

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil injektioneste, suspensio.

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa.

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

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

³ Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,225 milligrammaa alumiinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Gardasil injektioneste, suspensio.

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gardasil on rokote, joka on tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien ehkäisemään:

- premaligneja sukupuolielinten (kohdunkaulan, ulkosynnyttimien ja emättimen) ja peräaukon leesioita, kohdunkaulan syöpää ja peräaukon syöpää, joilla on todettu syy-yhteys tiettyihin onkogeeneihin ihmisen papilloomavirustyyppisiin (HPV-tyyppeihin)
- kondyloomia (visvasyyliä, condyloma acuminatum), joilla on todettu syy-yhteys tiettyihin HPV-tyyppeihin.

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

Gardasil-rokotetta tulee käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

9–13-vuotiaat henkilöt

Gardasil voidaan antaa kahden annoksen rokotesarjana (0,5 ml 0 ja 6 kuukauden kohdalla) (katso kohta 5.1).

Jos toinen rokoteannos annetaan aikaisemmin kuin 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, on aina annettava kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Gardasil voidaan antaa kolmen annoksen rokotesarjana (0,5 ml 0, 2 ja 6 kuukauden kohdalla). Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta annetaan yhden vuoden sisällä.

Vähintään 14-vuotiaat henkilöt

Gardasil annetaan kolmen annoksen rokotesarjana (0,5 ml 0, 2 ja 6 kuukauden kohdalla).

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

Gardasil-rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia suosituksia.

Pediatriset potilaat

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

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

Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu.

Antotapa

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

Gardasil-rokotetta ei saa pistää suoneen. Ihonalaista tai ihonsisäistä annostelua ei ole tutkittu. Näitä antotapoja ei suositella (ks. kohta 6.6.).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Henkilöille, joilla on ilmennyt yliherkkyyteen viittaavia oireita Gardasil-annoksen saamisen jälkeen, ei saa enää antaa Gardasil-rokotetta.

Gardasil-rokotteen antamista on siirrettävä, jos henkilöllä on akuutti korkeakuumeinen sairaus. Lievä infektio, kuten lievä ylähengitystieinfektio tai lievä kuume, ei kuitenkaan ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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

Kuten kaikkien injektoitavien rokotteiden kohdalla, on huolehdittava siitä, että saatavilla on nopeasti asianmukaista lääketieteellistä hoitoa siltä varalta, että rokotteen saaneella ilmenee harvinainen anafylaktinen reaktio.

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

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

Gardasil suojaa ainoastaan HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamilta sairauksilta ja rajoitetusti sellaisilta sairauksilta, jotka ovat näille läheistä sukua olevien tiettyjen HPV-tyyppien aiheuttamia (ks. kohta 5.1). Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Gardasil on tarkoitettu ainoastaan ennaltaehkäisevään käyttöön. Se ei tehoa aktiivisiin HPV-infektioihin eikä jo kliinisesti todettuihin sairauksiin. Gardasil-rokotteella ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei ole tarkoitettu kohdunkaulan syövän eikä kohdunkaulan, ulkosynnyttimien tai emättimen vahva-asteisten dysplastisten leesioden tai sukupuolielinten kondyloomien hoitoon. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu muiden todettujen ihmisen papilloomavirusten aiheuttamien leesioden etenemisen ehkäisemiseen.

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

Kun Gardasil-rokotetta käytetään aikuisille naisille, on otettava huomioon HPV-tyyppien esiintyvyyden vaihtelu eri maantieteellisillä alueilla.

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

Rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta on tutkittu 7–12-vuotiailla henkilöillä, joilla tiedetään olevan HIV-tartunta (ks. kohta 5.1). Henkilöt, joiden immuunivaste on heikentynyt, eivät välttämättä saa vastetta rokotteeseen. Immuunivasteen heikentyminen voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geenivirheestä tai muusta syystä.

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

Pitkän aikavälin seurantatutkimukset rokotuksen antaman suojan keston määrittämiseksi on tehty (ks. kohta 5.1).

Gardasil-rokotteen vaihtamisesta muihin, eri HPV-tyyppejä kattaviin HPV-rokotteisiin ei ole saatavilla turvallisuutta, immunogeenisuutta tai tehoa koskevia tietoja. Siksi on tärkeää, että potilaalle määrätään samaa rokotetta koko rokotussarjan ajan.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai verivalmisteita kuuden kuukauden aikana ennen ensimmäisen rokoteannoksen saamista.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasil-rokotteen antamisella samanaikaisesti (mutta pistoksena annettavilla rokotteilla eri pistoskohtaan) hepatiitti B -rokotteeseen (rekombinantti) kanssa ei ollut vaikutusta immuunivasteeseen HPV-tyypeille. Samanaikaisella antamisella ei ollut vaikutusta serosuojalukuihin (niiden henkilöiden osuuteen, jotka saavuttivat serosuojatason, jolla hepatiitti B -vasta-aineiden pitoisuus oli ≥ 10 mIU/ml) (96,5 %, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti, ja 97,5 %, kun annettiin vain hepatiitti B -rokote). Hepatiitti B -vasta-aineiden geometriset keskiarvotitterit (GMT) olivat pienempiä, kun rokotteet annettiin samanaikaisesti, mutta tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Gardasil voidaan antaa samanaikaisesti yhdistetyn tehosterokotteen kanssa, joka sisältää kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristus- (T) komponentit sekä hinkuyskä-[soluton komponentti] (ap) ja/tai polio-[inaktivoitu] (IPV) komponentin (dTAp-, dT-IPV- ja dTaP-IPV-rokotteet), ilman, että kummankaan rokotteiden minkään komponentin tuottama vasta-ainevaste merkittävästi muuttuu. Samanaikaisesti rokotteet saaneiden ryhmässä kuitenkin havaittiin taipumus HPV-vasta-aineiden pienempiin geometrisiin keskiarvotittereihin. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämä perustuu tuloksiin kliinisestä tutkimuksesta, jossa dTaP-IPV-yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Gardasil-annoksen kanssa (ks. kohta 4.8).

Gardasil-rokotteiden samanaikaista antamista muiden kuin yllämainittujen rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasil-rokotteiden saaneista 16–26-vuotiaista naisista 57,5 % ja 24–45-vuotiaista naisista 31,2 % käytti hormonaalisia ehkäisyvalmisteita rokotusjakson aikana. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasil-rokotteiden aikaansaamaan immuunivasteeseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Erityisiä tutkimuksia rokotteiden käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Kliinisen kehitysohjelman aikana 3 819 naisella (rokotteiden saaneita 1 894, lumevalmistetta saaneita 1 925) raportoitiin ainakin yksi raskaus. Synnynnäisten epämuodostumien tyypeissä tai niiden raskauksien osuudessa, joihin liittyi haittoja, ei ollut merkittäviä eroja Gardasil-rokotteiden tai lumevalmistetta saaneiden henkilöiden välillä. Nämä tiedot raskaana olevista naisista (yli 1 000 altistustapausta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Tiedot Gardasil-rokotteiden antamisesta raskauden aikana eivät osoittaneet turvallisuussignaaleja. Näiden tietojen ei kuitenkaan katsota riittävän siihen, että Gardasil-rokotteiden käyttöä raskauden aikana voitaisiin suositella. Rokotusta on siirrettävä raskauden päättymiseen asti.

Imetys

Kun imettäville äideille annettiin Gardasil-rokotetta tai lumevalmistetta kliinisten tutkimusten rokotusjakson aikana, äideillä ja rintaruokituilla lapsilla havaittujen haittavaikutusten määrät olivat vastaavanlaiset rokote- ja lumeryhmissä. Lisäksi rokotteiden immunogeenisyys oli imettäville äideillä vastaavanlainen kuin naisilla, jotka eivät imettäneet rokotteiden saamisen ajankohtana.

Näin ollen Gardasil-rokote voidaan antaa rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Rotilla ei havaittu vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa (kuusi lumekontrolloitua) tutkittaville annettiin Gardasil-rokote tai lumevalmistetta päivänä, jolloin he aloittivat tutkimuksessa, ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Pieni joukko tutkittavia (0,2 %) keskeytti tutkimukseen osallistumisen haittavaikutusten takia. Turvallisuutta arvioitiin joko koko tutkimuspopulaatiossa (kuusi tutkimusta) tai ennalta määritellyssä alaryhmässä (yksi tutkimus) käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil- tai lumevalmistepistoksen jälkeen. Rokoteraporttiseurannassa oli 10 088 tutkittavaa (6 995 naista, jotka olivat 9–45-vuotiaita, ja 3 093 miestä, jotka olivat 9–26-vuotiaita aloittaessaan tutkimuksessa), jotka saivat Gardasil-rokotetta, ja 7 995 tutkittavaa (5 692 naista ja 2 303 miestä), jotka saivat lumevalmistetta.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat pistoskohdassa todetut haittavaikutukset (77,1 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa tutkimuskäynnistä, jolla oli annettu rokote) ja päänsärky (16,6 %:lla rokotetuista). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Kliiniset tutkimukset

Taulukossa 1 on esitetty rokotukseen liittyneet haittavaikutukset, joita todettiin vähintään 1,0 %:lla Gardasil-rokotteen saaneista ja joita todettiin enemmän kuin lumevalmistetta saaneilla.

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

[hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)].

Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset

Taulukossa 1 on esitetty myös muita haittatapahtumia, joita on raportoitu spontaanisti Gardasil-rokotteen käytön yhteydessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen maailmanlaajuisesti. Koska nämä haittatapahtumat on ilmoitettu spontaanisti populaatiosta, jonka koosta ei ole varmuutta, niiden esiintymistiheyttä ei ole aina mahdollista arvioida luotettavasti eikä varmistaa syy-yhteyttä rokotealtistukseen. Tämän vuoksi näiden haittatapahtumien esiintymistiheydeksi on määritelty ”tuntematon”.

