus, lai izvairītos no kritiena laikā gūtajiem ievainojumiem.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, vakcinācija ar Gardasil nenodrošina aizsardzību visiem tās saņēmējiem.

Gardasil pasargās tikai no tām slimībām, ko izraisa HPV 6., 11., 16. un 18. tips, un daļēji pasargās pret slimībām, ko izraisa noteikti HPV radniecīgi tipi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Gardasil paredzēts tikai profilaktiskai lietošanai, un tas neietekmē aktīvās HPV infekcijas vai klīniski manifestētas slimības. Gardasil nav pierādītas terapeitiskās efektivitātes. Tādēļ vakcīna nav indicēta dzemdes kakla vēža, augstas pakāpes dzemdes kakla, vulvas un maksts displastisku bojājumu vai dzimumorgānu kondilomu ārstēšanai. Tā nav arī paredzēta, lai aizkavētu citu ar HPV saistītu diagnosticētu bojājumu progresēšanu.

Gardasil nepasargā no bojājumiem ar vakcīnas sastāvā esošo HPV tipu personas, kuras inficētas ar šo HPV tipu pirms vakcinācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietojot Gardasil pieaugušām sievietēm, jāņem vērā atšķirīga HPV tipu izplatība dažādos ģeogrāfiskos apgabalos.

Vakcīna nevar aizstāt rutīnas dzemdes kakla skrīningu. Tā kā nav 100 % efektīvu vakcīnu un Gardasil nepasargās no visiem HPV tiptiem vai pret esošu HPV infekciju, rutīnas dzemdes kakla skrīninga nepieciešamība saglabājas, un tā jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

Tika vērtēts vakcīnas drošums un imunogenitāte 7 līdz 12 gadus veciem indivīdiem, kuri bija inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Personām ar imūnreakcijas traucējumiem spēcīgas imūnsupresīvas terapijas, ģenētiska defekta vai citu iemeslu dēļ var nebūt reakcijas pret vakcīnu.

Šī vakcīna ar piesardzību jāordinē personām ar trombocitopēniju vai jebkuriem koagulācijas traucējumiem, jo pēc intramuskulāras injekcijas šiem indivīdiem var parādīties asiņošana.

Tika veikti ilgstoši novērojuma pētījumi aizsardzības ilguma noteikšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav datu par lietošanas drošumu, imunogenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu iespējamu Gardasil aizstāšanu vakcinācijas periodā ar citu HPV vakcīnu, kas neietver tos pašus HPV tipus. Tādēļ ir svarīgi, lai tāda pati vakcīna būtu izrakstīta pilnam vakcinācijas kursam.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Visos klīniskos pētījumos personas, kuras 6 mēnešu laikā pirms pirmās vakcīnas devas bija saņēmušas imūnglobulīnu vai no asinīm iegūtus produktus, tika izslēgtas.

Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Gardasil ordinēšana vienlaicīgi (bet injicējamām vakcīnām atšķirīgās injekcijas vietās) ar B hepatīta (rekombinanto) vakcīnu HPV tipu imūnās atbildes reakciju neietekmēja. Seroprotekcijas rādītāji (proporcionālais personu skaits, kuras sasniedza protektīvo anti-HBs seroprotekcijas līmeni

≥ 10 mSV/ml) nemainījās (96,5 % vienlaicīgai vakcinācijai un 97,5 % tikai B hepatīta vakcīnai). Anti-HBs ģeometriski vidējie antivielu titri vienlaicīgas lietošanas gadījumā nedaudz samazinājās, bet šī novērojuma klīniskā nozīme nav noskaidrota.

Gardasil var ordinēt vienlaikus ar kombinēto, revakcinācijai paredzētu vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomielīta [inaktivēto] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap -IPV) vakcīnas, nenovērojot nozīmīgu ietekmi uz imūnās atbildes reakciju pret jebkuru no šīm vakcīnām. Tomēr vienlaicīgas lietošanas gadījumā novēroja anti-HPV ģeometriski vidējo antivielu titru (GMTs) tendenci samazināties. Šī novērojuma klīniskā nozīme nav noskaidrota. To pamato rezultāti, kas iegūti klīniskajā pētījumā, kurā kombinētā dTap -IPV vakcīna tika ievadīta kopā ar pirmo Gardasil devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga Gardasil lietošana ar citām vakcīnām, izņemot iepriekš minētās, nav pētīta.

Lietošana kopā ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos 57,5 % sieviešu vecumā no 16 līdz 26 gadiem un 31,2 % sieviešu vecumā no 24 līdz 45 gadiem, kuras saņēma Gardasil, lietoja hormonālos kontraceptīvos līdzekļus vakcinācijas periodā. Izrādījās, ka hormonālo kontraceptīvo līdzekļu lietošana neietekmēja imūnreakciju pret Gardasil.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Specifiski pētījumi par vakcīnas lietošanu grūtniecēm nav veikti. Klīniskās attīstības programmas laikā, kurā tika iekļautas 3819 sievietes (vakcīnas grupā 1894 vs. placebo 1925), tika ziņots par vismaz vienu grūtniecību. Starp personām, kuras saņēma Gardasil, un personām, kuras saņēma placebo, nebija nozīmīgas atšķirības iedzimto anomāliju veidos vai grūtniecību ar blakusparādībām proporcijās. Šie dati par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 iedarbībai pakļautu grūtniecību iznākumu), neliecina ne par iedzimtiem defektiem, ne par toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Nav informācijas par gadījumiem saistībā ar zāļu drošību, ja Gardasil ordinēja grūtniecības periodā. Tomēr šie dati nav pietiekami, lai rekomendētu lietot Gardasil grūtniecības periodā. Vakcinācija jāatliek līdz grūtniecības beigām.

Barošana ar krūti

Klīnisko pētījumu vakcinācijas periodā mātēm, kuras baroja bērnu ar krūti, un kurām ordinēja Gardasil vai placebo, novēroto blakusparādību attiecība mātēm un bērniem, ko baro ar krūti, starp vakcinācijas un placebo grupu bija salīdzināma. Turklāt, vakcīnas imunogenitāte bija salīdzināma mātēm, kuras baroja un mātēm, kuras nebaroja bērnu ar krūti.

Tāpēc Gardasil drīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Netika novērota ietekme uz žurku tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

7 klīniskos pētījumos (6 placebo - kontrolēti) personām ievadīja Gardasil vai placebo reģistrēšanas dienā un apmēram 2 un 6 mēnešus vēlāk. Dažām personām (0,2 %) vakcinēšana blakusparādību dēļ tika atcelta. Visos klīniskos pētījumos (6 pētījumi) vai iepriekš norobežotā pētāmās populācijas apakšgrupā (viens pētījums) 14 dienas pēc katras Gardasil vai placebo injekcijas tika izvērtēts drošums, uzraudzībai izmantojot vakcinācijas karti (*vaccination report card* - VRC). Uzraudzība ar VRC tika veikta 10 088 personām (6995 meitenēm un sievietēm 9 līdz 45 gadu vecumā un 3093 vīriešu kārtas personām 9 līdz 26 gadu vecumā reģistrēšanas brīdī), kuras saņēma Gardasil, un 7995 personām (5692 sievietes un 2303 vīrieši), kuras saņēma placebo.

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija nevēlamas reakcijas injekcijas vietā (77,1 % no vakcinētajām personām 5 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes) un galvassāpes (16,6 % no vakcinētajām personām). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas.

b. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Klīniskie pētījumi

Starp personām, kuras saņēma Gardasil, tika novērotas ar vakcīnu saistītas blakusparādības (norādītās 1. tabulā zemāk), kuru sastopamības biežums bija vismaz 1,0 %, un tās arī novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo. Blakusparādības tika klasificētas atkarībā no biežuma, izmantojot sekojošus standartus:

[Ļoti bieži ($\geq 1/10$); Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)].

Pieredze pēcreģistrācijas periodā

1. tabulā zemāk ir iekļautas arī papildu blakusparādības, par kurām tika spontāni ziņots no visas pasaules, lietojot Gardasil pēcreģistrācijas periodā. Tā kā šie gadījumi tika ziņoti brīvprātīgi no nenoteikta skaita pacientu grupas, ne vienmēr ir iespējams ticami novērtēt to sastopamības biežumu vai noskaidrot cēloņsakarību ar vakcīnas iedarbību. Tādējādi, šo blakusparādību biežums ir kvalificēts kā "nav zināmi".

1. tabula: Nevēlamās blakusparādības pēc Gardasil lietošanas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Nav zināmi	Celulīts injekcijas vietā*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Idiopātiska trombocitopēniskā purpura*, limfadenopātija*
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas*
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Nav zināmi	Akūts diseminēts encefalomiēlīts*, reibonis ¹ *, Gijēna-Barē sindroms*, ģībonis, ko dažkārt pavada toniski-kloniskas kustības*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša
	Nav zināmi	Vemšana*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Sāpes ekstremitātēs
	Nav zināmi	Artralģija*, mialģija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Injekcijas vietā: eritēma, sāpes, pietūkums
	Bieži	Pireksija Injekcijas vietā: asinsizplūdumi, nieze
	Nav zināmi	Astēnija*, drebuļi*, nogurums*, savārgums*

* Blakusparādības pēcreģistrācijas periodā (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

¹ Klīnisko pētījumu laikā sievietēm tika novērots reibonis, kā bieži sastopama blakusparādība. Vīriešiem, kuri saņēma vakcīnu, reibonis netika novērots biežāk kā tiem, kuri saņēma placebo.

Pie tam tika novērotas sekojošās blakusparādības, ko pētnieki klīniskajos pētījumos atzina par saistītām ar vakcīnu vai placebo un kuru sastopamības biežums bija mazāks par 1 %:

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Ļoti reti: bronhospazma.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Reti: nātrene.

Par deviņiem nātrenes gadījumiem (0,06 %) tika ziņots Gardasil grupā un 20 gadījumi (0,15 %) tika novēroti adjuvantu saturošā placebo grupā.

Klīniskajos pētījumos, novērošanas periodā indivīdiem drošuma grupā tika ziņots par jebkādu jaunu medicīniska rakstura izpausmi. No 15 706 indivīdiem, kuri saņēma Gardasil, un 13 617 indivīdu, kuri saņēma placebo, tika ziņots par 39 nespecifiska artrīta/locītavu bojājuma gadījumiem, 24 no tiem bija Gardasil grupā un 15 – placebo grupā.

