

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio.

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annos (0,5 ml)

sisältää noin:

Ihmisen Papillomavirus ¹ tyypin 6 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen Papillomavirus ¹ tyypin 11 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen Papillomavirus ¹ tyypin 16 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen Papillomavirus ¹ tyypin 18 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisessa hiukkasmuodossa valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla .

³ adsorboitunut amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (225 mikrogrammaa Al).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Ennen ravistelua, Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Gardasil on rokote, joka on tarkoitettu ehkäisemään ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV), tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia tauteja: vaikea kohdunkaulan dysplasia (CIN 2/3), kohdunkaulan karsinooma, vaikeat ulkosynnyttinten dysplastiset leesiot (VIN 2/3), ja ulkoisten sukuelinten visvasyyllät (condyloma acuminata).

Käyttöaihe perustuu Gardasilin tehosta saatuun näyttöön aikuisilla naispuolisilla, 16–26-vuotiailla henkilöillä sekä Gardasilin immunogeenisuudesta saatuun näyttöön 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Suojaavaa tehoa ei ole tutkittu miehillä (ks. kappale 5.1).

Gardasilia tulee käyttää virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Ensimmäinen rokotesarja koostuu kolmesta erillisestä 0,5 ml:n annoksesta, jotka annetaan aikataululla: 0, 2 ja 6 kuukautta.

Jos rokotusaikataulua on muutettava, toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

Tehosterokotteen tarvetta ei ole osoitettu.

Lapset: Gardasilin käyttöä alle 9-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot sen immunogeenisuudesta, turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kappale 5.1).

Rokote tulee antaa lihakseen. Suositeltava pistospaikka on olkavarren hartialihaksen tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosa.

Gardasilia ei saa pistää suoneen. Ihonalaista ja ihonsisäistä annostelua ei ole tutkittu eikä sen vuoksi suositella käytettäväksi. (Ks. kappale 6.6.)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineosille tai apuaineille.

Gardasil-annoksesta yliherkkyysoireita saaneille henkilöille ei tule enää antaa jatkossa Gardasil-rokotetta.

Gardasilin antamista on lykättävä, jos potilaalla on akuutti, korkeakuumeinen sairaus. Kuitenkaan lievä sairaus, kuten ylähengitystieinfektio tai matala kuume, ei ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia injektoitavia rokotteita käytettäessä sopiva lääkehoito tulee olla aina helposti saatavilla rokotteen antamista seuraavien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Kuten mitkään muutkaan rokotteet, ei Gardasilkaan välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja. Gardasil suojaa ainoastaan HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Gardasililla ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei määrätä hoidoksi kohdunkaulan syöpään, vaikeaan kohdunkaulan dysplasiaan, vaikeaan ulkosyntyntien dysplasiaan, vaikeaan emättimen dysplasiaan tai genitaalialueen visvasyyliin. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu ehkäisemään muiden HPV:n aiheuttamien todennettujen leesioiden etenemistä.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas eikä Gardasil anna suojaa niitä HPV-tyyppejä vastaan, joita rokotteessa ei ole, eikä myöskään puhjenneita HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan rutiiniseulonta on edelleen erittäin tärkeä. Paikallisia seulontaa koskevia suosituksia tulee noudattaa.

Ei ole olemassa tietoa Gardasilin käytöstä potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste. Yksilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt, saattaa aktiivisen immunisaation tuottama vasta-ainevaste olla alentunut. Heikentynyt immuunivaste voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai muusta syystä.

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

Tehon kestoa ei tällä hetkellä tunneta. Suojatehon on havaittu jatkuvan 4,5 vuoden ajan kolmen annoksen rokotesarjan jälkeen. Pidemmän aikavälin seurantatutkimukset ovat meneillään (katso kappale 5.1).

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 ensimmäistä rokoteannosta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasilin antamisella samaan aikaan (mutta pistoksena annettavilla rokotteilla eri paikkaan) kuin hepatiitti-B-rokote (rekombinantti) ei ollut vaikutusta immuunivasteeseen HPV-tyypeille. Serosuojalukuihin (serosuojaustason anti-HBs ≥ 10 mIU/ml saavuttaneiden potilaiden suhteellinen osuus) sillä ei ollut vaikutusta (96,5 % annettaessa rokotteet samanaikaisesti ja 97,5 % vain hepatiitti B -rokotetta annettaessa). Vaste hepatiitti-B-rokotteelle oli hieman laskenut titterien geometrinen keskiarvojen suhteen (GMT). Tämän havainnon kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä.