Taulukko 1: Gardasil-rokotteen antamisen jälkeen todetut haittatapahtumat kliinisissä tutkimuksissa ja seurannassa myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Tuntematon	Pistoskohdan selluliitti*
Veri ja imukudos	Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura*, lymfadenopatia*
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyyssreaktiot, kuten anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot*
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Tuntematon	Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti*, huimaus ¹ *, Guillain-Barrén oireyhtymä*, pyörtyminen, johon liittyy joskus toonis- kloonisia liikkeitä*

Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Oksentelu*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Kipu raajoissa
	Tuntematon	Nivelkipu*, lihaskipu*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Pistoskohdassa: punoitus, kipu, turvotus
	Yleinen	Kuume Pistoskohdassa: mustelmat, kutina
	Melko harvinainen	Injektiokohdan kyhmy
	Tuntematon	Astenia*, vilunväristykset*, väsymys*, huonovointisuus*

* Myyntiluvan myöntämisen jälkeen todetut haittatapahtumat (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

¹ Kliinisten tutkimusten aikana huimausta havaittiin yleisenä haittavaikutuksena naisilla. Miehillä huimausta ei havaittu rokotteen saaneilla enempää kuin lumevalmistetta saaneilla.

Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa havaittiin seuraavia tutkijalääkärin arvion mukaan rokotteeseen tai lumevalmisteseen liittyneitä haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys oli alle 1 %:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin harvinainen: bronkospasmi.

Iho ja ihonalainen kudos:

Harvinainen: nokkosihottuma.

Gardasil-ryhmässä raportoitiin yhdeksän nokkosihottumatapausta (0,06 %) ja adjuvanttia sisältävää lumevalmistetta saaneiden ryhmässä 20 tapausta (0,15 %).

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaation tutkittavista raportoitiin kaikki uudet sairaudet seuranta-ajalta. Gardasil-rokotteen saaneilla 15 706 tutkittavalla ja lumevalmistetta saaneilla 13 617 tutkittavalla raportoitiin 39 epäspesifistä niveltulehdus- tai nivelsairautapausta; Gardasil-ryhmässä 24 tapausta ja lumeryhmässä 15 tapausta.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 843 tervettä 11–17-vuotiaasta poikaa ja tyttöä, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta ja päänsärkyä ensimmäisen Gardasil-annoksen antamisen yhteydessä, kun samanaikaisesti annettiin yhdistetty kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton komponentti] hinkuyskä- ja [inaktivoitu] poliotestosterokote. Havaitut erot olivat < 10 % ja suurimmalla osalla tutkittavista ilmoitetut haittatapahtumat olivat voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Gardasil-rokotteen antamista suositeltua suurempina annoksina on raportoitu.

Yliannostuksen yhteydessä raportoitujen tapausten haittatapahtumaprofili oli yleisesti samanlainen kuin Gardasil-rokotteen suositeltujen kerta-annosten käytön yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virusrokote, ATC-koodi: J07BM01

Vaikutusmekanismi

Gardasil on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti nelivalentti rokote, joka on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 L1-pääkapsidiproteiinin viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). VLP:t eivät sisällä virus-DNA:ta eivätkä voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. HPV infektoi vain ihmisiä, mutta analogisilla papillomaviruksilla tehdyt eläinkokeet viittaavat siihen, että L1-VLP-rokotteiden teho välittyy humoraalisen immuunivasteen kehittymisen kautta.

HPV 16 ja HPV 18 aiheuttavat arviolta noin 70 % vaikeista kohdunkaulan syövistä ja 75–80 % peräaukon syövistä, 80 % *in situ* -adenokarsinoomista (AIS), 45–70 % vaikeista kohdunkaulan syövän esiasteista (CIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia), 25 % lievistä kohdunkaulan epiteelin neoplasioista (CIN 1), noin 70 % HPV:n aiheuttamista vaikeista ulkosynnyttimen syövän esiasteista (VIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia) ja emättimen syövän esiasteista (VaIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia) sekä 80 % HPV:n aiheuttamista vaikeista peräaukon syövän esiasteista (AIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia). HPV 6 ja HPV 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomista (visvasyylistä) ja 10 % lievistä kohdunkaulan epiteelin dysplasioista (CIN 1, intraepiteelinen neoplasia). CIN 3:n ja AIS:n tunnustetaan olevan invasiivisen kohdunkaulan syövän välittömiä esiasteita.

Termi ”prealigni sukupuolielinten leesio” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa kohdunkaulan syövän esiastetta (CIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia), vaikeaa ulkosynnyttimen syövän esiastetta (VIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia) ja vaikeaa emättimen syövän esiastetta (VaIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia).

Termi ”prealigni peräaukon leesio” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa peräaukon syövän esiastetta (AIN 2/3, intraepiteelinen neoplasia).

Käyttöaihe perustuu Gardasil-rokotteeseen osoitettuun tehoon 16–45-vuotiailla naisilla ja 16–26-vuotiailla miehillä sekä Gardasil-rokotteeseen osoitettuun immunogeenisuuteen 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Kliiniset tutkimukset

Teho 16–26-vuotiailla naisilla

Gardasil-rokotteen tehoa 16–26-vuotiailla naisilla arvioitiin neljässä lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 20 541 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää esiseulontaa.

Ensisijaisia tehoa koskevia päätetapahtumia olivat HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvät ulkosynnyttimien ja emättimen leesiot (kondyloomat, VIN, VaIN) ja CIN (kaikki asteet) sekä kohdunkaulan syövät (tutkimussuunnitelma 013, FUTURE I), HPV-tyyppeihin 16 tai 18 liittyvät CIN 2/3 ja AIS sekä kohdunkaulasyövät (tutkimussuunnitelma 015, FUTURE II), HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvät pitkittyneet infektiot ja sairaudet (tutkimussuunnitelma 007) ja HPV-tyyppiin 16 liittyvät pitkittyneet infektiot (tutkimussuunnitelma 005). Rokotteen HPV-tyyppeihin (HPV-tyypit 6, 11, 16 ja 18) liittyvää tehoa koskevat primaarianalyysit tehtiin PPE- (PPE, per protocol efficacy) populaatiosta (kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimuksessa aloittamisesta, ei merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä tartuntaa tutkittaville HPV-tyypeille ennen ensimmäisen annoksen saamista eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen saamisen jälkeen [kuukausi 7]).

Tehoa koskevat tulokset on esitetty tutkimussuunnitelmien yhdistetylle analyysille. Teho HPV-tyyppiin 16/18 liittyvän CIN 2/3:n tai AIS:n suhteen perustuu tutkimussuunnitelmista 005 (vain tyyppiin 16 liittyvät päätetapahtumat), 007, 013 ja 015 saatuihin tietoihin. Kaikkiin muihin

päätetapahtumiin liittyvä teho perustuu tutkimussuunnitelmiin 007, 013 ja 015. Näissä tutkimuksissa seuranta-ajan keston mediaani oli 4,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 005), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 007), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 013) ja 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 015). Yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa (005, 007, 013 ja 015) seuranta-ajan mediaani oli 3,6 vuotta. Yksittäisten tutkimusten tulokset tukevat yhdistetyn analyysin tuloksia. Gardasil oli tehokas rokotteen kunkin neljän HPV-tyyppin aiheuttamia HPV-infektioita vastaan. Tutkimuksen päätyttyä kahteen faasin III tutkimukseen (tutkimussuunnitelma 013 ja tutkimussuunnitelma 015) osallistuneiden tutkittavien seuranta jatkettiin enintään neljän vuoden ajan (mediaani 3,7 vuotta).

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin kohdunkaulan asteen 2/3 intraepiteliaalista neoplasiaa (CIN 2/3, keskivaikea tai vahva-asteinen dysplasia) ja *in situ* -adenokarsinoomaa (AIS) kohdunkaulan syövän sijaismerkkeinä.

Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 015) pitkän aikavälin jatkovaiheessa seurannassa oli mukana 2 536 naista, jotka olivat olleet 16–23-vuotiaita saatessaan perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen. PPE-populaatiossa ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyvä vahva-asteinen CIN) noin 14 vuoden aikana (seuranta-ajan mediaani 11,9 vuotta). Tässä tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti, että suoja säilyy noin 12 vuoden ajan.

Teho naisilla, joilla ei ollut tartuntaa tutkittaville rokotteen HPV-tyypeille

Tehon arviointi aloitettiin kuukauden 7 tutkimuskäynnin jälkeen. Kaiken kaikkiaan 73 % naisista ei ollut saanut tartuntaa (olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia) millekään neljästä HPV-tyypistä tutkimuksessa aloittamisen hetkellä.

Taulukossa 2 on esitetty tehoa koskevat tulokset oleellisista päätetapahtumista, jotka analysoitiin kahden vuoden kohdalla tutkimuksessa aloittamisen jälkeen ja tutkimuksen päätyttyä (seuranta-ajan mediaani 3,6 vuotta) tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa (PPE).

Täydentävässä analyysissä arvioitiin Gardasil-rokotteen tehoa HPV-tyyppiin 16/18 liittyvää CIN 3:a ja AIS:ää vastaan.