Klīniskajā pētījumā ar 843 veseliem pusaudžiem un pusaudzēm vecumā no 11-17 gadiem, lietojot pirmo Gardasil devu kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai, biežāk tika ziņots par pietūkumu injekcijas vietā un galvassāpēm pēc vienlaikus lietošanas. Novērotā atšķirība bija <10 % un lielākajai daļai pacientu tika ziņots par viegli vai mēreni izteiktām blakusparādībām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ziņojumi par augstāku Gardasil devu ievadīšanu nekā rekomendēts.

Visumā blakusparādību profils pārdozēšanas gadījumā bija salīdzināms ar to, kāds novērots pie rekomendētām vienreizējām Gardasil devām.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Vīrusu vakcīnas, ATĶ kods: J07BM01.

Darbības mehānisms

Gardasil ir adjuvanta, neinfekcioza rekombinanta kvadrivalenta vakcīna, kas pagatavota no HPV 6., 11., 16. un 18. tipu L1 proteīnu lielāko kapsīdu augsti attīrītām, vīrusiem līdzīgām daļiņām (*virus-like particles – VLPs*). VLPs nesatur vīrusu DNS, tās nevar inficēt šūnas, vairoties vai izraisīt slimību. HPV inficē tikai cilvēkus, bet pētījumi ar analogiem papilomavīrusiem dzīvniekiem liek domāt, ka LI VLP vakcīnu efektivitāte tiek nodrošināta ar humorālās imūnās atbildes reakcijas veidošanos.

Noteikts, ka HPV 16 un HPV 18 izraisa aptuveni 70 % dzemdes kakla vēžu un 75-80 % anālās atveres vēžu; 80 % adenokarcinomu *in situ* (AIS); 45-70 % augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN 2/3); 25 % zemas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN 1); aptuveni 70 % ar HPV saistītu augstas pakāpes vulvas (VIN 2/3) un maksts (VaIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu un 80 % ar HPV saistītu augstas pakāpes anālās atveres (AIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu. HPV 6 un 11 izraisa aptuveni 90 % no dzimumorgānu kondilomu un 10 % zemas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN 1). CIN 3 un AIS tiek uzskatīti par invazīva dzemdes kakla vēža tiešiem priekštečiem.

4.1. apakšpunktā minētais termins "dzimumorgānu pirmsvēža bojājumi" attiecas uz augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliāliem jaunveidojumiem (CIN 2/3), augstas pakāpes vulvas intraepiteliāliem jaunveidojumiem (VIN 2/3) un augstas pakāpes maksts intraepiteliāliem jaunveidojumiem (VaIN 2/3).

4.1. apakšpunktā minētais termins "anālās atveres pirmsvēža bojājumi" attiecas uz augstas pakāpes anālās atveres intraepiteliāliem jaunveidojumiem (AIN 2/3).

Indikāciju pamato pierādīta Gardasil efektivitāte sievietēm no 16 līdz 45 gadu vecumam un vīriešiem vecumā no 16 līdz 26 gadiem un pierādīta Gardasil imunogenitāte bērniem un pusaudžiem 9 līdz 15 gadus vecumā.

Klīniskie pētījumi

Efektivitāte sievietēm vecumā no 16 līdz 26 gadiem

Gardasil efektivitāte 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm tika novērtēta 4 placebo-kontrolētos, dubultaklos, randomizētos II un III fāzes klīniskajos pētījumos, kopumā iekļaujot 20 541 sievieti, ko iekļāva un vakcinēja bez iepriekš veikta HPV infekcijas klātbūtnes skrīninga.

Primārie efektivitātes noteikšanas gala uzstādījumi bija ar HPV 6-, 11-,16- vai 18-saistītie vulvas un maksts bojājumi (dzimumorgānu kondilomas, VIN, VaIN) un jebkuras pakāpes CIN un dzemdes kakla vēzis (protokols 013, FUTURE I), ar HPV 16- vai 18-saistītie CIN 2/3 un AIS un dzemdes kakla vēzis (protokols 015, FUTURE II), ar HPV 6-, 11-, 16- vai 18- saistītās pastāvīgās infekcijas un slimības (protokols 007), un ar HPV 16-saistītās pastāvīgās infekcijas (protokols 005). Primārās efektivitātes analīzes, attiecībā uz vakcīnas HPV tiem (HPV 6, 11, 16 un 18), tika veiktas katra protokola efektivitātes (*per-protocol efficacy – PPE*) populācijā (t.i. visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un neārstēti attiecībā pret atbilstošiem HPV tiem pirms 1. devas un mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)).

Efektivitātes rezultāti uzrādīti pētījuma protokolu kombinētajai izvērtēšanai. Efektivitāti pret CIN 2/3 vai AIS, kuri saistīti ar HPV, 16/18 pamato dati no protokoliem 005 (tikai gala uzstādījumi attiecībā uz HPV 16), 007, 013 un 015. Novērošanas perioda mediāna šiem pētījumiem bija 4,0; 3,0; 3,0 un 3,0 gadi attiecīgi protokolam 005, protokolam 007, protokolam 013 un protokolam 015. Novērošanas perioda mediāna kombinētiem protokoliem (005, 007, 013 un 015) bija 3,6 gadi. Rezultāti, kas iegūti atsevišķos pētījumos, atbalsta kombinētās izvērtēšanas rezultātus. Gardasil bija efektīvs pret HPV slimību, kuru izraisīja katrs no vakcīnas sastāvā esošajiem četriem HPV tiem. Pētījuma beigās, personas, kuras tika iesaistītas divos 3. fāzes pētījumos (protokols-013 un protokols-015), tika novērotas līdz pat 4 gadiem (mediāna bija 3,7 gadi).

Klīniskajos pētījumos kā dzemdes kakla vēža surogātmarķieri tika izmantoti 2./3. pakāpes (vidēja līdz augstas pakāpes displāzija) dzemdes kakla intraepitēliālie jaunveidojumi (*Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN*) un adenokarcinoma *in situ* (AIS).

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 015, tika novērotas 2536 sievietes, kuras tika vakcinētas ar Gardasil 16-23 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā līdz pat aptuveni 14 gadiem (novērošanas perioda mediāna bija 11,9 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistītas slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts augstas pakāpes CIN gadījums). Šajā pētījumā ilgstoša aizsardzība statistiski tika demonstrēta aptuveni 12 gadus.

Efektivitāte sievietēm, kuras bija neārstētas attiecībā pret atbilstošo vakcīnas HPV tipu(iem)

Efektivitāte tika noteikta, sākot ar 7. mēneša vizīti. Kopumā 73 % sievietes iesaistīšanas laikā bija neārstētas (PCR negatīvas un seronegatīvas) attiecībā pret visiem 4 HPV tiem.

Efektivitātes rezultātu attiecīgie gala rādītāji, kuri tika analizēti 2. gadā pēc iesaistīšanās katra protokola populācijā un pētījuma beigās (novērošanas perioda mediāna = 3,6 gadi), atspoguļoti 2. tabulā.

Papildus analīzē tika novērtēta Gardasila efektivitāte pret CIN 3 un AIS, kuri saistīti ar HPV 16/18.

2. tabula: Gardasil efektivitātes analīze pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem PPE populācijā

	Gardasil	Placebo	% Efektivitāte pēc 2 gadiem (95 % TI)	Gardasil	Placebo	% Efektivitāte*** pētījuma beigās (95 % TI)
	Gadījumu skaits Personu skaits*	Gadījumu skaits Personu skaits*		Gadījumu skaits Personu skaits*	Gadījumu skaits Personu skaits*	
Ar HPV 16/18 saistītas CIN 2/3 vai AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
Ar HPV 16/18 saistīta CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4;99,6)

	Gardasil	Placebo	% Efektivitāte pēc 2 gadiem (95 % TI)	Gardasil	Placebo	% Efektivitāte*** pētījuma beigās (95 % TI)
	Gadījumu skaits	Gadījumu skaits		Gadījumu skaits	Gadījumu skaits	
	Personu skaits*	Personu skaits*		Personu skaits*	Personu skaits*	
Ar HPV 16/18 saistīta AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

*Personu skaits ar vismaz vienu novērošanas vizīti pēc 7. mēneša

**Pamatojoties uz viroloģiskiem pierādījumiem, pirmais CIN 3 gadījums hroniski ar HPV 52 inficētai pacientei, iespējams, ir cēloniski saistīts ar HPV 52. HPV 16 tika konstatēts tikai 1 no 11 paraugiem (32,5 mēnesī) un tas netika noteikts audos, kas izgriezti LEEP (Cilpas elektrokonizācijas procedūras - *Loop Electro-Excision Procedure*) laikā. Otrajā CIN 3 gadījumā, kuru 1. dienā (2 no 9 paraugiem) novēroja ar HPV 51 inficētai pacientei; HPV 16 tika konstatēts 51. mēnesī veiktajā biopsijā (1 no 9 paraugiem); un 52. mēnesī HPV 56 tika konstatēts 3 no 9 audu paraugiem, kas izgriezti LEEP laikā.

***Pacientes tika novērotas līdz pat 4 gadiem (mediāna bija 3,6 gadi)

Piezīme: Punktu aprēķini un ticamības intervāli pielāgoti novērojuma cilvēklaikam.

Pētījuma beigās un kombinētos protokolos,

- Gardasil efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistīto CIN 1 bija 95,9 % (95 % TI: 91,4; 98,4),
- Gardasil efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistīto CIN (1, 2, 3) vai AIS bija 96,0 % (95 % TI: 92,3; 98,2),
- Gardasil efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistīto VIN2/3 un VaIN 2/3 bija 100 % (95 % TI: 67,2; 100) un 100 % (95 % TI: 55,4; 100), attiecīgi,
- Gardasil efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistītām dzimumorgānu kondilomām bija 99,0 % (95 % TI: 96,2; 99,9).

Dati no protokola 012 par Gardasil efektivitāti pret 6 mēnešus ilgu, pastāvīgu infekciju [paraugi pozitīvi pēc divām vai vairāk sekojošām vizītēm ik pēc 6 mēnešiem (\pm 1 mēnesis) vai ilgāk], kas saistīta ar HPV 16. un HPV 18. tipiem, attiecīgi bija 98,7 % (95 % TI: 95,1; 99,8) un 100 % (95 % TI: 93,2; 100,0) līdz pat 4 gadus ilgā novērošanas periodā (vidēji 3,6 gadus). Definētai 12 mēnešus ilgai, pastāvīgai infekcijai efektivitāte pret HPV 16. un HPV 18. tipiem attiecīgi bija 100,0 % (95 % TI: 93,9; 100,0) un 100,0 % (95 % TI: 79,9; 100,0).