Gardasilin samanaikaista antamista muiden kuin hepatiitti B -rokotteiden (rekombinantti) kanssa ei ole tutkittu.

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasilia saaneista naisista (iältään 16–26-vuotiaita) 57,5 % käytti hormonaalista ehkäisyä. Hormonien käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasilin immuunivasteeseen.

4.6 Raskaus ja imetys

Erityistä rokotetutkimusta raskaana oleville naisille ei ole tehty. Myyntilupaa edeltävän kliinisen kehitysohjelman aikana 2266 naista (rokote = 1115 vs. lumelääke = 1151) raportoi kuitenkin ainakin yhdestä raskaudesta. Kaiken kaikkiaan komplisoituneiden raskauksien osuudet olivat toisiaan vastaavia Gardasilia ja lumerokotetta saaneiden välillä. Niissä raskauksissa, joiden arvioitiin alkaneen 30 päivän sisällä rokotuksesta, Gardasilia saaneiden ryhmässä havaittiin viisi synnynnäistä epämuodostumaa, kun taas lumeryhmässä ei ollut yhtään synnynnäistä epämuodostumaa. Sen sijaan raskauksissa, joiden arvioitiin alkaneen yli 30 päivän kuluttua rokotuksesta, havaittiin Gardasilia saaneiden ryhmässä kymmenen synnynnäistä epämuodostumaa verrattuna 16 synnynnäiseen epämuodostumaan lumerokoteryhmässä. Havaitut epämuodostumat olivat yhtäläisiä verrattuna yleensä 16–26-vuotiailla naisilla raskauksissa havaittuihin epämuodostumiin verrattuna.

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Raskaudenaikainen Gardasilin annostelu ei indikoinut turvallisuussignaalia. Nämä tiedot eivät kuitenkaan riitä suosittamaan Gardasilia käytettäväksi raskauden aikana. Sen vuoksi rokotus tulisi lykätä raskauden päättymisen jälkeiseen aikaan.

Kaikkiaan 995 imettävälle äidille annettiin Gardasilia tai lumerokotetta kliinisten kokeiden rokotusten aikana. Haitallisten kokemusten määrät äitien ja rintaruokittujen lasten keskuudessa olivat yhteneviä rokotus- ja lumeryhmien välillä. Lisäksi rokotteen immunogeenisuus oli yhteneviä imettävien äitien ja rokottamishetkellä imettämättömien naisten välillä.

Gardasilia voidaan antaa imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Viidessä kliinisessä tutkimuksessa (neljä lumelääkekontrolloitua) tutkittaville annettiin Gardasilia tai lumerokotetta tutkimuksen alkamispäivänä ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Muutama tutkimukseen osallistunut (0,2%) keskeytti haittavaikutusten takia. Turvallisuus tutkittiin joko kokonaan väestöpohjaisessa tutkimuksessa (neljä tutkimusta) tai ennalta määritellyssä väestöpohjaisessa alaryhmässä (yksi tutkimus) käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil- tai lumerokotepistoksen jälkeen. Rokoteraporttiseurannassa olleisiin tutkittaviin kuului 6160 henkilöä (5088 naista, jotka olivat iältään 9–26-vuotiaita, ja 1072 miestä, jotka olivat iältään 9–15-vuotiaita tutkimuksen alkamishetkellä), jotka saivat Gardasilia. Lumelääkettä sai 4064 koehenkilöä.

Seuraavia rokotukseen liittyviä haittavaikutuksia todettiin vähintään 1,0%:lla Gardasilia saaneista ja myös enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Ne on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

[Erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); erittäin harvinainen ($< 1/10000$), näihin sisältyvät yksittäiset raportit]

Yleisluontoiset annostuspaikan häiriöt:

Erittäin yleinen: kuume.

Erittäin yleinen: Pistoskohdassa: eryteema, kipu, turvotus.

Yleinen: Pistoskohdassa: verenvuoto, kutina.