Taulukko 2: Analyysi, jossa arvioitiin Gardasil-rokotteen tehoa vahva-asteisia kohdunkaulan leesioita vastaan PPE-populaatiossa

	Gardasil	Lumevalmis te	Teho, %, 2 vuode n kohdalla (95 % CI)	Gardasil	Lumevalmis te	Teho** *, %, tutkimu ksen päätytty ä (95 % CI)
	Tapausten määrä Tutkittavien määrä*	Tapausten määrä Tutkittavien määrä*		Tapausten määrä Tutkittavien määrä*	Tapausten määrä Tutkittavien määrä*	
HPV 16/18: aan liittyvä CIN 2/3 tai AIS	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18: aan liittyvä CIN 3	0 8 487	29 8 460	100 (86,5, 100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18: aan liittyvä AIS	0 8 487	6 8 460	100 (14,8, 100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6, 100,0)

*Niiden tutkittavien määrä, jotka olivat olleet ainakin yhdellä seurantakäynnillä kuukauden 7 jälkeen

** Virologisen näytön perusteella ensimmäisellä CIN 3 -tapauksella, joka todettiin pitkittynyttä HPV 52 -infektiota sairastavalla potilaalla, oli todennäköisesti syy-yhteys HPV 52:een. 11 näytteestä vain

yhdestä löytyi HPV 16 (32,5 kuukauden kohdalla), eikä sitä havaittu sähkösilvikkahoitomenetelmällä (Loop Electro-Excision Procedure, LEEP) otetussa kudoksessa. Toisessa CIN 3 -tapauksessa, joka havaittiin HPV 51 -infektiota sairastavalla potilaalla päivänä 1 (kahdessa näytteessä yhdeksästä), HPV 16 havaittiin kuukauden 51 kohdalla biopsiassa (yhdessä näytteessä yhdeksästä) ja HPV 56 havaittiin kolmessa näytteessä yhdeksästä kuukauden 52 kohdalla sähkösilvikkahoidon aikana otetussa kudoksessa.

***Potilaiden seuranta jatkui jopa 4 vuoden ajan (mediaani 3,6 vuotta).

Huomattava: Piste-estimaatit ja luottamusvälit on vakioitu tutkittavien seuranta-ajan suhteen.

Tutkimuksen päätyttyä ja yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa:

- Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyviä CIN 1-muutoksia vastaan oli 95,9 % (95 % CI: 91,4, 98,4)
- Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyviä CIN (1, 2 tai 3) tai AIS-muutoksia vastaan oli 96,0 % (95 % CI: 92,3, 98,2)
- Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyviä VIN 2/3-muutoksia vastaan oli 100 % (95 % CI: 67,2, 100) ja VaIN 2/3-muutoksia vastaan 100 % (95 % CI: 55,4, 100)
- Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyviä visvasyyliä vastaan oli 99,0 % (95 % CI: 96,2, 99,9).

Tutkimussuunnitelmassa 012 Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppiin 16 liittyviä infektioita vastaan, jotka olivat 6 kuukauden määritelmän mukaisesti pitkittyneitä [näytteet positiivisia kahdella tai useammalla peräkkäisillä vähintään 6 kuukauden välein (± 1 kuukausi) tehdyillä käynneillä], oli 98,7 % (95 % CI: 95,1, 99,8) ja HPV-tyypin 18 kohdalla 100,0 % (95 % CI: 93,2, 100,0), enintään neljän vuoden pituisen seurannan jälkeen (keskiarvo 3,6 vuotta). Teho HPV-tyyppiin 16 liittyviä infektioita vastaan, jotka olivat 12 kuukauden määritelmän mukaisesti pitkittyneitä, oli 100,0 % (95 % CI: 93,9, 100,0) ja HPV-tyypin 18 kohdalla 100,0 % (95 % CI: 79,9, 100,0).

Teho naisilla, joilla oli todettu HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttama infektio tai -tauti päivänä 1

Näyttöä ei saatu rokotteen antamasta suojasta tautia vastaan, jonka oli aiheuttanut rokotteen HPV-tyyppi, jonka suhteen nainen oli PCR-positiivinen päivänä 1. Naiset, joilla oli ollut rokotteen sisältämän yhden tai useamman HPV-tyypin aiheuttama infektio jo ennen rokotusta, saivat suojan rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamaa kliinistä tautia vastaan.

Teho naisilla riippumatta siitä, onko heillä ollut aiemmin HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttama infektio tai tauti

Modifioituun ITT-populaatioon (intention-to-treat, MITT) otettiin mukaan lähtötilanteen (päivän 1) HPV-statuksesta riippumatta naiset, jotka olivat saaneet vähintään yhden rokoteannoksen, ja tapausten laskenta aloitettiin 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen rokoteannoksen antamisesta. Tämä populaatio muistuttaa läheisesti tavanomaista naisväestöä HPV-infektioiden tai -sairauksien esiintyvyyden suhteen tutkimuksessa aloittamisen hetkellä. Tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

Taulukko 3: Gardasil-rokotteen teho vahva-asteisia kohdunkaulan leesioita vastaan modifioidussa

ITT-populaatiossa, johon oli otettu mukaan naiset lähtötilanteen HPV- statuksesta riippumatta

	Gardasil	Lumevalmist e	Teho** , %, 2 vuod en kohdalla a (95 % CI)	Gardasil	Lumevalmist e	Teho** , %, tutkim uksen päätytt yä (95 % CI)
	Tapausten määrä Tutkittavien määrä*	Tapausten määrä Tutkittavien määrä*		Tapausten määrä Tutkittavien määrä*	Tapausten määrä Tutkittavien määrä*	
HPV 16:ee n tai HPV 18:aa n liittyvä CIN 2/3 tai AIS	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18: aan liittyvä CIN 3	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18: aan liittyvä AIS	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0, 87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (< 0, 87,3)

* Niiden tutkittavien määrä, jotka olivat olleet ainakin yhdellä seurantakäynnillä 30 päivän kuluttua päivän 1 jälkeen

** Prosentuaalinen teho on laskettu yhdistetyistä tutkimussuunnitelmista. Teho HPV-tyyppiin 16/18 liittyvän CIN 2/3:n tai AIS:n suhteen perustuu tutkimussuunnitelmista 005 (vain tyyppiin 16 liittyvät päätetapahtumat), 007, 013 ja 015 saatuihin tuloksiin. Potilaiden seuranta jatkettiin enintään neljän vuoden ajan (mediaani 3,6 vuotta).

Huomattava: Piste-estimaatit ja luottamusvälit on vakioitu tutkittavien seuranta-ajan suhteen .

Teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyvää VIN 2/3:a vastaan oli 73,3 % (95 %:n luottamusväli 40,3, 89,4), HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyvää VaIN 2/3:a vastaan 85,7 % (95 %:n luottamusväli: 37,6, 98,4) ja HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyviä visvasyyliä vastaan 80,3 % (95 %:n luottamusväli: 73,9, 85,3) yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa tutkimuksen päätyttyä.

Yhdistetyssä tutkimuspopulaatiossa kaikkiaan 12 %:lla tutkittavista oli todettu päivänä 1 poikkeava papakoetulos, joka viittasi CIN-muutokseen. Rokotteen teho pysyi suurena naisilla, joilla oli todettu poikkeava papakoetulos päivänä 1 ja joilla ei ollut tartuntaa tutkittaville rokotteen HPV-tyypeille ennen päivää 1. Rokotteen tehoa ei havaittu naisilla, joilla oli todettu poikkeava papakoetulos päivänä 1 ja joilla oli jo ollut tutkittavien rokotteen HPV-tyyppien aiheuttama infektio ennen päivää 1.

Suoja kohdunkaulan HPV-sairauksien kokonaistautitaakkaa vastaan 16–26-vuotiailla naisilla

Gardasil-rokotteen vaikutusta kohdunkaulan HPV-sairauden (minkä tahansa HPV-tyypin aiheuttaman sairauden) kokonaisriskiä vastaan arvioitiin alkaen siitä, kun ensimmäisen annoksen antamisesta oli kulunut 30 päivää, 17 599 tutkittavalla, jotka osallistuivat kahteen faasin III tehoa koskeneeseen tutkimukseen (tutkimussuunnitelmat 013 ja 015). Naisilla, joilla ei ollut tartuntaa 14 yleiselle HPV-tyypille ja joilla papakoetulos oli negatiivinen päivänä 1, Gardasil-rokotteen antaminen oli pienentänyt rokotteen sisältämien tai muiden HPV-tyyppien aiheuttaman CIN 2/3:n tai AIS:n ilmaantuvuutta 42,7 % (95 %:n luottamusväli: 23,7, 57,3) ja kondylooman ilmaantuvuutta 82,8 % (95 %:n luottamusväli: 74,3, 88,8) tutkimuksen päätyttyä.

Modifioidussa ITT-populaatiossa rokotteella saavutettu hyöty (minkä tahansa HPV-tyypin aiheuttaman) CIN 2/3:n tai AIS:n ja kondylooman kokonaisilmaantuvuuden suhteen oli paljon pienempi; CIN 2/3:n tai AIS:n kohdalla 18,4 % (95 %:n luottamusväli: 7,0, 28,4) ja kondylooman kohdalla 62,5 % (95 %:n luottamusväli: 54,0, 69,5) pienempi, sillä Gardasil ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat todettavissa rokotusten alkaessa.

Vaikutus kohdunkaulan definitiivisiin hoitotoimenpiteisiin

Gardasil-rokotteen vaikutusta kohdunkaulan definiitivisten hoitotoimenpiteiden määriin riippumatta aiheuttajana olevasta HPV-tyypistä arvioitiin 18 150 tutkittavalla, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 007 ja tutkimussuunnitelmissa 013 ja 015. Tutkimuspopulaatiossa, jossa tutkittavilla ei ollut HPV-tartuntaa (ei tartuntaa 14 yleiselle HPV-tyypille ja papakoetulos negatiivinen päivänä 1), Gardasil oli tutkimuksen päätyttyä pienentänyt niiden naisten osuutta, joille tehtiin kohdunkaulan definiitivinen hoitotoimenpide (sähkösilukkahoito tai kylmäveitsikonisaatio), 41,9 % (95 %:n luottamusväli: 27,7, 53,5). ITT-populaatiossa vastaava osuus pieneni 23,9 % (95 %:n luottamusväli: 15,2, 31,7).

Ristikkäissuoja

Gardasil-rokotteen tehoa CIN-muutoksia (mikä tahansa vaikeusaste), CIN 2/3- tai AIS-muutoksia vastaan, kun aiheuttajana on jokin kymmenestä muusta kuin rokotteen sisältämästä HPV-tyypistä (HPV-tyyppi 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 tai 59), jotka ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin HPV 16 tai HPV 18, arvioitiin yhdistetyssä faasin III tehoa koskevassa tietokannassa (N = 17 599) seuranta-ajan mediaanin, 3,7 vuoden, jälkeen (tutkimuksen päätyttyä). Mittauksen kohteena oli teho sellaisia sairauspäätetapahtumia vastaan, joissa aiheuttajina olivat ennalta määrätyt, muiden kuin rokotteen sisältämien HPV-tyyppien yhdistelmät. Tutkimuksilla ei ollut riittävää tilastollista voimaa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamien sairauksien vastaisen tehon arviointiin.