Efektivitāte sievietēm ar pierādītu HPV 6, 11, 16 vai 18 infekciju vai slimību 1. dienā

Nav pietiekamu pierādījumu par aizsardzību pret slimībām, ko izraisījuši vakcīnas HPV tipi, sievietēm, kuras bija PCR pozitīvas 1. dienā. Sievietes, kuras jau bija inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnas sastāvā esošajiem HPV tipiem pirms vakcinācijas, tika pasargātas no pārējo vakcīnas sastāvā esošo HPV tipu izraisītas klīniskas slimības.

Efektivitāte sievietēm ar vai bez iepriekšējas HPV 6, 11, 16 vai 18 infekcijas vai slimības

Modificētās ITT (*intention to treat*) populācijas iekļāva sievietes neatkarīgi no HPV statusa izejas punktā 1. dienā, kuras vismaz vienu vakcīnas devu saņēma, un kurām gadījumu uzskaitē sākās 1 mēnesi pēc 1. devas. Šī populācija aptuveni atbilst vispārējai sieviešu populācijai attiecībā uz HPV infekcijas izplatību vai slimību iekļaušanas fāzē. Rezultāti apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: Gardasil efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem ITT populācijā, kur iekļautas sievietes, neatkarīgi no HPV statusa izejas punktā

	Gardasil	Placebo	% Efektivitāte** pēc 2 gadiem (95 % TI)	Gardasil	Placebo	% Efektivitāte ** pētījuma beigās (95 % TI)
	Gadījumu skaits Personu skaits*	Gadījumu skaits Personu skaits*		Gadījumu skaits Personu skaits*	Gadījumu skaits Personu skaits*	
Ar HPV 16- vai HPV 18 saistīta CIN 2/3 vai AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
Ar HPV 16/18 saistīta CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)
Ar HPV 16/18 saistīta AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

* Personu skaits ar vismaz vienu novērošanas vizīti pēc 30 dienām kopš 1. dienas

**Efektivitātes procents aprēķināts no kombinētiem protokoliem. Efektivitāte pret ar HPV 16/18 saistītu CIN 2/3 vai AIS tiek pamatota ar datiem no protokoliem 005 (tikai gala uzstādījumi attiecībā uz HPV 16), 007, 013 un 015. Pacientes tika novērotas līdz pat 4 gadiem (mediāna bija 3,6 gadi). Piezīme: punktu aprēķini un ticamības intervāli pielāgoti novērojuma cilvēklaikam.

Efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-, 16-, 18-saistītu VIN 2/3 bija 73,3 % (95 % TI: 40,3; 89,4), pret ar HPV 6-, 11-, 16-, 18-saistītu VaIN 2/3 bija 85,7 % (95 % TI: 37,6; 98,4) un pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-saistītām dzimumorgānu kondilomām bija 80,3 % (95 % TI: 73,9; 85,3) kombinētos protokolos pētījuma beigās.

Kopumā 12 % indivīdu no kombinēto pētījumu populācijas bija pozitīvi Pap testa rezultāti, kas liecināja par CIN 1. dienā. Sievietēm, kurām bija pozitīvs Pap tests 1. dienā un kuras nebija ārstētas pret vakcīnā esošajiem HPV tipiem 1. dienā, saglabājās augsta vakcīnas efektivitāte. Sievietēm, kurām bija pozitīvs Pap tests 1. dienā un kuras 1. dienā jau bija inficētas ar vakcīnā esošajiem HPV tipiem, vakcīnas efektivitāti nenovēroja.

Aizsardzība pret dzemdes kakla vēža HPV slimību 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm

Gardasil ietekme pret dzemdes kakla, HPV slimības (t.i., jebkura HPV tipa izraisītu slimību) risku tika novērtēta sākot ar 30 dienām pēc pirmās devas 17 599 personām, kuras tika iesaistītas divos III fāzes efektivitātes pētījumos (protokoli 013 un 015). Starp sievietēm, kuras iepriekš nebija saskārušās ar 14 vispārējiem HPV tipiem un kurām Pap tests bija negatīvs 1. dienā, Gardasil lietošana samazināja vakcīnas radītu CIN 2/3 vai AIS sastopamības biežumu vai vakcīnas sastāvā neesošu HPV tipu biežumu par 42,7 % (95 % TI: 23,7; 57,3) un dzimumorgānu kondilomu biežumu par 82,8 % (95 % TI: 74,3; 88,8) pētījuma beigās.

Modificētā ITT populācijā, ieguvums no vakcīnas attiecībā uz CIN 2/3 vai AIS (jebkuru HPV tipu izraisītu) un dzimumorgānu kondilomu vispārējo sastopamības biežumu bija ievērojami mazāks, ar samazinājumu attiecīgi 18,4 % (95 % TI: 7,0; 28,4) un 62,5 % (95 % TI: 54,0; 69,5), jo Gardasil neietekmē vakcinācijas brīdī esošas infekcijas vai slimības norisi.

Ietekme uz dzemdes kakla radikālas terapijas procedūrām

Gardasil ietekme uz dzemdes kakla radikālas terapijas procedūru rādītājiem neatkarīgi no izraisošā HPV tipiem tika izvērtēta 18 150 personām, kuras tika iesaistītas protokolā 007, protokolos 013 un 015. Populācijā bez iepriekšējās HPV infekcijas (iepriekš nebija saskārušās ar 14 biežākajiem HPV

tipiem un Pap tests bija negatīvs 1. dienā), Gardasil pētījuma beigās par 41,9 % (95 % TI: 27,7; 53,5) samazināja to sieviešu proporciju, kurām tika veikta dzemdes kakla radikālas terapijas procedūra (Cilpas elektrokonizācijas procedūra - *Loop Electro-Excision Procedure* jeb “aukstā naža” konizācija). ITT populācijā attiecīgais samazinājums bija 23,9 % (95 % TI: 15,2; 31,7).

Krustotā aizsardzības efektivitāte

Izmantojot datus no apvienoto III fāzes efektivitātes pētījumu datubāzes (N=17 599), kuri tika iegūti pēc novērošanas perioda ar 3,7 gadus ilgu mediānu (pētījuma beigās), tika vērtēta Gardasil efektivitāte pret CIN (jebkuras pakāpes) un CIN 2/3 vai AIS, ko izraisīja 10 vakcīnas sastāvā neesoši HPV tipi (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), kas pēc struktūras līdzīgi HPV 16 vai HPV 18 tiptiem. Tika vērtēta efektivitāte, salīdzinot ar gala uzstādījumiem, slimībai, ko izraisīja iepriekš noteiktas HPV tipu kombinācijas, ko vakcīna nesatur. Pētījumos netika pievērsta uzmanība efektivitātes mērījumiem pret slimību, ko izraisīja atsevišķi HPV tipi.

Tika veiktas iepriekš definētas primārās analīzes tipam specifiskā populācijā, kurā tika iekļautas sievietes ar negatīvu rezultātu pret analizējamo tipu, bet kurām varēja būt pozitīvi rezultāti pret pārējiem HPV tiptiem (96 % no vispārējās populācijas). Primāro laika uzstādījumu analīzes pēc 3 gadiem visos iepriekš definētajos rādītājos statistisku ticamību nesasniedza. Pētījumu gala uzstādījumi par kombinēto CIN 2/3 vai AIS sastopamības biežumu šajā populācijā pēc novērošanas perioda ar 3,7 gadus ilgu mediānu parādīti 4. tabulā. Apvienotajos gala rādītājos statistiski ticama efektivitāte pret slimību tika pierādīta pret tiem HPV tiptiem, kas filoģenētiski saistīti ar HPV 16. tipu (galvenokārt HPV 31), turpretim statistiski ticama efektivitāte netika konstatēta tiem HPV tiptiem, kas filoģenētiski saistīti ar HPV 18. tipu (tai skaitā HPV 45). 10 atsevišķiem HPV tiptiem statistiski ticami rādītāji tika sasniegti tikai HPV 31. tipam.

4. tabula: Tipam specifiski CIN 2/3 vai AIS rezultāti personām, kurām iepriekš nav diagnosticēts konkrētais HPV tips[†] (pētījumu gala rezultāti)

Iepriekš nav diagnosticēts ≥ 1 HPV tipi				
Apvienotie galauzstādījumi	Gardasil	Placebo	% efektivitāte	95 % TI
	gadījumu skaits	gadījumu skaits		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 HPV tipi , ko vakcīna nesatur	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
Ar HPV-16 saistītie tipi (sugas A9)	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 [†]
Ar HPV-18 saistītie tipi (sugas A7)	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 [†]
Sugas A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5 [†]

Iepriekš nav diagnosticēts ≥ 1 HPV tipi				
Apvienotie galauztādījumi	Gardasil	Placebo	% efektivitāte	95 % TI
	gadījumu skaits	gadījumu skaits		
Sugas A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5 [†]

[†] Pētījumos netika pievērsta uzmanība efektivitātes mērījumiem pret slimību, ko izraisīja atsevišķi HPV tipi.

[‡] Efektivitāti pamatoja HPV 31 izraisīto CIN 2/3 vai AIS gadījumu skaita samazināšanās.

[§] Efektivitāti pamatoja HPV 31-, 33-, 52-, un 58- izraisīto CIN 2/3 vai AIS gadījumu skaita samazināšanās.

^{||} Tai skaitā kvalitatīvās pārbaudes HPV 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., un 59. tipu, ko vakcīna nesatur, identifikācijai.

Efektivitāte sievietēm vecumā no 24 līdz 45 gadiem

Gardasil efektivitāte 24 līdz 45 gadus vecām sievietēm tika novērtēta 1 placebo-kontrolētā, dubultklā, randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (protokols 019, FUTURE III) kopumā iekļaujot 3817 sievietes, kuras iekļāva un vakcinēja bez iepriekš veikta HPV infekcijas klātbūtnes skrīninga.