Lisäksi kliinisissä kokeissa sellaisten haittavaikutusten, jotka tutkimusjohtaja katsoi liittyvän rokotteeseen tai lumevalmisteeseen, havaittiin olevan esiintymistiheysiltään alle 1 %.

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Erittäin harvinainen: bronkospasmi.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Harvinainen: urtikaria

Gardasil-ryhmässä raportoitiin seitsemän urtikaria-tapausta (0,06 %) ja adjuvanttia sisältävässä lumelääkeryhmässä 17 tapausta (0,18 %).

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaatioissa raportoitiin kaikki uudet sairaudet neljän vuoden seuranta-ajalta. Gardasilia saaneiden 11813 henkilön ja lumerokotetta saaneiden 9710 henkilön joukossa raportoitiin 8 epäspesifitä artriittitapausta. Gardasil ryhmässä näistä oli 6 tapausta ja lumeryhmässä 2 tapausta.

4.9 Yliannostus

Suositteluja suurempien Gardasil-annosten käyttämisestä on raportoitu.

Yleensä yliannostuksesta raportoitujen tapausten haitta-profiili oli verrattavissa suositeltuihin yksittäisiin Gardasil-annoksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virusrokote, ATC-koodi: J07BM01

Toimintamekanismi

Gardasil on ei-infektiivinen rekombinantti kvadrivalentti rokote, joka on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 pääkapsidiproteiinin L1 viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). VLP:t eivät sisällä virus-DNA:ta, eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. HPV infektoi vain ihmisiä, mutta eläinkokeissa vastaavanlaiset papilloomavirukset antoivat viitteitä siitä, että L1 VLP -rokotteiden teho välittyy humoraalisen immuunivasteen kehittyessä.

HPV tyypeistä rokotteessa

- HPV 16 ja 18 aiheuttavat noin 70% vaikeista kohdunkaulan dysplasiatapauksista (CIN 2/3) ja noin 70% vaikeista ulkosynnyntien ja emättimen dysplasiatapauksista (VIN 2/3, VaIN 2/3) nuorilla naisilla ennen vaihdevuotia. Muut HPV-tyypit, jotka eivät sisällyneet rokotteeseen, aiheuttavat 20–30 % muista CIN 2/3, VIN 2/3 ja VaIN 2/3 -tapauksista. CIN 2/3 on todettu olevan invasiivisen kohdunkaulan syövän välitön esiaste. VIN 3 on huomattava riskitekijä ulkosynnyntisyövän kehittymisessä nuorilla naisilla ennen vaihdevuotia, jos he ovat infektoituneet karsinogeenisillä HPV-tyypeillä.
- HPV 6 ja 11 aiheuttavat 90% genitaalialueen visvasyyliätapauksista
- HPV 6, 11, 16 ja 18 aiheuttavat 35–50% CIN 1 -tapauksista tai lieviä kohdunkaulan dysplasiatapauksista.

Kliiniset tutkimukset

Gardasilin teho arvioitiin neljässä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetuissa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana 20541 naista, joiden ikä vaihteli 16–26 vuoden välillä tutkimukseen kirjaamishetkellä. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV infektiota toteamiseksi tehtävää ennakokseulontaa.

Ensisijaiset tehopäätepiisteet sisälsivät HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat ulkosynnyntien ja emättinleesiot (genitaalialueen visvasyyliä, VIN, VaIN) ja CIN, kaikki voimakkuusasteet (tutkimussuunnitelma 013, Future I), HPV -tyypeistä 16 – tai 18 johtuvat CIN 2/3 ja AIS (tutkimussuunnitelma 015, Future II), HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuva jatkuva infektiota (tutkimussuunnitelma 007) ja HPV-tyypistä 16 johtuva jatkuva infektiota (tutkimussuunnitelma 005).