Primaarianalyysi tehtiin tyyppispesifisistä populaatioista, joissa naisten piti olla negatiivisia analysoitavan HPV-tyypin suhteen, mutta naiset saattoivat olla muiden HPV-tyyppien suhteen positiivisia (96 % kokonaispopulaatiosta). Primaarianalyysin ajankohtana kolmen vuoden kuluttua ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä kaikkien ennalta määrättyjen päätetapahtumien suhteen. Lopulliset tulokset tutkimuksen päätyttyä CIN 2/3:n tai AIS:in yhdistetylle ilmaantuvuudelle tässä populaatiossa seuranta-ajan mediaanin, 3,7 vuoden, jälkeen on esitetty taulukossa 4. Yhdistelmäpätetapahtumien osalta tilastollisesti merkitsevä teho tautia vastaan osoitettiin HPV-tyypeillä, jotka olivat fylogeneettisesti HPV-tyypin 16 kaltaisia (lähinnä HPV-tyypillä 31), kun taas tilastollisesti merkitsevää tehoa ei havaittu HPV-tyypeillä, jotka olivat fylogeneettisesti HPV-tyypin 18 kaltaisia (kuten HPV-tyypillä 45). Kymmenestä yksittäisestä HPV-tyypistä vain HPV-tyypin 31 kohdalla saavutettiin tilastollinen merkitsevyys.

Taulukko 4: CIN 2/3:a tai AIS:ää koskevat tulokset tutkittavilla, joilla ei ollut tartuntaa tietyille HPV-tyypeille[†] (tulokset tutkimuksen päätyttyä)

Tutkittavilla vähintään yksi HPV-tyyppi, jolle heillä ei ollut tartuntaa				
Yhdistelmäpäätepahtuma	Gardasil	Lumevalmiste	Teho, %	95 % CI
a	tapaukset	tapaukset		
(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 muuta kuin rokotteen sisältämää HPV-tyyppiä	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
HPV 16:n kaltaiset tyypit (A9 laji)	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 [†]
HPV 18:n kaltaiset tyypit (A7 laji)	34	46	25,9 %	< 0, 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	< 0, 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	< 0, 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	< 0, 76,8 [†]
A5 laji (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0, 48,5 [†]
A6 laji (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0, 32,5 [†]

[†] Tutkimuksilla ei voitu mitata tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan.

[‡] Teho perustui HPV-tyyppiin 31 liittyvien CIN 2/3- tai AIS-tapausten vähenemiseen.

[§] Teho perustui HPV-tyyppisiin 31, 33, 52 ja 58 liittyvien CIN 2/3-tai AIS-tapausten vähenemiseen.

^{||} Sisältää analyysissä todetut HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59, joita ei ole rokotteessa.

Teho 24–45-vuotiailla naisilla

Gardasil-rokotteen tehoa 24–45-vuotiailla naisilla arvioitiin yhdessä lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019, FUTURE III), johon osallistui yhteensä 3 817 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää esiseulontaa.

Ensisijaisia tehoa koskevia päätepahtumia olivat HPV-tyyppiin 6, 11, 16 tai 18 liittyvien pitkittyneiden infektioiden (6 kuukauden määritelmä), kondyloomien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioiden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n ja kohdunkaulan syöpien yhteen laskettu ilmaantuvuus sekä HPV-tyyppiin 16 tai 18 liittyvien pitkittyneiden infektioiden (6 kuukauden määritelmä), kondyloomien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioiden, CIN:n (kaikki vakavuusasteet), AIS:n ja kohdunkaulan syöpien yhteen laskettu ilmaantuvuus. Seuranta-ajan mediaanikesto tässä tutkimuksessa oli 4,0 vuotta.

Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 019) pitkän aikavälin jatkovaiheessa seurannassa oli mukana 685 naista, jotka olivat olleet 24–45-vuotiaita saadessaan perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen. PPE-populaatiossa ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvä CIN [kaikki asteet] tai kondyloomat) 10,1 vuoden aikana (seuranta-ajan mediaani 8,7 vuotta).

Teho naisilla, joilla ei ollut tartuntaa tutkittaville rokotteen HPV-tyypeille

Tehoa koskevat primaarianalyysit tehtiin PPE-populaatiosta (PPE = per protocol efficacy) (kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimuksessa aloittamisesta, ei merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä tartuntaa tutkittaville HPV-tyypeille ennen ensimmäisen annoksen saamista eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen saamisen jälkeen (kuukausi 7). Tehon arviointi aloitettiin kuukauden 7 tutkimuskäynnin jälkeen. Kaiken kaikkiaan 67 %:lla tutkittavista ei ollut tartuntaa (olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia) millekään neljästä HPV-tyypistä tutkimuksessa aloittamisen hetkellä.

Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvien pitkittyneiden infektioiden, visvasyylien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n sekä kohdunkaulan syöpien yhteen laskettua ilmaantuvuutta vastaan oli 88,7 % (95 %:n luottamusväli: 78,1, 94,8).

Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 16 ja 18 liittyvien pitkittyneiden infektioiden, kondyloomien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n sekä kohdunkaulan syöpien yhteen laskettua ilmaantuvuutta vastaan oli 84,7 % (95 %:n luottamusväli: 67,5, 93,7).

Teho naisilla riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin HPV-tyypin 6, 11, 16 tai 18 aiheuttama infektio tai tauti

Koko analyysijoukon populaatioon (ITT-populaatioon) otettiin mukaan lähtötilanteen (päivän 1) HPV-statuksesta riippumatta naiset, jotka olivat saaneet vähintään yhden rokoteannoksen, ja tapausten laskenta aloitettiin päivänä 1. Tämä populaatio muistuttaa läheisesti tavanomaista naisväestöä HPV-infektioiden tai -sairauksien esiintyvyyden suhteen tutkimuksessa aloittamisen hetkellä.

Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 tai 18 liittyvien pitkittyneiden infektioiden, visvasyylien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n sekä kohdunkaulan syöpien yhteen laskettua ilmaantuvuutta vastaan oli 47,2 % (95 %:n luottamusväli: 33,5, 58,2).

Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppeihin 16 ja 18 liittyvien pitkittyneiden infektioiden, kondyloomien, ulkosynnyttimien ja emättimen leesioden, CIN:n (kaikki asteet), AIS:n sekä kohdunkaulan syöpien kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 41,6 % (95 %:n luottamusväli: 24,3, 55,2).

Teho 16–45-vuotiailla naisilla, joilla oli todettu näyttöä aiemmasta rokotteen sisältämään HPV-tyyppiin liittyvästä infektiosta (seropositiivisuus), mutta näyttöä ei ollut enää todettavissa rokotusten alkaessa (PCR-negatiivisuus)

Post hoc -analyysissä, jotka tehtiin tutkittavista, jotka olivat saaneet vähintään yhden rokoteannoksen ja joilla oli todettu näyttöä aiemmasta, rokotteen sisältämään HPV-tyyppiin liittyvästä infektiosta (seropositiivisuus), mutta näyttöä ei ollut enää todettavissa (PCR-negatiivisuus) rokotusten alkaessa, Gardasil-rokotteen teho saman HPV-tyypin uudelleen aiheuttamien sairauksien ehkäisyssä oli 100 % (95 %:n luottamusväli: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 tapausta [n = 2 572 yhdistetyissä tutkimuksissa nuorilla naisilla]) HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyvissä CIN 2/3-, VIN 2/3-, VaIN 2/3- ja visvasyyliätapauksissa 16–26-vuotiailla naisilla ja 68,2 % (95 %:n luottamusväli: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 tapausta [n = 832 yhdistetyissä nuorilla ja aikuisilla naisilla tehdyissä tutkimuksissa]) HPV-tyyppeihin 16 ja 18 liittyvissä kroonisen infektion tapauksissa 16–45-vuotiailla naisilla.

Teho 16–26-vuotiailla miehillä

Tehoa arvioitiin HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyviä ulkoisia visvasyyliä, peniiliä/perineaalista/perianaalista intraepiteliaalista neoplasiaa (PIN, asteet 1/2/3) ja pitkittyntä infektiota vastaan.

Gardasil-rokotteen tehoa 16–26-vuotiailla miehillä arvioitiin yhdessä lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020), johon osallistui 4 055 miestä. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää esiseulontaa. Seuranta-ajan mediaani oli 2,9 vuotta.

Alaryhmässä, jonka muodostivat tutkimussuunnitelmassa 020 598 miestä (Gardasil = 299, lumevalmiste = 299), jotka olivat oman ilmoituksensa mukaan sukupuoliyhteydessä miesten kanssa (MSM, men having sex with men), arvioitiin tehoa peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN, asteet 1/2/3), peräaukon syöpää ja peräaukon sisäistä pitkittyntä infektiota vastaan.

MSM-ryhmään kuuluvilla miehillä on suurentunut peräaukon HPV-infektion riski muuhun väestöön verrattuna. Peräaukon syövän ehkäisyn suhteen normaaliväestön rokottamisella saavutettavan absoluuttisen hyödyn odotetaan olevan hyvin vähäinen.

HIV-infektio oli poissulkukriteeri (ks. kohta 4.4).