Primārie efektivitātes noteikšanas gala uzstādījumi bija ar HPV 6-, 11-, 16- vai 18-saistītais un kopējais saslimšanas biežums un ar HPV 16- vai HPV 18-saistītais kopējais saslimšanas biežums ar pastāvīgu infekciju (6 mēnešus ilgu), dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi. Novērošanas perioda mediāna šajā pētījumā bija 4,0 gadi.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 019 tika novērotas 685 sievietes, kuras tika vakcinētas ar Gardasil 24-45 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 10,1 gadu (novērošanas perioda mediāna bija 8,7 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts jebkuras smaguma pakāpes CIN un dzimumorgānu kondilomu gadījums).

Efektivitāte sievietēm, kuras bija neārstētas attiecībā pret atbilstošo vakcīnas HPV tipu(iem)

Primārās efektivitātes analīzes tika veiktas katra protokola efektivitātes (*per-protocol efficacy* - PPE) populācijā (t.i. visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un neārstētas attiecībā pret atbilstošiem HPV tipiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)). Efektivitāte tika noteikta, sākot ar 7. mēneša vizīti. Kopumā 67 % sieviešu iesaistīšanas laikā bija neārstētas (PCR negatīvas un seronegatīvas) attiecībā pret visiem 4 HPV tipiem.

Gardasil efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 6-, 11-, 16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 88,7 % (95 % TI: 78,1; 94,8).

Gardasil efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 84,7 % (95 % TI: 67,5; 93,7).

Efektivitāte sievietēm ar vai bez iepriekšējas HPV 6, 11, 16 vai 18 infekcijas vai slimības

Visa analīzes kopuma populācija (zināmā arī kā ITT populācija) iekļāva sievietes neatkarīgi no HPV statusa sākumstāvoklī 1. dienā, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu, un kurām gadījumu uzskaitē sākās 1. dienā. Šī populācija aptuveni atbilst vispārējai sieviešu populācijai attiecībā uz HPV infekcijas izplatību vai slimību iekļaušanas fāzē.

Gardasil efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 6-, 11-,16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 47,2 % (95 % TI: 33,5; 58,2).

Gardasil efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 41,6 % (95 % TI: 24,3; 55,2).

Efektivitāte sievietēm (no 16 līdz 45 gadu vecumā) ar pierādītu iepriekšēju infekciju ar vakcīnas HPV tipu (seropozitīvas), kas vairs nebija nosakāms vakcinācijas brīdī (PCR negatīvas)

Post hoc analīzē pacientiem (kuri saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) ar pierādītu iepriekšēju infekciju ar vakcīnas HPV tipu (seropozitīvi), kas vairs nebija nosakāms (negatīvs PCR tests) vakcinācijas brīdī, Gardasil efektivitāte, lai pasargātu no stāvokļiem, kurus izraisa atkārtota infekcija ar to pašu HPV tipu bija 100 % (95 % TI: 62,8; 100,0; 0 vs. 12 gadījumiem [n = 2572, no apkopotiem pētījumiem jaunām sievietēm]) pret 6 HPV -, 11 -, 16 - un 18- izraisītu CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 un ārējo dzimumorgānu smailām kondilomām sievietēm vecumā no 16 līdz 26 gadiem. Efektivitāte bija 68,2 % (95 % TI: 17,9; 89,5; 6 vs. 20 gadījumiem [n = 832, no pētījumiem jaunām un pieaugušām sievietēm kopā]) pret 16 HPV - un 18- izraisītu pastāvīgu infekciju sievietēm vecumā no 16 līdz 45 gadiem.

Efektivitāte vīriešiem vecumā no 16 līdz 26 gadiem

Efektivitāte tika novērtēta pret HPV 6-, 11-,16- vai 18- izraisītām ārējo dzimumorgānu smailām kondilomām, 1/2/3 pakāpes dzimumlocekļa/starpnes/perianālajiem intraepiteliāliem jaunveidojumiem (PIN) un pastāvīgu infekciju.

Gardasil efektivitāte 16- līdz 26- gadus veciem vīriešiem tika novērtēta 1 placebo-kontrolētā, dubultklā, randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (protokols 020) kopumā iekļaujot 4055 vīriešus, kurus iekļāva un vakcinēja bez iepriekš veikta HPV infekcijas klātbūtnes skrīninga. Novērošanas perioda mediāna bija 2,9 gadi.

Efektivitāte pret taisnās zarnas intraepiteliāliem jaunveidojumiem (AIN pakāpes 1/2/3) un taisnās zarnas vēzi, kā arī pastāvīgo infekciju taisnajā zarnā, tika novērtēta protokola 020 apakšgrupā ar 598 vīriešiem (Gardasil = 299; placebo = 299), kuri sevi identificēja kā iesaistītus dzimumattiecībās ar citiem vīriešiem (MSM populācija).

MSM populācijā, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir augtāks taisnās zarnas HPV infekciju risks; sagaidāms, ka vakcinācijas absolūtais ieguvums taisnās zarnas vēža profilaksei vispārējā populācijā būs neliels.

HIV infekcija bija izslēgšanas kritērijs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitāte vīriešiem, kuri bija neārstēti attiecībā pret atbilstošu vakcīnas HPV tipu(iem)

Primārās efektivitātes analīzes attiecībā uz vakcīnas HPV tipiem (HPV 6, 11, 16, 18) tika veiktas katra protokola efektivitātes (*per-protocol efficacy* - PPE) populācijā (t.i. visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un neārstētas attiecībā pret atbilstošiem HPV tipiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)). Efektivitāte tika noteikta, sākot ar 7. mēneša vizīti. Kopumā 83 % vīriešu (87 % heteroseksuālas personas un 61 % MSM personas) iesaistīšanas laikā bija neārstētas (PCR negatīvas un seronegatīvas) attiecībā pret visiem 4 HPV tipiem.

Anālās intraepiteliālās neoplāzijas (AIN) novērtējums 2/3 (vidējas līdz augstas pakāpes displāzija) klīniskajos pētījumos tika izmantots kā taisnās zarnas vēža surogātmarķieris.

Attiecīgo galauztādījumu efektivitātes rezultāti, kuri tika analizēti pētījuma beigās (novērošanas perioda mediāna bija 2,4 gadi) protokola populācijā, atspoguļoti 5. tabulā. Efektivitāte pret 1/2/3 pakāpes PIN nav pierādīta.

5. tabula: Gardasil efektivitāte pret ārējo dzimumorgānu bojājumiem PPE* populācijā 16-26 gadus veciem vīriešiem

Galauztādījums	Gardasil		Placebo		% Efektivitāte (95 % TI)
	N	Gadījumu skaits	N	Gadījumu skaits	
Ar HPV 6/11/16/18-saistīti ārējo dzimumorgānu bojājumi					
Ārējo dzimumorgānu bojājumi	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Dzimumorgānu kārpas	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Individīdi PEP populācijā saņēma visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījuma protokola un bija neārstēti attiecībā pret atbilstošiem HPV tipiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis).

Taisnās zarnas bojājumu pētījuma rezultātu analīze MSM populācijā (novērošanas perioda mediāna bija 2,15 gadi) liecināja, ka profilakses efektivitāte pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-izraisītu AIN 2/3 bija 74,9 % (95 % TI 8,8; 95,4; 3/194 pret 13/208) un pret HPV 16- vai 18-izraisītu AIN 2/3 bija 86,6 % (95 % TI 0,0; 99,7; 1/194 pret 8/208).

Aizsardzības ilgums pret anālās atveres vēzi patreiz nav zināms. Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 020 tika novēroti 917 vīrieši, kuri tika vakcinēti ar Gardasil 16-26 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 11,5 gadu garumā (novērošanas perioda mediāna bija 9,5 gadi) netika novēroti neviens ar 6./11. tipa HPV saistīti dzimumorgānu kondilomu, ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīti ārējo dzimumorgānu bojājumu vai ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīti augstas pakāpes AIN gadījumi MSM populācijā.

Efektivitāte vīriešiem ar vai bez iepriekšējas HPV 6, 11, 16 vai 18 izraisītas infekcijas vai slimības

Populācijā, kurai tikai veiktas visas analīzes, tika iekļauti vīrieši neatkarīgi no HPV statusa 1. dienā, kuriem tika veikta vismaz viena vakcinācija un par kuriem datu uzskaitē sākās 1. dienā. Izvēlētajā populācijā iekļaušanas stadijā aptuveni atbilda vispārējai vīriešu populācijai attiecībā uz HPV infekcijas vai slimības sastopamību.

GARDASIL efektivitāte pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-izraisītām ārējo dzimumorgānu kondilomām bija 68,1 % (95 % TI: 48,8; 79,3).

GARDASIL efektivitāte pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-izraisītu AIN 2/3 un HPV 16- vai 18-izraisītu AIN 2/3 MSM apakšpētījumā attiecīgi bija 54,2 % (95 % TI: -18,0; 75,3; 18/275 pret 39/276) un 57,5 % (95 % TI: -1,8; 83,9; 8/275 pret 19/276 gadījumiem).

Aizsardzība pret kopējo HPV slimības izplatību 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem

Gardasil ietekme uz kopējo ārējo dzimumorgānu bojājumiem pēc pirmās devas tika vērtēta 2545 indivīdiem, kas piedalījās III fāzes efektivitātes pētījumā (protokols 020). Vīriešu grupā, kuri bija iepriekš neārstēti pret 14 izplatītākajiem HPV tipiem, Gardasil lietošana samazināja vakcīnas un nevakcīnas HPV tipu izraisīto ārējo dzimumorgānu bojājumu sastopamību par 81,5 % (95 % TI: 58,0; 93,0). Visu analīžu (*Full Analysis Set* - FAS) populācijā vakcinācijas ieguvums attiecībā uz kopējo EGL sastopamību bija mazāks, to samazinot par 59,3 % (95 % TI: 40,0; 72,9), jo Gardasil neietekmē esošas infekcijas vai esošu slimību gaitu, kas jau ir vakcinācijas sākumā.

Ietekme uz biopsiju un radikālās terapijas procedūrām

Gardasil ietekme uz biopsiju skaitu un EGL terapiju, neatkarīgi no slimību izraisošā HPV tipa, tika vērtēta 2545 indivīdiem saskaņā ar protokolu 020. Pret HPV iepriekš neārstēto indivīdu populācijā (iepriekš neārstēti pret 14 izplatītākajiem HPV tipiem) Gardasil pētījuma beigās samazināja to vīriešu skaitu, kuriem bija biopsija, par 54,2 % (95 % TI: 28,3; 71,4) un ārstēto vīriešu skaitu par 47,7 % (95 % TI: 18,4; 67,1). FAS populācijā samazinājums bija attiecīgi 45,7 % (95 % TI: 29,0; 58,7) un 38,1 % (95 % TI: 19,4; 52,6).