Kohdunkaulan epiteelinsisäisen neoplasian (CIN) aste 2/3 (kohtuullisesta vaikeaan dysplasiaan) käytettiin kliinisissä kokeissa kliinisenä surrogaattimarkkerina kohdunkaulan syöväälle

Profylaktinen teho

Alkuanalyysit tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (n = kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta ja ei infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-virusilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Tehon arvioiminen alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 73 % tutkittavista ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) kaikille neljälle HPV-tyypille tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Teho henkilöillä, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen kyseiselle HPV-tyypille (tyypeille)

Tehotulokset relevanteilla päätepiesteillä PPE-väestöryhmässä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Gardasilin tehon analyysi CIN 2/3 ja genitaalialueen visvasyyliä vastaan PPE-

väestössä

	Gardasil		Placebo		% Tehokkuus (95 % CI)
	n	Tapausten määrä	n	Tapausten määrä	
Tyyppeihin HPV 16- tai HPV 18-liittyvät CIN 2/3 tai AIS					
Tutkimusselostus 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Tutkimusselostus 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0, 100,0)
Tutkimusselostus 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5, 100,0)
Tutkimusselostus 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9, 100,0)
<i>Yhdistetyt protokollats</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9, 100,0)
HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyvät genitaalialueen visvasyyvät					
Tutkimusselostus 007	235	0	233	3	100,0 (<0, 100,0)
Tutkimusselostus 013#	2261	0	2279	29	100,0 (86,4, 100,0)
Tutkimusselostus 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2, 100,0)
<i>Yhdistetyt tutkimusselostukset</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7, 100,0)

*Arvioitu vain Gardasilin HPV 16 L1 VLP -komponentilla

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN- (1, 2, 3) tai AIS-tapauksia vastaan oli 100 % (97,5% CI: 87,4, 100,0) tutkimussuunnitelmassa 013, jossa se oli ensisijainen päätepiste ja 95.2% (95% CI: 87,2, 98,7) yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa.

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN 1 -tapauksia vastaan oli 100 % (95% CI: 84,1, 100,0) tutkimussuunnitelmissa 013 ja 93,1 % (95 % CI: 81,4, 98,2) yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa.

Integroidussa analyysissä (tutkimussuunnitelmat 007, 013, 015) Gardasilin teho HPV 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia korkea-asteisia ulkosynnytinleesioita VIN 2/3 vastaan oli 100 % (95% CI: 41,4, 100,0). Rokotteen teho korkea-asteisia emätinleesioita (VaIN 2/3) vastaan ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä. Yhteensä VIN 2/3 -tapauksia oli kahdeksan ja VaIN 2/3 -tapauksia oli viisi, kaikki ilmenivät lumeryhmässä.

Kahdentoista kuukauden määritelmän tai pysyvän infektion (= ainakin kaksi positiivista näytettä vähintään 12 kuukauden välein otettuna) määritelmän pohjalta teho pysyvää HPV 16 infektiota vastaan oli 93,3% (95% CI: 79,1, 98,7) tutkimussuunnitelmassa 005. Tutkimussuunnitelmassa 007, Gardasilin teho pysyvää HPV 16 tai HPV 18 infektiota vastaan oli 100% (95% CI: 43,3, 100,0). Kaiken kaikkiaan pysyviä HPV 16 infektiota todettiin kuusi kappaletta ja pysyviä HPV 18 infektiota todettiin kaksi kappaletta, kaikki lumeryhmissä.

Teho potilailla, joilla oli parhaillaan tai joilla oli aiemmin ollut infektio

Todistetta ei ollut suojan tehosta sellaisten HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan, jolle potilas oli PCR-positiivinen ja/tai seropositivinen. Kuitenkin niillä henkilöillä, jotka olivat jo infektoituneet yhdestä tai useammasta rokotteeseen sisältyvästä HPV-tyypistä ennen rokotusta, oli suoja muiden rokotteiden HPV-tyyppien aiheuttamaa kliinistä tautia vastaan.

Tulokset modifioitujen hoitoaikeiden väestöryhmästä (modified intent-to-treat, MITT), jossa tutkimushenkilöt saivat määritelmän mukaan vähintään yhden rokotuksen riippumatta HPV-statuksen perustasosta 1. päivänä ja jossa ilmaantuneiden tapausten laskenta aloitettiin kuukausi 1. rokoteannoksen jälkeen, on esitetty taulukossa 2. Tämä väestö muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV infektion ja sairauksien suhteen tutkimukseen kirjautumishetkellä.