Teho miehillä, joilla ei ollut tartuntaa rokotteen HPV-tyypeille

Rokotteen HPV-tyyppeihin (HPV-tyypit 6, 11, 16 ja 18) liittyvää tehoa koskevat primaarianalyysit tehtiin PPE-populaatiosta (PPE, per protocol efficacy) (kaikki kolme rrokotusta vuoden sisällä tutkimuksessa aloittamisesta, ei merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä tartuntaa tutkittaville HPV-tyypeille ennen ensimmäisen annoksen saamista eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen saamisen jälkeen (kuukausi 7)). Tehon arviointi aloitettiin kuukauden 7 tutkimuskäynnin jälkeen. Kaiken kaikkiaan 83 %:lla miehistä (87 % heteroseksuaalisista tutkittavista ja 61 %:lla MSM-tutkittavista) ei ollut tartuntaa (olivat PCR-negatiivisia ja seronegatiivisia) millekään neljästä HPV-tyypistä tutkimuksessa aloittamisen hetkellä.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin peräaukon intraepitelialista neoplasiaa (AIN, aste 2/3, keskivaikea tai vahva-asteinen dysplasia) sijaismarkkerina peräaukon syöväälle.

Taulukossa 5 on esitetty tehoa koskevat tulokset oleellisista päätetapahtumista, jotka analysoitiin tutkimuksen päätyttyä (seuranta-ajan mediaani 2,4 vuotta) tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa. Tehoa asteiden 1/2/3 PIN:ää vastaan ei voitu osoittaa.

Taulukko 5: Gardasil-rokotteen teho ulkoisia genitaalialueen leesioita vastaan 16–26-vuotiaiden miesten PPE-populaatiossa

Päätetapahtuma	Gardasil		Lumevalmiste		Teho, % (95 % CI)
	N	Tapausten määrä	N	Tapausten määrä	
HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyvät ulkoiset genitaalialueen leesiot					
Ulkoiset genitaalialueen leesiot	1 394	3	1 404	32	90,6 (70,1 98,2)
Kondyloomat	1 394	3	1 404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1 394	0	1 404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

*PPE-populaation tutkittavat saivat kaikki kolme rrokotusta vuoden sisällä tutkimuksessa aloittamisesta, heillä ei ollut merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä tartuntaa tutkittaville HPV-tyypeille ennen ensimmäisen annoksen saamista eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen saamisen jälkeen (kuukausi 7).

Tutkimuksen päätyttyä tehdyssä peräaukon leesioita koskevassa MSM-populaation analyysissä (seuranta-ajan mediaani oli 2,15 vuotta) rokotteen ennaltaehkäisevä teho HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyvää AIN 2/3:a vastaan oli 74,9 % (95 %:n luottamusväli: 8,8, 95,4; 3/194 vs. 13/208) ja HPV-tyyppeihin 16 ja 18 liittyvää AIN 2/3:a vastaan 86,6 % (95 %:n luottamusväli: 0,0, 99,7; 1/194 vs. 8/208).

Peräaukon syöpää vastaan saavutettavan suojan kestoa ei tällä hetkellä tunneta. Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 020) pitkän aikavälin jatkovaiheessa seurannassa oli mukana 917 miestä, jotka olivat olleet 16–26 vuotiaita saadessaan perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen. PPE-populaatiossa ei havaittu lainkaan HPV-tyyppiin 6/11 liittyviä kondyloomatapauksia, HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyviä ulkoisten genitaalialueen leesioiden tapauksia tai HPV-tyyppiin 6/11/16/18 liittyviä vahva-asteisen AIN :n tapauksia MSM-ryhmässä 11,5 vuoden aikana (seuranta-ajan mediaani 9,5 vuotta).

Teho miehillä riippumatta siitä, oliko heillä ollut aiemmin HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttama infektio tai tauti

Koko analyysijoukon populaatioon otettiin mukaan lähtötilanteen (päivän 1) HPV-statuksesta riippumatta miehet, jotka olivat saaneet vähintään yhden rokoteannoksen, ja tapausten laskenta aloitettiin päivänä 1. Tämä populaatio muistuttaa läheisesti tavanomaista miesväestöä HPV-

infektioiden tai -sairauksien esiintyvyyden suhteen tutkimuksessa aloittamisen hetkellä.

Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppiin 6, 11, 16 tai 18 liittyviä ulkoisia visvasyyliä vastaan oli 68,1 % (95 %:n luottamusväli: 48,8, 79,3).

MSM-alatutkimuksessa Gardasil-rokotteen teho HPV-tyyppiin 6, 11, 16 tai 18 liittyvää AIN 2/3:a vastaan oli 54,2 % (95 %:n luottamusväli: 18,0, 75,3; 18/275 vs. 39/276) ja HPV-tyyppiin 16 tai 18 liittyvää AIN 2/3:a vastaan 57,5 % (95 %:n luottamusväli: -1,8, 83,9; 8/275 vs. 19/276 tapausta).

Suoja HPV-sairauksien aiheuttamaa kokonaistautitaakkaa vastaan 16–26-vuotiailla miehillä

Gardasil-rokotteen vaikutusta ulkoisten genitaalialueen leesioden kokonaisriskiä vastaan arvioitiin ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen 2 545 tutkittavalla, jotka osallistuivat faasin III tehoa koskevaan tutkimukseen (tutkimussuunnitelma 020). Miehillä, joilla ei ollut tartuntaa 14 yleiselle HPV-tyypille, Gardasil-rokotteen antaminen pienensi rokotteen sisältämien tai muiden HPV-tyyppien aiheuttamien ulkoisten genitaalialueen leesioden ilmaantuvuutta 81,5 % (95 %:n luottamusväli: 58,0, 93,0). Koko analyysijoukon populaatiossa rokotteella saavutettu hyöty ulkoisten genitaalialueen leesioden kokonaisilmaantuvuuden suhteen oli pienempi, 59,3 % (95 %:n luottamusväli: 40,0, 72,9), sillä Gardasil ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat todettavissa rokotusten alkaessa.

Vaikutus biopsioihin ja definitiivisiin hoitotoimenpiteisiin

Gardasil-rokotteen vaikutusta biopsioiden ja ulkoisten genitaalialueen leesioden hoitotoimenpiteiden määriin riippumatta aiheuttajana olevasta HPV-tyypistä arvioitiin 2 545 tutkittavalla, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 020. Tutkimuspopulaatiossa, jossa tutkittavilla ei ollut HPV-tartuntaa (ei tartuntaa 14 yleiselle HPV-tyypille), Gardasil oli tutkimuksen päätyttyä pienentänyt niiden miesten osuutta, joille tehtiin biopsia, 54,2 % (95 %:n luottamusväli: 28,3, 71,4), ja niiden miesten osuutta, joille tehtiin hoitotoimenpide, 47,7 % (95 %:n luottamusväli: 18,4, 67,1). Koko analyysijoukon populaatiossa vastaavat osuudet pienenevät 45,7 % (95 %:n luottamusväli: 29,0, 58,7) ja 38,1 % (95 %:n luottamusväli: 19,4, 52,6).

Immunogeenisuus

Immuunivasteen mittaaminen

HPV-rokotteille ei ole määritelty pienintä rokotteen antamaan suojaan liittyvää vasta-ainetasoa.

Gardasil-rokotteen immunogeenisuus arvioitiin 20 132 tytöllä ja naisella (Gardasil: n = 10 723, lumevalmiste: n = 9 409), jotka olivat 9–26-vuotiaita, 5 417 pojalla ja miehellä (Gardasil: n = 3 109, lumevalmiste: n = 2 308), jotka olivat 9–26-vuotiaita, sekä 3 819 naisella, jotka olivat 24–45-vuotiaita (Gardasil: n = 1 911, lumevalmiste: n = 1 908).

Rokotteen kunkin tyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyypille spesifistä immuunimääritystä, kompetitiivista Luminex-pohjaista immuunimääritystä (cLIA), ja tyypille spesifisiä standardeja. Tässä määrittelyssä mitataan vasta-aineet kunkin yksittäisen HPV-tyypin yksittäistä neutraloivaa epitooppia vastaan.

Gardasil-rokotteen aikaansaamat immuunivasteet kuukauden kuluttua 3. annoksen saamisesta

16–26-vuotiailla naisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Gardasil-rokotteen saaneista tutkittavista oli muuttunut kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta seropositiivisiksi HPV 6 -vasta-aineiden suhteen 99,8 %, HPV 11 -vasta-aineiden suhteen 99,8 %, HPV 16 -vasta-aineiden suhteen 99,8 % ja HPV 18 -vasta-aineiden suhteen 99,5 %. 24–45-vuotiailla naisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Gardasil-rokotteen saaneista tutkittavista oli muuttunut kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta seropositiivisiksi HPV 6 -vasta-aineiden suhteen 98,4 %, HPV 11 -vasta-aineiden suhteen 98,1 %, HPV 16 -vasta-aineiden suhteen 98,8 % ja HPV 18 -vasta-aineiden suhteen 97,4 %.

16–26-vuotiailla miehillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa Gardasil-rokotteen saaneista tutkittavista oli muuttunut kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta seropositiivisiksi HPV 6 -vasta-aineiden suhteen 98,9 %, HPV 11 -vasta-aineiden suhteen 99,2 %, HPV 16 -vasta-aineiden suhteen 98,8 % ja HPV 18 -vasta-aineiden suhteen 97,4 %. Gardasil oli saanut aikaan suuret titterin geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titres, GMT) HPV:tä vastaan kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta kaikissa tutkituissa ikäryhmissä.

Kuten oli odotettavissa, 24–45-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 019) havaitut vasta-ainetitterit olivat pienempiä kuin 16–26-vuotiailla naisilla.

HPV-vasta-ainetasot niillä lumeryhmän tutkittavilla, jotka olivat parantuneet HPV-infektiosta (olivat seropositiivisia ja PCR-negatiivisia), olivat selvästi matalammat kuin rokotteen indusoimat tasot. Lisäksi HPV-vasta-ainetasot (GMT:t) pysyivät rokotetuilla tutkittavilla serostatuksen raja-arvoissa tai niiden yläpuolella faasin III tutkimusten pitkän aikavälin seurannan aikana (ks. jäljempänä ”Gardasil-rokotteen aikaansaaman immuunivasteen säilyminen”).