Imunogenitāte

Metodes imūnās atbildes reakcijas noteikšanai

Aizsardzībai nepieciešamais minimālais antivielu līmenis HPV vakcīnām netika noteikts.

Gardasil imunogenitāte tika novērtēta 20 132 (Gardasil n = 10 723; placebo n = 9409) meitenēm un sievietēm 9 līdz 26 gadu vecumā, 5417 (Gardasil n = 3109; placebo n = 2308) zēniem un vīriešiem 9 līdz 26 gadu vecumā un 3819 sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā (Gardasil n = 1911; placebo n = 1908).

Lai novērtētu katra vakcīnas tipa imunogenitāti, tika izmantots tipam specifisks imunogenitātes vērtējums, veikts uz Luminex bāzes, salīdzinošs imunogenitātes vērtējums (*Luminex-based immunoassay* – cLIA) ar tipam specifiskiem standartiem. Šīs analīzes katram HPV tipam atsevišķi noteica antivielas pret katru neitralizējošo epitopu.

Imūnās atbildes reakcija pret Gardasil 1 mēnesi pēc 3. devas

Klīniskos pētījumos ar sievietēm 16 līdz 26 gadu vecumā, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % un 95,5 % indivīdu, kuri saņēma Gardasil, 1 mēneša laikā pēc 3. devas saņemšanas kļuva, attiecīgi, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV 18 seropozitīvi. Klīniskajā pētījumā ar sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā, 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % un 97,4 % personas, kuras saņēma Gardasil, 1 mēneša laikā pēc 3. devas saņemšanas kļuva, attiecīgi, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV 18 seropozitīvas. Klīniskajā pētījumā ar vīriešiem 16 līdz 26 gadu vecumā, 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % un 97,4 % personas, kuras saņēma Gardasil, 1 mēneša laikā pēc 3. devas saņemšanas kļuva, attiecīgi, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV 18 seropozitīvas. Gardasil 1 mēnesi pēc 3. devas visās pārbaudes grupās inducēja augstus anti-HPV ģeometriskā vidējā titrus (GMTs).

Kā paredzēts, sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā (protokols 019) novērotie antivielu titri bija zemāki nekā novērots sievietēm 16 līdz 26 gadu vecumā.

Anti-HPV līmeņi placebo grupas personām, kuras sekmīgi tika izārstētas no HPV infekcijas (seropozitīvi un PCR negatīvi) bija ievērojami zemāki kā vakcīnas inducētie. Turklāt anti HPV līmeņi (GMTs) vakcinētajām personām saglabājās sākotnējā serostatusa līmenī vai virs tā III fāzes pētījumu ilgtermiņa novērošanas periodos (skatīt tālāk „*Gardasil imūnās atbildes reakcijas stabilitāte*”).

Gardasil efektivitātes salīdzināšana sievietēm un meitenēm

Klīniskajā pētījumā (protokols 016) salīdzināja Gardasil imunogenitāti 10 līdz 15 gadus vecām meitenēm ar imunogenitāti 16 līdz 23 gadus vecām sievietēm. Vakcinācijas grupā 99,1 līdz 100 % kļuva seropozitīvi pret visiem vakcīnas serotipiem 1 mēnesi pēc 3. devas.

6. tabulā ir salīdzināti anti-HPV 6, 11, 16 un 18 GMTs 1 mēnesi pēc 3. devas ar rādītājiem, ko novēro 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm un 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm.

6. tabula: Imunogenitāte 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm un 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm (katra protokola populācijā), ko pamato ar cLIA noteikti titri

	9 līdz 15 gadus vecas meitenes (protokols 016 un 018)		16 līdz 26 gadus vecas sievietes (protokols 013 un 015)	
	n	GMT (95 % TI)	n	GMT (95 % TI)
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- ģeometriskā vidējā titri mMU/ml (mMU= mili-Merck vienības)

Anti-HPV atbildes reakcija 7. mēnesī 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm bija salīdzināma ar reakciju 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm, kurām efektivitāti pierādīja III fāzes pētījumos.

Imunogenitāte bija atkarīga no vecuma, un 7. mēnesī anti-HPV līmeņi izteikti spēcīgāki bija jaunākiem indivīdiem līdz 12 gadu vecumam, salīdzinot ar vecākiem.

Pamatojoties uz imunogenitātes salīdzinājumiem, var secināt, ka Gardasil ir efektīvs 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 018 tika novērotas 369 meitenes, kuras tika vakcinētas ar Gardasil 9-15 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 10,7 gadu ilgu novērojumu laikā (novērošanas perioda mediāna bija 10 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts jebkuras smaguma pakāpes CIN un dzimumorgānu kondilomu gadījums).

Gardasil efektivitātes salīdzināšana vīriešiem un zēniem

Tika izmantoti dati no trīs klīniskiem pētījumiem (protokols 016, 018 un 020), lai salīdzinātu Gardasil imunogenitāti 9 līdz 15 gadus veciem zēniem un 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem. Vakcinēto grupā 97,4 līdz 99,9 % pēc 3. devas 1 mēneša laikā kļuva seropozitīvi pret visiem vakcīnas serotipiem.

7. tabulā salīdzināti dati par anti-HPV 6, 11, 16 1 mēnesi pēc 3. devas un 18 GMT 9 līdz 15 gadus veciem zēniem un 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem.

7. tabula: Imunogenitātes salīdzinājums 9 līdz 15 gadus veciem zēniem un 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem (atbilstoši protokola populācijai), ko pamato ar cLIA noteiktie titri

	9 līdz 15 gadus veci zēni		16 līdz 26 gadus veci vīrieši	
	n	GMT (95 % TI)	n	GMT (95 % TI)
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- ģeometriski vidējie titri mMU/ml (mMU = mili-Merck vienības)

Anti-HPV atbildes reakcija pēc 7 mēnešiem 9 līdz 15 gadus veciem zēniem bija līdzvērtīga anti-HPV atbildes reakcijai 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem, kuriem efektivitāte tika noteikta III fāzes pētījumos. Imunogenitāte bija atkarīga no vecuma, un pēc 7 mēnešiem jaunākiem indivīdiem anti-HPV līmenis bija nozīmīgi augstāks.

Imunogenitātes salīdzinājums ļauj secināt, ka Gardasil ir efektīvs 9 līdz 15 gadus veciem zēniem.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 018 tika novēroti 326 zēni, kuri tika vakcinēti ar Gardasil 9–15 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 10,6 gadus ilgu novērojumu laikā

(novērošanas perioda mediāna bija 9,9 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistītu ārējo dzimumorgānu bojājumu gadījums).

Gardasil imūnās atbildes reakcijas stabilitāte

3. fāzes pētījumos iekļauto personu apakšgrupa tika ilgstoši novērota attiecībā uz zāļu drošumu, imunogenitāti un efektivitāti. Imūnreakcijas stabilitātes vērtēšanai papildus cLIA tika izmantota kopējā IgG daudzuma noteikšana, izmantojot Luminex imunoloģisko analīzes metodi (IgG LIA).

Visās populācijās (9–45 gadus vecām sievietēm un 9–26 gadus veciem vīriešiem) HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu GMTs cLIA titra maksimums tika novērots septītajā mēnesī. Vēlāk (24.–48. mēnesī) GMTs samazinājās un pēc tam parasti stabilizējās. Imunitātes ilgumu pēc triju devu sērijas novēroja līdz 14 gadiem pēc vakcinācijas.

Saskaņā ar protokolu 018 veiktajā pamatpētījumā ar Gardasil vakcinētas 9–15 gadus vecas meitenes un zēni tika novēroti pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa 10 gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 60–96 % un 78–98 % pētāmo personu bija seropozitīvas, nosakot ar cLIA un IgG LIA (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Dati par ilgtermiņa imunogenitāti (protokolam atbilstošajā populācijā), pamatojoties uz seropozitīvo pētāmo personu procentuālo daudzumu, kas pēc 10 gadiem noteikts, saskaņā ar protokolu 018 izmantojot cLIA un IgG LIA 9–15 gadu vecumā vakcinētām meitenēm un zēniem

	cLIA		IgG LIA	
	n	seropozitīvo pētāmo personu daudzums %	n	seropozitīvo pētāmo personu daudzums %
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Saskaņā ar protokolu 015 veiktajā pamatpētījumā ar Gardasil vakcinētās 16–23 gadus vecās sievietes tika novērotas pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa četrpadsmit gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 91 %, 91 %, 98 % un 52 % pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar cLIA, un 98 %, 98 %, 100 % un 94 % bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar IgG LIA.

Saskaņā ar protokolu 019 veiktajā pamatpētījumā ar Gardasil vakcinētās 24–45 gadus vecās sievietes tika novērotas pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa desmit gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 79 %, 85 %, 94 % un 36 % pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar cLIA, un 86 %, 79 %, 100 % un 83 % pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar IgG LIA.

Saskaņā ar protokolu 020 veiktajā pamatpētījumā ar Gardasil vakcinētie 16–26 gadus vecie vīrieši tika novēroti pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa desmit gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 79 %, 80 %, 95 % un 40 % pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar cLIA, un 92 %, 92 %, 100 % un 92 % pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar IgG LIA.

Šajos pētījumos personām, kas pēc cLIA bija seronegatīvas attiecībā uz HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielām, bija saglabājusies aizsardzība pret klīnisku slimību pēc 14 gadiem 16-23 gadus vecām sievietēm, pēc 10 gadiem 24-45 gadus vecām sievietēm un pēc 10 gadiem 16-26 gadus veciem vīriešiem.

Anamnētiskas (imūnatmiņas) reakcijas pierādījums

Anamnētiskas reakcijas pierādījums bija redzams vakcinētām sievietēm, kuras bija seropozitīvas pret attiecīgo cilvēka papilomas vīrusa tipu(iem) pirms vakcinācijas. Turklāt, vakcinētās sievietes, kuras saņēma stimulējošo Gardasil devu 5 gadus pēc vakcinācijas sākuma, uzrādīja ātru un spēcīgu anamnētisku reakciju, kura pārsņēja anti HPV GMTs, ko novēroja 1 mēnesi pēc 3. devas.