Taulukko 2: Gardasilin teho modifoidun hoitoaikeen väestöryhmissä sisältäen naiset riippumatta lähtötilanteen HPV statuksesta

Päätepiisteet	Gardasil tai HPV 16 L1 VLP -rokote		Lume		% lasku (95 % CI)
	N	Cases	N	Cases	
HPV -tyypeistä 16/18 johtuvat CIN 2/3 tai AIS#	9831	122	9896	201	39,0 (23,3, 51,7)
HPV -tyypeistä 16/18 johtuva VIN 2/3*	8954	7	8962	18	61,0 (2,1, 86,2)
HPV -tyypeistä 16/11/16/18 johtuvat genitaalialueen visvasyyvät	8954	58	8962	184	68,5 (57,5, 77,0)

#Tutkimussuunnitelmat 005, 007, 013 ja 015 yhdistettynä

*Tutkimussuunnitelma 007, 013 ja 015 yhdistettynä

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia CIN- (1, 2, 3) tai AIS-tapauksia vastaan oli 46,4% (95% CI: 35,2, 55,7) tässä samassa väestössä.

Kaikkiaan 12%:lla yhdistetystä tutkimusväestöstä oli normaalista poikkeava Papa-testin tulos, joka viittasi CIN-tapaukseen 1. päivänä. Rokotteen teho pysyi korkeana henkilöillä, joilla oli normaalista poikkeava Papa-testin tulos 1. päivänä ja jotka eivät olleet infektioituneet kyseiselle rokotteen HPV-tyypeille 1. päivänä. Rokotteen tehoa ei havaittu henkilöillä, joilla oli normaalista poikkeava Papa-testin tulos 1. päivänä ja jotka olivat jo infektioituneet kyseiselle rokotteen HPV-tyypeille 1. päivänä

Immunogeenisuus

Immuunivasteen mittaaminen

HPV-rokotteille ei ole määritetty suojatehoon liittyvää minimivasta-ainetasoa.

Gardasilin immunogeenisuuden määrittämiseen osallistui 8915 naista (Gardasil n = 4666; lumerokote n = 4249), joiden ikä vaihteli 18 ja 26 vuoden välillä, ja 3400 naista (Gardasil n = 1471; lumerokote n = 583) ja miestä (Gardasil n = 1071; lumerokote n = 275) sekä nuorta, joiden ikä oli 9–17 vuotta.

Kunkin rokotetyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyypille ominaista immuunimittausmenetelmää, kompetitiivista Luminex-pohjaista immuunigeenisuuden arviointia (cLIA), jossa käytettiin tyypille ominaisia standardeja. Tällä arvioinnilla mitataan vasta-aineet neutralisoivia epitooppeja vastaan kullekin HPV-tyypille

Immuunivasteet Gardasiliin

Kaikissa testatuissa ikäryhmissä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi anti-HPV-tyypeille kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (99,9 %), anti-HPV 11 (99,8 %), anti-HPV 16 (99,8%) ja anti-HPV-18 (99,6 %). Anti-HPV tittereiden geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titers, GMT) olivat korkeita kaikissa Gardasiliä saaneissa ikäryhmissä kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Anti-HPV-tasot niillä lumeryhmän henkilöillä, jotka olivat parantuneet HPV-infektiosta (seropositiivinen ja PCR-negatiivinen), olivat olennaisesti alhaisemmat kuin rokotteen indusoimat tasot. Lisäksi anti-HPV-tasot pysyivät rokotetuilla henkilöillä korkeampina vaiheen III tutkimusten pitkäaikaisen seurannan aikana.

Gardasilin tehon ekstrapoloiminen nuorista aikuisista naisista varhaisnuoriin

Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 016) Gardasilin immunogeenisuutta verrattiin 10–15-vuotiaiden poikien ja tyttöjen sekä 16–23-vuotiaiden murrosikäisten ja nuorten naisten välillä. Rokoteryhmästä 99,1 – 100% muuttui seropositiivisiksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 3 verrataan anti-HPV 6, 11, 16 ja 18 tiittereiden geometrisia keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9 – 15 –vuotiaiden mies- ja naispuolisten henkilöiden ja 16 – 26 –vuotiaiden naisten välillä.