Gardasil-rokotteen tehoa naisilla koskevien tulosten ekstrapolointi tyttöihin

Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 016) verrattiin Gardasil-rokotteen immunogeenisuutta 10–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–23-vuotiaiden naisten välillä. 99,1–100 % rokoteriikän tutkittavista oli muuttunut seropositiivisiksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta.

Taulukossa 6 on esitetty kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta todettujen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 vasta-aineiden geometristen keskiarvotitterien vertailu 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä.

Taulukko 6: Immunogeenisuuden ekstrapolointi 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä (tutkimussuunnitelman mukainen populaatio) cLIA-menetelmällä mitattujen titterien perusteella

	9–15-vuotiaat tytöt (tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		16–26-vuotiaat naiset (tutkimussuunnitelmat 013 ja 015)	
	n	GMT (95 % CI)	N	GMT (95 % CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2 631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1 303 (1 223, 1 388)	2 655	762 (735, 789)
HPV 16	915	4 909 (4 584, 5 300)	2 570	2 294 (2 185, 2 408)
HPV 18	915	1 040 (965, 1 120)	2 796	462 (444, 480)

GMT – geometrinen keskiarvotitteri, mMU/ml (mMU = milli-Merck-yksikköä)

Kuukauden 7 kohdalla HPV-vasta-ainevasteet 9–15-vuotiailla tytöillä olivat vähintään samanveroisia kuin HPV-vasta-ainevasteet 16–26-vuotiailla naisilla, joilla teho oli määritetty faasin III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään, ja kuukauden 7 kohdalla HPV-vasta-ainetasot olivat alle 12-vuotiailla tutkittavilla merkittävästi korkeammat kuin sitä vanhemmilla.

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

Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 018) pitkän aikavälin jatkovaiheessa seurannassa oli mukana 369 tyttöä, jotka olivat olleet 9–15-vuotiaita saadessaan perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen. PPE-populaatiossa ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyvä CIN (kaikki asteet) tai kondylooma) 10,7 vuoden aikana (seuranta-ajan mediaani 10,0 vuotta).

Gardasil-rokotteen tehoa miehillä koskevien tulosten ekstrapolointi poikiin

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 016, 018 ja 020) verrattiin Gardasil-rokotteen immunogeenisyyttä 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden miesten välillä. 97,4–99,9 % rokoteriikasta oli muuttunut seropositiiviseksi kaikille rokotteiden serotyypeille kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta.

Taulukossa 7 on esitetty kuukauden kuluttua kolmannen annoksen saamisesta todettujen HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 vasta-aineiden geometristen keskiarvotitterien vertailu 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden miesten välillä.

Taulukko 7: Immunogeenisuuden ekstrapolointi 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden miesten välillä (tutkimussuunnitelman mukainen populaatio) cLIA-menetelmällä mitattujen titterien perusteella

	9–15-vuotiaat pojat		16–26-vuotiaat miehet	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1 038 (964, 1 117)	1 093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1 387 (1 299, 1 481)	1 093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6 057 (5 601, 6 549)	1 136	2 403 (2 243, 2 575)
HPV 18	887	1 357 (1 249, 1 475)	1 175	403 (375, 433)

GMT – geometrinen keskiarvotitteri, mMU/ml (mMU = milli-Merck-yksikköä)

Kuukauden 7 kohdalla HPV-vasta-ainevasteet 9–15-vuotiailla pojilla olivat vähintään samanveroisia kuin HPV-vasta-ainevasteet 16–26-vuotiailla miehillä, joilla teho oli määritetty faasin III tutkimuksissa. Immunogeenisyys liittyi ikään, ja kuukauden 7 kohdalla HPV-vasta-ainetasot olivat nuoremmilla tutkittavilla merkittävästi korkeammat.

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

Kliinisen tutkimuksen (tutkimussuunnitelma 018) pitkän aikavälin jatkovaiheessa seurannassa oli mukana 326 poikaa, jotka olivat olleet 9–15-vuotiaita saadessaan perustutkimuksessa Gardasil-rokotteen. PPE-populaatiossa ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyvät ulkoiset genitaalialueen leesiot) 10,6 vuoden aikana (seuranta-ajan mediaani 9,9 vuotta).

Gardasil-rokotteen aikaansaaman immuunivasteen säilyminen

Turvallisuutta, immunogeenisyyttä ja vaikuttavuutta seurattiin pitkällä aikavälillä faasin III tutkimuksiin osallistuneiden tutkittavien alaryhmässä. Immuunivasteen säilymistä arvioitiin cLIA-menetelmän lisäksi kokonais-IgG-Luminex-immuunimäärityksellä (IgG LIA).

Kaikissa tutkimuspopulaatioissa (9–45-vuotiaat naiset, 9–26-vuotiaat miehet) havaittiin cLIA-menetelmällä HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 vastaisten geometristen keskiarvotitterien huippuarvot kuukauden 7 kohdalla. Sen jälkeen geometriset keskiarvotitterit pienenevät kuukausien 24–48 aikana ja sitten yleensä vakiintuivat. Immunitetin kesto kolmen annoksen sarjan antamisen jälkeen on tarkkailtu enintään 14 vuoden ajan rokotusten antamisesta.

Tytöillä ja pojilla, jotka olivat saaneet Gardasil-rokotteen 9–15-vuotiaina perustutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 018), jatkettiin seuranta jatkotutkimuksessa. HPV-tyypin mukaan 60–96 % (cLIA) ja 78–98 % (IgG LIA) tutkittavista oli seropositiivisia 10 vuoden kuluttua rokotuksesta (katso taulukko 8).

Taulukko 8: Pitkän aikavälin immunogeenisuustiedot (tutkimussuunnitelman mukainen populaatio) cLIA-menetelmällä ja IgG LIA -menetelmällä (tutkimussuunnitelma 018) määritettyjen seropositiivisten tutkittavien prosentuaalisten osuuksien perusteella 10 vuoden kuluttua 9–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla.

	cLIA		IgG LIA	
	n	Seropositiivisia tutkittavia, %	n	Seropositiivisia tutkittavia, %
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Naisilla, jotka olivat saaneet Gardasil-rokotteen 16–23-vuotiaina perustutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 015), jatkettiin seuranta jatkotutkimuksessa. Neljäntoista vuoden kuluttua rokotuksesta 91 % tutkittavista oli seropositiivisia HPV 6 -vasta-aineiden suhteen, 91 % HPV 11 -vasta-aineiden suhteen, 98 % HPV 16 -vasta-aineiden suhteen ja 52 % HPV 18 -vasta-aineiden suhteen cLIA-määritysten mukaan ja 98 % tutkittavista oli seropositiivisia HPV 6 -vasta-aineiden suhteen, 98 % HPV 11 -vasta-aineiden suhteen, 100 % HPV 16 -vasta-aineiden suhteen ja 94 % HPV 18 -vasta-aineiden suhteen IgG LIA -määrittelyn mukaan.

Naisilla, jotka olivat saaneet Gardasil-rokotteen 24–45-vuotiaina perustutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019), jatkettiin seuranta jatkotutkimuksessa. Kymmenen vuoden kuluttua rokotuksesta 79 % tutkittavista oli seropositiivisia HPV 6 -vasta-aineiden suhteen, 85 % HPV 11 -vasta-aineiden suhteen, 94 % HPV 16 -vasta-aineiden suhteen ja 36 % HPV 18 -vasta-aineiden suhteen cLIA-määrittelyn mukaan ja 86 % tutkittavista oli seropositiivisia HPV 6 -vasta-aineiden suhteen, 79 % HPV 11 -vasta-aineiden suhteen, 100 % HPV 16 -vasta-aineiden suhteen ja 83 % HPV 18 -vasta-aineiden suhteen IgG LIA -määrittelyn mukaan.

Miehillä, jotka olivat saaneet Gardasil-rokotteen 16–26-vuotiaina perustutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020), jatkettiin seuranta jatkotutkimuksessa. Kymmenen vuoden kuluttua rokotuksesta 79 % tutkittavista oli seropositiivisia HPV 6 -vasta-aineiden suhteen, 80 % HPV 11 -vasta-aineiden suhteen, 95 % HPV 16 -vasta-aineiden suhteen ja 40 % HPV 18 -vasta-aineiden suhteen cLIA-määrittelyn mukaan ja 92 % tutkittavista oli seropositiivisia HPV 6 -vasta-aineiden suhteen, 92 % HPV 11 -vasta-aineiden suhteen, 100 % HPV 16 -vasta-aineiden suhteen ja 92 % HPV 18 -vasta-aineiden suhteen IgG LIA -määrittelyn mukaan.

Näissä tutkimuksissa tutkittavilla, jotka olivat cLIA-määrittelyn mukaan seronegatiivisia HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 vasta-aineiden suhteen, oli yhä suoja kliinistä tautia vastaan 14 vuoden pituisen seurannan jälkeen, kun tutkittavat olivat 16–23-vuotiaita naisia, 10 vuoden pituisen seurannan jälkeen, kun tutkittavat olivat 24–45-vuotiaita naisia, ja 10 vuoden pituisen seurannan jälkeen, kun tutkittavat olivat 16–26-vuotiaita miehiä.

Anamnestinen vaste (immunologinen muisti)

Näyttää anamnestisesta vasteesta havaittiin rokotetuilla naisilla, jotka olivat seropositiivisia tutkittujen HPV-tyyppien suhteen ennen rokotusta. Lisäksi rokotettujen naisten alaryhmässä, jossa tutkittavat saivat Gardasil-tehosteannoksen 5 vuoden kuluttua rokotusten alkamisesta, havaittiin nopea ja voimakas anamnestinen vaste, joka oli suurempi kuin yhden kuukauden kuluttua kolmannen annoksen antamisesta todetut HPV-vasta-aineiden geometriset keskiarvotitterit (GMT).