Ar HIV inficētas personas

Tika veikts akadēmisks pētījums, kas dokumentēja Gardasil drošību un imunogenitāti 126 HIV inficētām personām vecumā no 7 līdz 12 gadiem (no kurām 96 personām tika ievadīts Gardasil). Serokonversija pret visiem četriem tipiem attīstījās vairāk nekā deviņdesmit sešiem procentiem personu. GMT bija nedaudz zemāki kā ziņots ar HIV neinficētām tāda paša vecuma personām citā pētījumā. Zemāku atbildes reakciju rādījumu klīniskā nozīme nav zināma. Drošuma profils bija līdzīgs ar HIV neinficētām personām citā pētījumā. Vakcinācija neietekmēja CD4 % vai plazmas HIV RNS.

Imūnās atbildes reakcija uz Gardasil lietojot pēc 2 devu shēmas personām no 9-13 gadu vecumam.

Klīniskais pētījums parādīja, ka meitenēm, kas saņēma 2 devas HPV vakcīnas ar 6 mēnešu intervālu, antivielu veidošanās uz 4 HPV tipiem vienu mēnesi pēc pēdējās devas bija līdzvērtīga, kā jaunām sievietēm, kuras saņēma 3 vakcīnas devas 6 mēnešus laikā.

7 mēnesī protokolētajā populācijā imūnā atbilde meitenēm vecumā no 9-13 gadiem (n = 241), kuras saņēma 2 devas Gardasil (0, 6 mēnesī) nebija zemāka un bija skaitliski lielāka par imūno atbildi sievietēm vecumā no 16-26 gadiem (n = 246), kuras saņēma 3 devas Gardasil (0., 2. un 6. mēnesī).

Pārbaudē pēc 36 mēnešiem GMT meitenēm (2 devas, n = 86) nepasliktinājās salīdzinājumā ar GMT sievietēm (3 devas, n = 86), attiecībā uz visiem 4 HPV tipiem.

Šajā pašā pētījumā meitenēm vecumā no 9-13 gadiem imūnās atbildes reakcija pēc 2 devu shēmas bija skaitliski mazāka nekā pēc 3 devu shēmas (n = 248 7. mēnesī, n = 82 pēc 36 mēnešiem). Klīniskā nozīme šiem atklājumiem nav zināma.

Post hoc analīzes tika veiktas pārbaudē pēc 120 mēnešu novērojuma meitenēm (2 devas, n = 35; 3 devas, n = 38) un sievietēm (3 devas, n = 30). GMT rādītāji (meitenēm, kuras bija saņēmušas 2 devas / sievietēm, kuras bija saņēmušas 3 devas) bija intervālā no 0,99 līdz 2,02 visiem 4 HPV tipiem. GMT rādītāji (meitenēm, kuras bija saņēmušas 2 devas / meitenēm, kuras bija saņēmušas 3 devas) bija intervālā no 0,72 līdz 1,21 visiem 4 HPV tipiem. Visu GMT rādītāju 95 % TI intervālā zemākā robeža līdz 120. mēnesim saglabājās > 0,5 (izņemot HPV 18. tipu meitenēm, kuras bija saņēmušas 2 devas / meitenēm, kuras bija saņēmušas 3 devas).

Veicot cLIA, seropozitivitātes rādītāji meitenēm un sievietēm bija > 95 % attiecībā uz 6., 11. un 16. tipa HPV, bet seropozitivitātes rādītāji attiecībā uz 18. tipa HPV bija > 80 % meitenēm, kuras bija saņēmušas 2 devas, > 90 % meitenēm, kuras bija saņēmušas 3 devas, un > 60 % sievietēm, kuras bija saņēmušas 3 devas.

Juvenilās recidivējošās respiratorās papilomatozes (JRRP) profilakse, vakcinējot meitenes un sievietes reproduktīvā vecumā

JRRP izraisa augšējo elpceļu infekcija, galvenokārt HPV 6. un 11. tips, kas iegūta vertikālas pārnese ceļā (no mātes uz bērnu) dzemdību laikā. Novērojuma pētījumu dati ASV un Austrālijā rāda, ka Gardasil pieejamība kopš 2006. gada ir mazinājusi JRRP sastopamību iedzīvotāju līmenī.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vakcīnām farmakokinētikas pētījumi netiek prasīti.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes un lokālās panesamības pētījumi neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Gardasil pēc vienas vai vairākām intramuskulārām injekcijām inducēja specifiskas antivielu reakcijas pret HPV tiptiem 6, 11, 16 un 18 grūsnām žurkām. Antivielas pret visiem HPV tiptiem tika pārnestas uz pēcnācējiem grūtniecības laikā un, iespējams, laktācijas laikā. Netika novērota ar ārstēšanu saistīta ietekme uz attīstības pazīmēm, uzvedību, reproduktīvo uzvedību vai pēcnācēju auglību.

Ja žurku tēviņiem tika ievadīta Gardasil pilna cilvēku deva (120 µg kopējā proteīna), netika novērota ietekme uz reproduktīvo potenciālu, tai skaitā fertilitāti, spermas daudzumu un spermatozoīdu kustīgumu, un netika novērtas ar vakcīnu saistītas lieluma vai histomorfoloģiskas izmaiņas sēkliniekos, ne arī izmaiņas sēklinieku svarā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Histidīns
Polisorbāts 80
Boraks
Ūdens injekcijām

Par palīgvielām skatīt arī 2. apakšpunktu.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt ar citiem produktiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Gardasil suspensija injekcijām:

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Gardasil jāievada pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes pētījumu dati uzrāda, ka vakcīnas sastāvdaļas ir stabilas 96 stundas, uzglabājot 8°C – 40°C temperatūrā. Šī perioda beigās Gardasil jāievada vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgu temperatūras svārstību gadījumā.

Gardasil suspensija injekcijām pilnšlircē:

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Gardasil jāievada pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes pētījumu dati uzrāda, ka vakcīnas sastāvdaļas ir stabilas 96 stundas, uzglabājot 8°C – 40°C temperatūrā. Šī perioda beigās Gardasil jāievada vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgu temperatūras svārstību gadījumā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gardasil suspensija injekcijām:

0,5 ml suspensijas flakonā (stikla) ar aizbāzni (ar FluoroTec pārklāts vai ar teflonu pārklāts hlorobutīla elastomērs) un noņemamu plastmasas vāciņu, iepakojumā 1, 10 vai 20.

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē:

0,5 ml suspensijas pilnšļircē (stikla) ar virzuļa aizbāzni (ar silīcija dioksīda FluoroTec pārklāts bromobutīla elastomērs vai nepārklāts hlorobutīla elastomērs) un uzgaļa vāciņu (bromobutīla), bez adatas, ar vienu vai divām adatām - iepakojumā 1, 10 vai 20.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Gardasil suspensija injekcijām:

- Gardasil var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm pirms saskalošanas.
- Pirms lietošanas labi jāsakrata, lai iegūtu suspensiju. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet suspensiju attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas maiņu. Ja vakcīna satur daļiņas vai izrādās, ka mainījusi krāsu, tā jāizmet.
- No vienas devas flakona izvelk 0,5 ml vakcīnas devu, lietojot sterilu adatu un šļirci.
- Vakcīna jāievada nekavējoties, intramuskulāras (i.m.) injekcijas veidā, ieteicams augšdelma deltoīdajā apvidū vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto, kā piegādāta. Jālieto pilna vakcīnas rekomendētā deva.

Neizlietotā vakcīna vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē:

- Gardasil var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm pirms saskalošanas.
- Pirms lietošanas pilnšļirce labi jāsakrata, lai iegūtu suspensiju. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet suspensiju attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas maiņu. Ja vakcīna satur daļiņas vai izrādās, ka mainījusi krāsu, tā jāizmet.
- Iepakojumā atrodas 2 dažāda garuma adatas, izvēlieties piemērotāko adatu, kas, atkarībā no pacienta ķermeņa uzbūves, nodrošina i. m. injekcijas ievadīšanu.
- Pievienojiet adatu, griežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata cieši piestiprinās šļircei. Ievadiet visu devu atbilstoši standarta protokolam.
- Vakcīna jāievada nekavējoties, intramuskulāras (i.m.) injekcijas veidā, ieteicams augšdelma deltoīdajā apvidū vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto, kā piegādāta. Jālieto pilna vakcīnas rekomendētā deva.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Gardasil suspensija injekcijām:

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

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē:

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 20. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 27. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāju nosaukums un adrese

Merck Sharp & Dohme LLC
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania 19486
ASV

Merck Sharp & Dohme LLC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
ASV

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

- **Oficiālā sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS
Gardasil suspensija injekcijām – flakoni ar reizes devu, iepakojumā 1, 10, 20**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gardasil suspensija injekcijām
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

HPV 6. tipa L1 proteīnu	20 µg
HPV 11. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 16. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 18. tipa L1 proteīnu	20 µg

adsorbētu uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, boraks, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām.
1 flakons ar reizes devu, 0,5 ml.
10 flakoni ar reizes devu, katrs pa 0,5 ml.
20 flakoni ar reizes devu, katrs 0,5 ml.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).
Pirms lietošanas labi sakratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/357/001 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/357/002 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/357/018 – iepakojumā pa 20

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
TEKSTS UZ FLAKONA MARĶĒJUMA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gardasil suspensija injekcijām
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva, 0,5 ml

6. CITA

MSD

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS
Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē bez adatas, iepakojumā 1, 10, 20**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

HPV 6. tipa L1 proteīnu	20 µg
HPV 11. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 16. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 18. tipa L1 proteīnu	20 µg

adsorbētu uz amorfā alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, boraks, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

1 deva, 0,5 ml pilnšļircē bez adatas.

10 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē bez adatas.

20 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē bez adatas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).

Pirms lietošanas labi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/357/003 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/357/004 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/357/019 – iepakojumā pa 20

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS**

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē ar 1 adatu, iepakojumā 1, 10, 20

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

HPV 6. tipa L1 proteīnu	20 µg
HPV 11. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 16. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 18. tipa L1 proteīnu	20 µg

adsorbētu uz amorfā alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, boraks, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

1 deva, 0,5 ml pilnšļircē ar 1 adatu.

10 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē, katra ar 1 adatu.

20 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē, katra ar 1 adatu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).

Pirms lietošanas labi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/357/005 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/357/006 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/357/020 – iepakojumā pa 20

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS
Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē ar 2 adatām, iepakojumā 1, 10, 20**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 deva (0,5 ml) satur:

HPV 6. tipa L1 proteīnu	20 µg
HPV 11. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 16. tipa L1 proteīnu	40 µg
HPV 18. tipa L1 proteīnu	20 µg

adsorbētu uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, boraks, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

1 deva, 0,5 ml pilnšļircē ar 2 adatām.

10 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē ar 2 adatām.

20 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē ar 2 adatām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).

Pirms lietošanas labi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/06/357/007 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/357/008 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/357/021 – iepakojumā pa 20

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
Teksts uz pilnšīrces marķējuma

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Gardasil suspensija injekcijām
i.m.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 deva, 0,5 ml

6. CITA

MSD

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
(FLAKONS)**

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Gardasil suspensija injekcijām

Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

Pirms Jūs vai Jūsu bērns tiek vakcinēts, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Gardasil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lieto Gardasil
3. Kā lietot Gardasil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gardasil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gardasil un kādam nolūkam to lieto

Gardasil ir vakcīna. Vakcinācija ar Gardasil ir paredzēta, lai pasargātu no slimībām un infekcijām, ko izraisa cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi 6, 11, 16 un 18.

Šīs slimības ir sieviešu dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi; anālās atveres pirmsvēža bojājumi un dzimumorgānu kondilomas vīriešiem un sievietēm; dzemdes kakla un anālās atveres vēzis. HPV tipi 16 un 18 ir atbildīgi par aptuveni 70 % dzemdes kakla vēža, 75-80 % anālās atveres vēža gadījumiem; 70 % ar HPV saistītu vulvas un maksts pirmsvēža bojājumiem; 80 % ar HPV saistītiem anālās atveres pirmsvēža bojājumiem. HPV tipi 6 un 11 ir atbildīgi par aptuveni 90 % dzimumorgānu kondilomu gadījumu.

Gardasil ir paredzēts, lai aizsargātu no šīm slimībām. Vakcīnu neizmanto, lai ārstētu HPV izraisītas slimības. Gardasil neiedarbojas uz personām, kurām jau ir pastāvīga infekcija vai slimība, kas saistīta ar jebkuru no vakcīnas sastāvā esošiem HPV tiem. Tomēr, personas, kuras ir jau inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnā esošiem HPV tiem, Gardasil joprojām var pasargāt pret slimību, kas saistīta ar citiem vakcīnas HPV tiem.

Gardasil nevar izraisīt slimības, tas aizsargā no tām.

Gardasil veido tiem specifiskas antivielas un klīniskie pētījumi liecināja, ka tas pasargā no HPV 6., 11., 16., un 18. tipu izraisītām slimībām sievietes no 16 līdz 45 gadu vecumam un vīriešus no 16 līdz 45 gadu vecumam. Vakcīna veido arī tipam specifiskas antivielas 9-15 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Gardasil jālieto saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lieto Gardasil

Nelietojiet Gardasil, ja:

- Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (ar paaugstinātu jutību) pret aktīvām vielām vai kādu citu Gardasil sastāvdaļu (norādītas kā “citas sastāvdaļas” – skatīt 6. punktu).
- Jums vai Jūsu bērnam attīstījusies alerģiska reakcija pēc Gardasil devas saņemšanas.
- Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda slimība ar augstu temperatūru. Neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) pati par sevi nav iemesls, lai atliktu vakcināciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gardasil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja personai, kura jāvakcinē:

- ir asiņošanas traucējumi (slimība, kad asiņošana ir spēcīgāka nekā normāli), piemēram, hemofilija
- ir novājināta imūnsistēma, piemēram, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai zāļu, kas ietekmē imūnsistēmu, dēļ.

Pēc injekcijas (galvenokārt pusaudžiem) var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs iepriekš injekcijas laikā esat zaudējis samaņu.

Tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā, Gardasil pilnībā 100 % nevar aizsargāt visus, kuri saņēmuši vakcīnu.

Gardasil neaizsargā no jebkura cilvēka papilomas vīrusa tipa. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Gardasil neaizsargā no citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomas vīruss.

Vakcīna neaizvieto rutīnas dzemdes kakla skrīningu. Jums jāseko sava ārsta norādījumiem par uztriepes/Pap testiem no dzemdes kakla un profilaktiskiem un aizsargājošiem pasākumiem.

Kāda cita svarīga informācija man jāzina par Gardasil

Tika veikti ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu aizsardzības ilgumu. Revakcinācijas nepieciešamība nav pierādīta.

Citas zāles vai vakcīnas un Gardasil

Gardasil var ievadīt vienas vizītes laikā kopā ar B hepatīta vakcīnu vai ar kombinēto, revakcinācijai paredzēto vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomielīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcīnas) dažādās injekcijas vietās (citās Jūsu ķermeņa daļās, piemēram, otrā rokā vai kājā).

Gardasil var nebūt optimālas iedarbības, ja:

- to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu

Klīniskos pētījumos aizsardzību ar Gardasil nemazina perorālie vai citi kontraceptīvie līdzekļi (piemēram, tabletes).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā esat lietojuši, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Gardasil drīkst ordinēt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai plāno bērna barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Gardasil satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Gardasil

Gardasil ārsts ordinē injekcijas veidā. Gardasil ir paredzēts pusaudžiem un pieaugušajiem no 9 gadu vecuma.

Ja Jūs esat vecumā no 9 līdz 13 gadiem ieskaitot

Gardasil var ievadīt saskaņā ar 2 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta ātrāk kā 6 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva.

Alternatīvi, Gardasil var ievadīt saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, vaicājiet savam ārstam, lai iegūtu vairāk informācijas.

Ja Jūs esat vecumā no 14 gadiem

Gardasil jālieto saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu, lai iegūtu vairāk informācijas.

Personām, kuras pirmo devu saņem ar Gardasil, vakcinācijas kursu ieteicams pabeigt ar Gardasil.

Gardasil tiks ievadīts injekcijas veidā caur ādu muskulī (labāk augšdelma vai augšstilba muskulī).

Vakcīnu nedrīkst maisīt tajā pašā pilnšļircē ar jebkuru citu vakcīnu vai šķīdumu.

Ja esat aizmirsis lietot Gardasil

Ja esat aizmirsis shēmā paredzēto injekciju, Jūsu ārsts izlems, kad ordinēt aizmirsto devu.

Ir svarīgi sekot ārsta vai medicīnas māšas instrukcijām attiecībā uz atkārtotām vizītēm, lai kontrolētu devas. Ja esat aizmirsis vai nevarat apmeklēt savu ārstu shēmā paredzētajā laikā, konsultējieties ar ārstu. Ja Gardasil ievadīts kā pirmā deva, tad lai pabeigtu vakcinācijas kursu, nākamajām devām arī jālieto Gardasil, nevis cita HPV vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Gardasil lietošanas var novērot sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, tās var būt: sāpes, pietūkums un apsārtums. Novērotas arī galvassāpes.

Bieži (var rasties vairāk kā 1 no 100 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, tās var būt: zilumi, nieze, sāpes ekstremitātēs. Ziņots arī par drudzi un sliktu dūšu.

Reti (var rasties mazāk kā 1 no 1 000 pacientu): nātrene.

Ļoti reti (var rasties mazāk kā 1 no 10 000 pacientu) ziņots par apgrūtinātu elpošanu (bronhospazmu).

Kad Gardasil lietoja kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai tās pašas vizītes laikā, novēroja vairāk galvassāpes un pietūkumu injekcijas vietā.

Blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas periodā, ir:

Ziņots par ģīboni, ko dažkārt pavada trīce un stīvums. Tā kā retākos gadījumos novēro ģīboni, 15 minūtes pēc HPV vakcīnas ievadīšanas pacients jānovēro.

Ir ziņots par alerģiskām reakcijām, kas var izpausties kā apgrūtināta elpošana, sēkšana (bronhu spazmas) un izsitumi. Dažas no šīm reakcijām bija smagas.

Līdzīgi kā citām vakcīnām, vispārējā lietošanas laikā ziņots par sekojošām blakusparādībām: palielināti limfmezgli (kakla, paduses vai cirkšņa apvidū), muskuļu vājums, neparastas sajūtas, durstīšana rokās, kājās un ķermeņa augšdaļā vai apmulsums (Gijēna-Barē sindroms, akūts diseminēts encefalomielīts), reibonis, vemšana, sāpes locītavās, smeldzoši muskuļi, neparasts nogurums vai nespēks, drebuļi, slikta vispārējā pašsajūta, vieglāk kā parasti rodas asiņošana vai veidojas asinsizplūdumi, un ādas infekcija injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gardasil

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un uz ārējā iepakojuma (pēc "EXP"). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gardasil satur

Aktīvās vielas ir: augsti attīrīts, neinfekciозs proteīns no katra cilvēka papilomas vīrusa tipa (6, 11, 16 un 18).

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 6. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	20 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 11. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	40 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	40 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	20 mikrogramu

¹Cilvēka papilomas vīruss (*Human Papillomavirus* = HPV)

²L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

³adsorbēts uz amorfas alumīnija hidroksifosfāta sulfāta palīgvielas (0,225 miligrami Al).

Šajā vakcīnā iekļautais amorfais alumīnija hidroksifosfāta sulfāts ir palīgviela. Palīgvielas ir vielas, ko iekļauj noteiktās vakcīnās, lai paātrinātu, uzlabotu un/vai pagarinātu vakcīnas aizsargājošo iedarbību.

Citas vakcīnas suspensijas sastāvdaļas ir:

Nātrija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, boraks un ūdens injekcijām.

Gardasil ārējais izskats un iepakojums

1 Gardasil suspensijas injekcijām deva satur 0,5 ml.

Pirms sajaukšanas Gardasil var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.

Gardasil iepakojumā ir 1, 10 vai 20 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

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 A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Vakcīna jālieto tāda, kāda piegādāta; nav nepieciešama atšķaidīšana vai šķīduma sagatavošana. Jālieto pilna rekomendētā deva. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pirms lietošanas labi samaisiet. Pilnīga samaisīšana tieši pirms ievadīšanas ir nepieciešama, lai saglabātu vakcīnas suspensiju.

Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņām un krāsas maiņu. Produkts jāizmet, ja tajā ir daļiņas vai tas ir mainījies krāsu.

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA
(PILNŠĻIRCE)**

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Gardasil suspensija injekcijām pilnšļircē

Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

Pirms Jūs vai Jūsu bērns tiek vakcinēts, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Gardasil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lieto Gardasil
3. Kā lietot Gardasil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gardasil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gardasil un kādam nolūkam to lieto

Gardasil ir vakcīna. Vakcinācija ar Gardasil ir paredzēta, lai pasargātu no slimībām un infekcijām, ko izraisa cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi 6, 11, 16 un 18.

Šīs slimības ir sieviešu dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi; anālās atveres pirmsvēža bojājumi un dzimumorgānu kondilomas vīriešiem un sievietēm; dzemdes kakla un anālās atveres vēzis. HPV tipi 16 un 18 ir atbildīgi par aptuveni 70 % dzemdes kakla vēža, 75-80 % anālās atveres vēža gadījumiem; 70 % ar HPV saistītu vulvas un maksts pirmsvēža bojājumiem; 80 % ar HPV saistītiem anālās atveres pirmsvēža bojājumiem. HPV tipi 6 un 11 ir atbildīgi par aptuveni 90 % dzimumorgānu kondilomu gadījumu.

Gardasil ir paredzēts, lai aizsargātu no šīm slimībām. Vakcīnu neizmanto, lai ārstētu HPV izraisītas slimības. Gardasil neiedarbojas uz personām, kurām jau ir pastāvīga infekcija vai slimība, kas saistīta ar jebkuru no vakcīnas sastāvā esošiem HPV tiem. Tomēr, personas, kuras ir jau inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnā esošiem HPV tiem, Gardasil joprojām var pasargāt pret slimību, kas saistīta ar citiem vakcīnas HPV tiem.

Gardasil nevar izraisīt slimības, tas aizsargā no tām.

Gardasil veido tiem specifiskas antivielas un klīniskie pētījumi liecināja, ka tas pasargā no HPV 6., 11., 16., un 18. tipu izraisītām slimībām sievietes no 16 līdz 45 gadu vecumam un vīriešus no 16 līdz 26 gadu vecumam. Vakcīna veido arī tipam specifiskas antivielas 9-15 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Gardasil jālieto saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns lieto Gardasil

Nelietojiet Gardasil, ja:

- Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (ar paaugstinātu jutību) pret aktīvām vielām vai kādu citu Gardasil sastāvdaļu (norādītas kā “citas sastāvdaļas” – skatīt 6. punktu).
- Jums vai Jūsu bērnam attīstījusies alerģiska reakcija pēc Gardasil devas saņemšanas.
- Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda slimība ar augstu temperatūru. Neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) pati par sevi nav iemesls, lai atliktu vakcināciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gardasil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja personai, kura jāvakcinē:

- ir asiņošanas traucējumi (slimība, kad asiņošana ir spēcīgāka nekā normāli), piemēram, hemofilija
- ir novājināta imūnsistēma, piemēram, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai zāļu, kas ietekmē imūnsistēmu, dēļ.

Pēc injekcijas (galvenokārt pusaudžiem) var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs iepriekš injekcijas laikā esat zaudējis samaņu.

Tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā, Gardasil pilnībā 100 % nevar aizsargāt visus, kuri saņēmuši vakcīnu.

Gardasil neaizsargā no jebkura cilvēka papilomas vīrusa tipa. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Gardasil neaizsargā no citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomavīruss.

Vakcīna neaizvieto rutīnas dzemdes kakla skrīningu. Jums jāseko sava ārsta norādījumiem par uztriepes/Pap testiem no dzemdes kakla un profilaktiskiem un aizsargājošiem pasākumiem.

Kāda cita svarīga informācija man jāzina par Gardasil

Tika veikti ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu aizsardzības ilgumu. Revakcinācijas nepieciešamība nav pierādīta.

Citas zāles vai vakcīnas un Gardasil

Gardasil var ievadīt vienas vizītes laikā kopā ar B hepatīta vakcīnu vai ar kombinēto, revakcinācijai paredzēto vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomiēlīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcīnas) dažādās injekcijas vietās (citās Jūsu ķermeņa daļās, piemēram, otrā rokā vai kājā).

Gardasil var nebūt optimālas iedarbības, ja:

- to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu

Klīniskos pētījumos aizsardzību ar Gardasil nemazina perorālie un citi kontraceptīvie līdzekļi (piemēram, tabletes).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā esat lietojuši, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Gardasil drīkst ordinēt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai plāno bērna barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Gardasil satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Gardasil

Gardasil ārsts ordinē injekcijas veidā. Gardasil ir paredzēts pusaudžiem un pieaugušajiem no 9 gadu vecuma.

Ja Jūs esat vecumā no 9 līdz 13 gadiem ieskaitot

Gardasil var ievadīt saskaņā ar 2 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Ja otrā vakcīnas deva tiek ievadīta ātrāk kā 6 mēnešus pēc pirmās devas, vienmēr ir jāievada trešā deva.

Alternatīvi, Gardasil var ievadīt saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, vaicājiet savam ārstam, lai iegūtu vairāk informācijas.

Ja Jūs esat vecumā no 14 gadiem

Gardasil jālieto saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu, lai iegūtu vairāk informācijas.

Personām, kuras pirmo devu saņem ar Gardasil, vakcinācijas kursu ieteicams pabeigt ar Gardasil.

Gardasil tiks ievadīts injekcijas veidā caur ādu muskulī (labāk augšdelma vai augšstilba muskulī).

Vakcīnu nedrīkst maisīt tajā pašā pilnšļircē ar jebkuru citu vakcīnu vai šķīdumu.

Ja esat aizmirsis lietot Gardasil

Ja esat aizmirsis shēmā paredzēto injekciju, Jūsu ārsts izlems, kad ordinēt aizmirsto devu.

Ir svarīgi sekot ārsta vai medicīnas māsas instrukcijām attiecībā uz atkārtotām vizītēm, lai kontrolētu devas. Ja esat aizmirsis vai nevarat apmeklēt savu ārstu shēmā paredzētajā laikā, konsultējieties ar ārstu. Ja Gardasil ievadīts kā pirmā deva, tad lai pabeigtu vakcinācijas kursu, nākamajām devām arī jālieto Gardasil, nevis cita HPV vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas, šī vakcīna var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Gardasil lietošanas var novērot sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk kā 1 no 10 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, tās var būt: sāpes, pietūkums un apsārtums. Novērotas arī galvassāpes.

Bieži (var rasties vairāk kā 1 no 100 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, tās var būt: zilumi, nieze, sāpes ekstremitātēs. Ziņots arī par drudzi un sliktu dūšu.

Reti (var rasties mazāk kā 1 no 1 000 pacientu): nātrene.

Ļoti reti (var rasties mazāk kā 1 no 10 000 pacientu) ziņots par apgrūtinātu elpošanu (bronhospazmu).

Kad Gardasil lietoja kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai tās pašas vizītes laikā, novēroja vairāk galvassāpes un pietūkumu injekcijas vietā.

Blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas periodā, ir:

Ziņots par ģīboni, ko dažkārt pavada trīce un stīvums. Tā kā retākos gadījumos novēro ģīboni, 15 minūtes pēc HPV vakcīnas ievadīšanas pacients jānovēro.

Ir ziņots par alerģiskām reakcijām, kas var izpausties kā apgrūtināta elpošana, sēkšana (bronhospazma) un izsitumi. Dažas no šīm reakcijām bija smagas.

Līdzīgi kā citām vakcīnām, vispārējā lietošanas laikā ziņots par sekojošām blakusparādībām: palielināti limfmezgli (kakla, paduses vai cirkšņa apvidū), muskuļu vājums, neparastas sajūtas, durstīšana rokās, kājās un ķermeņa augšdaļā vai apmulsums (Gijēna-Barē sindroms, akūts diseminēts encefalomielīts), reibonis, vemšana, sāpes locītavās, smeldzoši muskuļi, neparasts nogurums vai nespēks, drebuļi, vispārēja slikta pašsajūta un vieglāk kā parasti rodas asiņošana vai veidojas asinsizplūdumi, un ādas infekcija injekcijas vietā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gardasil

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces un uz ārējā iepakojuma (pēc „EXP”). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gardasil satur

Aktīvās vielas ir: augsti attīrīts neinfekciozs proteīns no katra cilvēka papilomas vīrusa tipa (6, 11, 16 un 18).

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 6. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	20 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 11. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	40 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 16. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	40 mikrogramu
Cilvēka papilomas vīrusa ¹ 18. tipa L1 proteīnu ^{2,3}	20 mikrogramu

¹Cilvēka papilomas vīruss (*Human Papillomavirus* = HPV)

²L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

³adsorbēts uz amorfas alumīnija hidroksifosfāta sulfāta palīgvielas (0,225 miligrami Al).

Šajā vakcīnā iekļautais amorfais alumīnija hidroksifosfāta sulfāts ir palīgviela. Palīgvielas ir vielas, ko iekļauj noteiktās vakcīnās, lai paātrinātu, uzlabotu un/vai pagarinātu vakcīnas aizsargājošo iedarbību.

Citas vakcīnas suspensijas sastāvdaļas ir:

Nātrija hlorīds, histidīns, polisorbāts 80, boraks un ūdens injekcijām.

Gardasil ārējais izskats un iepakojums

1 Gardasil suspensijas injekcijām deva satur 0,5 ml.

Pirms sajaukšanas Gardasil var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.

Gardasil iepakojumā ir 1, 10 vai 20 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

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

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 A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

- Gardasil ir pieejams pilnšļircē, kas sagatavota intramuskulāras (i. m.) injekcijas ievadīšanai, vislabāk augšdelma deltoīdajā apvidū.
- Ja iepakojumā atrodas 2 dažāda garuma adatas, izvēlieties piemērotāko adatu, kas, atkarībā no pacienta ķermeņa uzbūves, nodrošina i. m. injekcijas ievadīšanu.
- Parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas maiņu. Ja produkts satur daļiņas vai izrādās, ka mainījies krāsu, tas jāizmet. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pirms lietošanas labi sakratīt. Pievienot adatu, griežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata cieši piestiprinās šļircei. Ievadīt visu devu atbilstoši standarta protokolam.