Tutkittavat, joilla on HIV-infektio

Gardasil-rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittävä akateeminen tutkimus tehtiin 126 tutkittavalla, jotka olivat 7–12-vuotiaita ja joilla oli HIV-infektio (ja joista 96 sai Gardasil-rokotteen). Yli 96 %:lla tutkittavista todettiin serokonversio kaikkien neljän antigeenin suhteen. GMT-arvot olivat hieman pienempiä kuin on ilmoitettu muissa tutkimuksissa samanikäisillä tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Pienemmän vasteen kliinistä merkitystä ei tunneta. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin muissa tutkimuksissa tutkittavilla, joilla ei ollut HIV-infektiota. Rokotus ei

vaikuttanut CD4:n prosentuaalisiin eikä HIV-RNA-arvoihin.

Gardasil-rokotteen aikaansaamat immuunivasteet 9–13-vuotiailla tutkittavilla, jotka saivat kahden annoksen rokotesarjan

Kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että tytöillä, jotka olivat saaneet kaksi annosta HPV-rokotetta kuuden kuukauden välein, vasta-ainevasteet neljälle HPV-tyypille kuukauden kuluttua viimeisen annoksen saamisesta olivat vähintään samanveroisia kuin nuorilla naisilla, jotka olivat saaneet kolme annosta kuuden kuukauden sisällä.

Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa immuunivaste kuukauden 7 kohdalla oli 9–13-vuotiailla tytöillä (n = 241), jotka olivat saaneet kaksi Gardasil-annosta (0 ja 6 kuukautta), vähintään samanveroinen ja numeerisesti parempi kuin immuunivaste 16–26-vuotiailla naisilla (n = 246), jotka olivat saaneet kolme Gardasil-annosta (0, 2 ja 6 kuukautta).

36 kuukauden seurannan jälkeen GMT:t olivat tytöillä (kaksi annosta, n = 86) yhä vähintään samanveroiset kuin naisilla (kolme annosta, n = 86) kaikkien neljän HPV-tyypin kohdalla.

Samassa tutkimuksessa 9–13-vuotiailla tytöillä immuunivaste oli kahden annoksen rokotesarjan jälkeen numeerisesti heikompi kuin kolmen annoksen rokotesarjan jälkeen (n = 248 kuukauden 7 kohdalla; n = 82 kuukauden 36 kohdalla). Näiden löydösten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Post hoc -analyysijä tehtiin 120 kuukauden seurannan jälkeen tytöillä (2 annosta, n = 35; 3 annosta, n = 38) ja naisilla (3 annosta, n = 30). GMT-suhteiden vaihteluväli (2 annosta saaneet tytöt / 3 annosta saaneet naiset) oli 0,99–2,02 kaikkien neljän HPV-tyypin kohdalla. GMT-suhteiden vaihteluväli (2 annosta saaneet tytöt / 3 annosta saaneet tytöt) oli 0,72–1,21 kaikkien neljän HPV-tyypin kohdalla. Kaikkien GMT-suhteiden 95 %:n luottamusvälin alaraja pysyi suurempana kuin 0,5 kuukauteen 120 asti (paitsi HPV-tyypin 18 osalta 2 annosta saaneilla tytöillä / 3 annosta saaneilla tytöillä).

cLIA-määrityksen mukaan seropositiivisuusluvut tytöillä ja naisilla olivat > 95 % HPV-tyyppien 6, 11, ja 16 osalta, ja HPV-tyypin 18 osalta seropositiivisuusluku oli > 80 % 2 annosta saaneilla tytöillä, > 90 % 3 annosta saaneilla tytöillä ja > 60 % 3 annosta saaneilla naisilla.

Lapsena puhkeavan uusiutuvan kurkunpään papillomatoosin (JoRRP) ehkäisy rokottamalla tyttöjä ja naisia, jotka voivat tulla raskaaksi

HPV, ensisijaisesti tyypit 6 ja 11, joka tarttuu synnytyksen aikana äidistä lapseen, voi aiheuttaa JoRRP:iin johtavia ylähengitystieinfektioita. Yhdysvalloissa ja Australiassa tehdyt havainnoivat tutkimukset ovat näyttäneet, että 2006 jälkeen Gardasil-rokotteen tultua markkinoille JoRRP:n väestötason ilmaantuvuus on pienentynyt.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Gardasil indusoi spesifisiä vasta-ainevasteita HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan tiineillä rotilla, joille oli annettu yksi tai useampia injektioita lihakseen. Vasta-aineet kaikkia neljää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin tiineyden ja mahdollisesti imetyksen aikana. Hoitoon liittyviä vaikutuksia jälkeläisten kehitykseen, käyttäytymiseen, lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen ei todettu.

Urosrotille annetulla täydellä ihmisen annoksella (120 µg proteiinia) ei ollut vaikutusta lisääntymiskykyyn, kuten hedelmällisyyteen tai siittiöiden määrään ja liikkuvuuteen, kiveksissä ei

havaittu rokotteesta johtuvia merkittäviä tai histomorfologisia muutoksia eikä kivesten painossa havaittu muutoksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Histidiini
Polysorbaatti 80 (E433)
Booraksi (E285)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Gardasil injektioneste, suspensio:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Gardasil on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että rokotteen komponentit säilyvät 96 tuntia 8–40 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjeistaa terveydenhuollon ammattilaisia ainoastaan siinä tapauksessa, että lämpötilassa tapahtuu lyhytaikainen poikkeama.

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

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

Gardasil on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Säilyvyystutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että rokotteen komponentit säilyvät 96 tuntia säilytettäessä 8–40 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Gardasil on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjeistaa terveydenhuollon ammattilaisia ainoastaan siinä tapauksessa, että lämpötilassa tapahtuu lyhytaikainen poikkeama.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Gardasil injektioneste, suspensio:

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (lasia), tulppa (FluroTec- tai teflonpinnoitettua klooributyylilastomeeria) ja muovinen repäisykorkki (alumiininen puristusrengas) 1, 10 ja 20 kappaleen pakkauksissa.

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonoitua FluroTec-pinnoitettua bromibutyylilastomeeria tai pinnoittamatonta klooributyylilastomeeria) ja kärjen suojus (bromibutyylia), ilman neulaa tai pakkauksessa mukana yksi tai kaksi neulaa. Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Gardasil injektioneste, suspensio:

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Gardasil injektioneste, suspensio:

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä : 20. syyskuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

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

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
Meidling, Wien, 1121
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EY 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

Gardasil injektioneste, suspensio – kerta-annosinjektiopullo, 1, 10 ja 20 pullon pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil injektioneste, suspensio

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV-tyypin 6 L1-proteiinia 20 µg

HPV-tyypin 11 L1-proteiinia 40 µg

HPV-tyypin 16 L1-proteiinia 40 µg

HPV-tyypin 18 L1-proteiinia 20 µg

adsorboituna amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, booraksi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.

1 annoksen injektiopullo, 0,5 ml.

10 kerta-annosinjektiopulloa, kussakin 0,5 ml.

20 kerta-annosinjektiopulloa, kussakin 0,5 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)

Ravista huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/001 – 1 pullon pakkaus

EU/1/06/357/002 – 10 pullon pakkaus

EU/1/06/357/018 – 20 pullon pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gardasil injektioneste, suspensio
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos, 0,5 ml.

6. MUUTA

MSD

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

Gardasil injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku ilman neulaa, 1, 10 ja 20 ruiskun pakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Ihmisen papillomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV-tyypin 6 L1-proteiinia	20 µg
HPV-tyypin 11 L1-proteiinia	40 µg
HPV-tyypin 16 L1-proteiinia	40 µg
HPV-tyypin 18 L1-proteiinia	20 µg

adsorboituna amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, booraksi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

1 annos, 0,5 ml, esitäytetty ruisku ilman neulaa.

10 kerta-annosta, 0,5 ml, esitäytetyt ruiskut ilman neuloja.

20 kerta-annosta, 0,5 ml, esitäytetyt ruiskut ilman neuloja.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen (i.m.).

Ravista huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/003 – 1 ruiskun pakkaus

EU/1/06/357/004 – 10 ruiskun pakkaus

EU/1/06/357/019 – 20 ruiskun pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

Gardasil injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 1 neula, 1, 10 ja 20 ruiskun pakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Ihmissen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV-tyypin 6 L1-proteiinia	20 µg
HPV-tyypin 11 L1-proteiinia	40 µg
HPV-tyypin 16 L1-proteiinia	40 µg
HPV-tyypin 18 L1-proteiinia	20 µg

adsorboituna amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, booraksi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

1 annos, 0,5 ml, esitäytetty ruisku, jossa 1 neula.

10 kerta-annosta, 0,5 ml, esitäytetyt ruiskut, joissa 1 neula.

20 kerta-annosta, 0,5 ml, esitäytetyt ruiskut, joissa 1 neula.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen (i.m.).

Ravista huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/005 – 1 ruiskun pakkaus

EU/1/06/357/006 – 10 ruiskun pakkaus

EU/1/06/357/020 – 20 ruiskun pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

Gardasil injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 2 neulaa, 1, 10 ja 20 ruiskun pakkaukset

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku
Ihmisen papillomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV-tyypin 6 L1-proteiinia	20 µg
HPV-tyypin 11 L1-proteiinia	40 µg
HPV-tyypin 16 L1-proteiinia	40 µg
HPV-tyypin 18 L1-proteiinia	20 µg

adsorboituna amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80, booraksi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

1 annos, 0,5 ml, esitäytetty ruisku, jossa 2 neulaa.

10 kerta-annosta, 0,5 ml, esitäytetyt ruiskut, joissa 2 neulaa.

20 kerta-annosta, 0,5 ml, esitäytetyt ruiskut, joissa 2 neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen (i.m.).

Ravista huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/357/007 – 1 ruiskun pakkaus

EU/1/06/357/008 – 10 ruiskun pakkaus

EU/1/06/357/021 – 20 ruiskun pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitöytetyn ruiskun etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gardasil injektioneste, suspensio
i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos, 0,5 ml.

6. MUUTA

MSD

**B. PAKKAUSSELOSTE
(INJEKTIOPULLO)**

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gardasil injektioneste, suspensio

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään

Gardasil on rokote. Gardasil-rokote on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Tällaisia sairauksia ovat syövän esiastemuutokset naisen sukupuolielimissä (kohdunkaulassa, ulkosynnyttimissä ja emättimessä), peräaukon syövän esiastemuutokset ja visvasyyvät miehillä ja naisilla sekä kohdunkaulan ja peräaukon syövät. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % kohdunkaulan syövästä, 75–80 % peräaukon syövästä, 70 % ihmisen papilloomavirukseen liittyvistä ulkosynnyttimien ja emättimen syövän esiasteista ja 80 % ihmisen papilloomavirukseen liittyvistä peräaukon syövän esiasteista. HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % visvasyyvätapauksista.

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

Gardasil ei voi aiheuttaa sairauksia, joita vastaan se antaa suojan.

Gardasil tuottaa tyypispesifisiä vasta-aineita, ja kliinisissä tutkimuksissa sen on osoitettu suojaavan 16–45-vuotiaita naisia ja 16–26-vuotiaita miehiä HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyviltä sairauksilta. Rokote tuottaa tyypispesifisiä vasta-aineita myös 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Gardasil-rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia ohjeita.

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

Älä ota Gardasil-rokotetta

- jos olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) vaikuttaville aineille tai Gardasil-rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 – muut aineet)
- jos sinulla tai lapsellasi on ilmennyt allerginen reaktio Gardasil-annoksen saamisen jälkeen
- jos sinulla tai lapsellasi on sairaus, johon liittyy korkea kuume. Lievä kuume tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei sinänsä edellytä rokotuksen siirtämistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi on

- verenvuototauti (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geenivirheestä, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä.

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

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin Gardasil ei välttämättä anna täydellistä suojaa 100 %:lle rokotetuista.

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

Gardasil ei anna suojaa muita kuin HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan syövän seulontaa. Sinun on edelleen noudatettava lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papakokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä.

Mitä muuta sinun tai lapsesi on tiedettävä Gardasil-rokotteesta

Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia suojan keston määrittämiseksi on tehty. Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu.

Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja Gardasil

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

Gardasil-rokotteen vaikutus ei välttämättä ole paras mahdollinen, jos

- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa heikentävien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat tai muut ehkäisyvalmisteet (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät ole vähentäneet Gardasil-rokotteen antamaa suojaa.

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Gardasil sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Gardasil annetaan

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

Jos olet 9–13-vuotias

Gardasil voidaan antaa 2 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Jos toinen rokoteannos annetaan aiemmin kuin 6 kuukautta ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen, on aina annettava kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Gardasil voidaan antaa 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Toinen annos on annettava vähintään yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

Jos olet vähintään 14-vuotias

Gardasil annetaan 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Toinen annos on annettava vähintään yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

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

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

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohdat ottaa yhden Gardasil-annoksen:

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Gardasil-rokotteen antamisen jälkeen:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä): pistoskohdassa todettuja haittavaikutuksia

ovat kipu, turvotus ja punoitus. Myös päänsärkyä on ilmennyt.

Yleiset (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä sadasta): pistoskohdassa todettuja hättävaiikutuksia ovat mustelmat, kutina ja kipu raajoissa. Myös kuumetta ja pahoinvointia on raportoitu.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta): pistoskohdan kyhmy

Harvinaiset (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä tuhannesta): nokkosihottuma (urtikaria).

Hyvin harvinaisina (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestätuhannesta) hättävaiikutuksina on raportoitu hengitysvaikeuksia (bronkospasmi).

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

Hättävaiikutuksia, joita on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen:

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

Allergisia reaktioita, joihin on saattanut liittyä hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkunaa (bronkospasmi), nokkosihottumaa ja ihottumaa, on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia.

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

Hättävaiikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaiikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gardasil-rokotteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gardasil sisältää

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

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyyppin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

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

³ Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttiin (0,225 milligrammaa alumiinia).

Tämä rokote sisältää adjuvanttina amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattia. Adjuvantit ovat aineita, joita lisätään tiettyihin rokotteisiin rokotteen suojaavan vaikutuksen nopeuttamiseksi, parantamiseksi ja/tai pidentämiseksi.

Rokotesuspension sisältämät muut aineet ovat:

natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 (E433), booraksi (E285) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

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

Gardasil on saatavilla 1, 10 ja 20 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.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@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Rokote on käytettävä sellaisena kuin se on toimitettu. Sitä ei tarvitse laimentaa tai saattaa käyttökuntoon. Käytä koko suositeltu rokoteannos. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ravista huolellisesti ennen käyttöä. Rokote on ravistettava huolellisesti välittömästi ennen käyttöä, jotta se säilyy suspensiona.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.

**B PAKKAUSSELOSTE
(ESITÄYTETTY RUISKU)**

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gardasil injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään

Gardasil on rokote. Gardasil-rokote on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Tällaisia sairauksia ovat syövän esiastemuutokset naisen sukupuolielimissä (kohdunkaulassa, ulkosynnyttimissä ja emättimessä), peräaukon syövän esiastemuutokset ja visvasyyvät miehillä ja naisilla sekä kohdunkaulan ja peräaukon syövät. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % kohdunkaulan syövästä, 75–80 % peräaukon syövästä, 70 % ihmisen papilloomavirukseen liittyvistä ulkosynnyttimien ja emättimen syövän esiasteista ja 80 % ihmisen papilloomavirukseen liittyvistä peräaukon syövän esiastemuutoksista. HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % visvasyylätapauksista.

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

Gardasil ei voi aiheuttaa sairauksia, joita vastaan se antaa suojan.

Gardasil tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita, ja kliinisissä tutkimuksissa sen on osoitettu suojaavan 16–45-vuotiaita naisia ja 16–26-vuotiaita miehiä HPV-tyyppeihin 6, 11, 16 ja 18 liittyviltä sairauksilta. Rokote tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita myös 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Gardasil-rokotetta käytettäessä on noudatettava virallisia ohjeita.

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

Älä ota Gardasil-rokotetta

- jos olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) vaikuttaville aineille tai Gardasil-rokotteen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 – muut aineet)
- jos sinulla tai lapsellasi on ilmennyt allerginen reaktio Gardasil-annoksen saamisen jälkeen
- jos sinulla tai lapsellasi on sairaus, johon liittyy korkea kuume. Lievä kuume tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei sinänsä edellytä rokotuksen siirtämistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi on

- verenvuototauti (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geenivirheestä, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä.

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

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin Gardasil ei välttämättä anna täydellistä suojaa 100 %:lle rokotetuista.

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

Gardasil ei anna suojaa muita kuin HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan syövän seulontaa. Sinun on edelleen noudatettava lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papakokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä.

Mitä muuta sinun tai lapsesi pitää tietää Gardasil-rokotteesta

Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia suojan keston määrittämiseksi on tehty. Tehosteannoksen tarvetta ei ole osoitettu.

Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja Gardasil

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

Gardasil-rokotteen vaikutus ei välttämättä ole paras mahdollinen, jos

- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa heikentävien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat tai muut ehkäisyvalmisteet (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät ole vähentäneet Gardasil-rokotteen antamaa suojaa.

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia rokotteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Gardasil sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Gardasil annetaan

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

Jos olet 9–13-vuotias

Gardasil voidaan antaa 2 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Jos toinen rokoteannos annetaan aiemmin kuin 6 kuukautta ensimmäisen annoksen antamisen jälkeen, on aina annettava kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Gardasil voidaan antaa 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Toinen annos on annettava vähintään yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

Jos olet vähintään 14-vuotias

Gardasil annetaan 3 annoksen rokotesarjana:

- ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- toinen pistos: 2 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta
- kolmas pistos: 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen pistoksen antamisesta.

Toinen annos on annettava vähintään yhden kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja kolmas annos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden kuluessa. Lisätietoja saat lääkäriltä.

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

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

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohdat ottaa yhden Gardasil-annoksen:

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Gardasil-rokotteen antamisen jälkeen:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä): pistoskohdassa todettuja haittavaikutuksia

ovat kipu, turvotus ja punoitus. Myös päänsärkyä on ilmennyt.

Yleiset (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä sadasta): pistoskohdassa todettuja haittavaikutuksia ovat mustelmat, kutina ja kipu raajoissa. Myös kuumetta ja pahoinvointia on raportoitu.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta): pistoskohdan kyhmy

Harvinaiset (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä tuhannesta): nokkosihottuma (urtikaria).

Hyvin harvinaisina (saattaa esiintyä alle 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta) haittavaikutuksina on raportoitu hengitysvaikeuksia (bronkospasmi).

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

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu myyntiluvan myöntämisen jälkeen:

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

Allergisia reaktioita, joihin on saattanut liittyä hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkunaa (bronkospasmi), nokkosihottumaa ja ihottumaa, on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Gardasil-rokotteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gardasil sisältää

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

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 40 mikrogrammaa
ihmisen papilloomaviruksen ¹ tyypin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	noin 20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

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

³ Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttiin (0,225 milligrammaa alumiinia).

Tämä rokote sisältää adjuvanttina amorfista alumiinihydroksifosfaattisulfaattia. Adjuvantit ovat aineita, joita lisätään tiettyihin rokotteisiin rokotteen suojaavan vaikutuksen nopeuttamiseksi, parantamiseksi ja/tai pidentämiseksi.

Rokotesuspension sisältämät muut aineet ovat:

natriumkloridi, histidiini, polysorbaatti 80 (E433), booraksi (E285) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

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

Gardasil on saatavilla 1, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.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@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

- Gardasil on esitetyssä ruiskussa, joka on käyttövalmiina pistettäväksi lihakseen (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen.
- Jos pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula lihakseen antoa varten.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ravista hyvin ennen käyttöä. Kiinnitä neula kääntämällä sitä myötöpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna koko annos noudattamalla tavanomaista hoitokäytäntöä.