Taulukko 3: Immunogeenisuuden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden miespuolisten ja naispuolisten henkilöiden ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä (protokollan mukainen- väestöryhmä), perustuu cLIA:lla mitattuihin vasta-ainetittereihin

	9–15-vuotiaat miespuoliset (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		9–15-vuotiaat naispuoliset (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		16–26-vuotiaat naispuoliset (Tutkimussuunnitelmat 013 ja 015)	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5340, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)

GMT- titterien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU= milli-Merck-yksikköä)

Anti-HPV-vasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla eivät olleet huonompia kuin anti-HPV-vasteet 16–26-vuotiailla nuorilla naisilla, joille teho määritettiin vaiheen III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään, ja 7. kuukautena anti-HPV-tasot olivat merkittävästi korkeammat alle 12-vuotiailla henkilöillä kuin sitä vanhemmilla.

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

Gardasilin immunogeenisuus ja turvallisuus on osoitettu 9–15-vuotiailla pojilla. Suojaavaa tehoa miespuolisilla ei ole arvioitu.

Immuunivasteen pysyvyys

Tutkimussuunnitelmassa 007 havaittiin 7. tutkimuskuukauden kohdalla, 16–23-vuotiaitten naisten anti-HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 titterien geometristen keskiarvojen (GMT) olevan korkeimmillaan. GMT-arvot laskivat 24. kuukauteen asti ja vakiintuivat sen jälkeen vähintään 60. kuukauteen asti. Seuranta-aika on tällä hetkellä rajoittunut kahteen vuoteen nuorten naisten vaiheen III tutkimuksissa ja 18 kuukauteen murrosikäisten tutkimuksissa. Kolmen annoksen jälkeistä immuniteetin tarkkaa kestoa ei ole määritetty.

Näyttö anamnestisista (immunologisen muistin) vasteista

Näyttö anamnestisesta vasteesta todettiin niillä rokotetuilla, jotka olivat seropositiivisia vastaavalle HPV-tyypille (-tyypeille) ennen rrokotusta. Lisäksi niiden rokotettujen alaryhmä, jotka saivat tehosteannoksen Gardasilia viiden vuoden päästä rrokotusten aloittamisesta, kehittivät nopean ja voimakkaan anamnestisen vasteen, joka ylitti kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen havaitut anti-HPV:n GMT-arvot.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei vaadita rokotteilta

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erityistä ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tullut esille yksittäisannoksen ja toistuvien annosten toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevassa tutkimuksessa.

Gardasil indusoi spesifejä vasta-aineita HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan raskaana olevilla rotilla, jotka saivat yhden tai useampia injektioita lihakseen. Vasta-aineet kaikkia neljää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin raskauden ja mahdollisesti imetyksen aikana. Hoidosta aiheutuvia vaikutuksia kehitykseen, käyttäytymiseen, jälkeläisten tuottamiseen tai jälkeläisten hedelmällisyyteen ei ollut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumboraaatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Adjuvantit,
katso
kappale 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Kolme
vuotta

6.4 Varastointia koskevat erikoisvarotoimenpiteet

Säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä. Suojattava valolta pitämällä säiliö ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,5 ml suspensiota injektio-pullossa (tyypin 1 lasia), tulppa (FluoroTec- tai teflonpäällysteinen, klooributyylilastomeeria) sekä avattava muovikorkki (alumiininen kiristysvanne) Pakkauskoot ovat 1 ja 10.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muu käsittely

Rokote tulee käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Laimennusta tai uudelleensekoitusta ei tarvita. Suositettu rokoteannos tulee käyttää kokonaisuudessaan.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä. Perusteellinen ravistelu juuri ennen käyttöä on tarpeen, jotta rokote on annosteltaessa suspensiona.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava ennen käyttöä visuaalisesti. Niissä ei saa olla hiukkasia tai värin muuttumista. Valmistetta ei tule käyttää, jos siinä on hiukkasia tai se ei ole oikean värinen.

Kertakäyttöisen injektiopullon käyttö

Vedä 0,5 ml annos rokotetta kertakäyttöinjektiopullosta sterilillä neulalla ja ruiskulla, joissa ei ole säilöntäaineita, antiseptisiä aineita tai puhdistusaineita. Kun neula on työnnetty kertakäyttöinjektiopulloon, ruiskuun vedetty rokote tulee käyttää heti, ja injektiopullo on sen jälkeen hävitettävä.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitunut).

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annos (0,5 ml)
sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 6 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 11 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 16 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 18 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisessa hiukkasmuodossa valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla .

³ adsorboitunut amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (225 mikrogrammaa Al).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Ennen ravistelua, Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

4. KLIINISET TIEDOT

Gardasil on rokote, joka on tarkoitettu ehkäisemään ihmisen papilloomaviruksen (Human Papillomavirus, HPV), tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia tauteja: vaikea kohdunkaulan dysplasia (CIN 2/3), kohdunkaulan karsinooma, vaikeat ulkosynnyttinten dysplastiset leesiot (VIN 2/3), ja ulkoisten sukuelinten visvasyyllät (condylooma acuminata).

Käyttöaihe perustuu Gardasilin tehosta saatuun näyttöön aikuisilla naispuolisilla, 16–26-vuotiailla henkilöillä sekä Gardasilin immunogeenisuudesta saatuun näyttöön 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Suojaavaa tehoa ei ole tutkittu miehillä (ks. kappale 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ensimmäinen rokotesarja koostuu kolmesta erillisestä 0,5 ml:n annoksesta, jotka annetaan aikataululla: 0, 2 ja 6 kuukautta.

Jos rrokotusaikataulua on muutettava, toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

Tehosterokotteen tarvetta ei ole osoitettu.

Lapset: Gardasilin käyttöä alle 9-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot sen immunogeenisuudesta, turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kappale 5.1).

Rokote tulee antaa lihakseen. Suositeltava pistospaikka on olkavarren hartialihaksen tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosa.

Gardasilia ei saa pistää suoneen. Ihonalaista ja ihonsisäistä annostelua ei ole tutkittu eikä sen vuoksi suositella käytettäväksi. (Ks. kappale 6.6.)

4.4 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineosille tai apuaineille.

Gardasil-annoksesta yliherkkyysoireita saaneille henkilöille ei tule enää antaa jatkossa Gardasil-rokotetta.

Gardasilin antamista on lykättävä, jos potilaalla on akuutti, korkeakuumeinen sairaus. Kuitenkaan lievä sairaus, kuten ylähengitystieinfektio tai matala kuume, ei ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikkia injektoitavia rokotteita käytettäessä sopiva lääkehoito tulee olla aina helposti saatavilla rokotteen antamista seuraavien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta. Kuten mitkään muutkaan rokotteet, ei Gardasilkaan välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja. Gardasil suojaa ainoastaan HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvien tauteja vastaan.

Gardasililla ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei määrätä hoidoksi kohdunkaulan syöpään, vaikeaan kohdunkaulan dysplasiaan, vaikeaan ulkosynnyntinten dysplasiaan, vaikeaan emättimen dysplasiaan tai genitaalialueen visvasyyliin. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu ehkäisemään muiden HPV:n aiheuttamien todennettujen leesioiden etenemistä.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas eikä Gardasil anna suojaa niitä HPV-tyyppejä vastaan, joita rokotteessa ei ole, eikä myöskään puhjenneita HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan rutiiniseulonta on edelleen erittäin tärkeä. Paikallisia seulontaa koskevia suosituksia tulee noudattaa.

Ei ole olemassa tietoa Gardasilin käytöstä potilailla, joilla on heikentynyt immuunivaste. Yksilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt, saattaa aktiivisen immunisaation tuottama vasta-ainevaste olla alentunut. Heikentynyt immuunivaste voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai muusta syystä.

Tämän rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta rokotettaessa trombosytopeniaa tai muuta hyttymishäiriötä sairastavia henkilöitä, koska rokotteen antaminen lihakseen voi aiheuttaa heille verenvuotoa.

Tehon kestoa ei tällä hetkellä tunneta. Suojatehon on havaittu jatkuvan 4,5 vuoden ajan kolmen annoksen rokotesarjan jälkeen. Pidemmän aikavälin seurantatutkimukset ovat meneillään (katso kappale 5.1).

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 ensimmäistä rokoteannosta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Gardasilin antamisella samaan aikaan (mutta pistoksena annettavilla rokotteilla eri paikkaan) kuin hepatiitti-B-rokote (rekombinantti) ei ollut vaikutusta immuunivasteeseen HPV-tyypeille. Serosuojalukuihin (serosuojaustason anti-HBs ≥ 10 mIU/ml saavuttaneiden potilaiden suhteellinen osuus) sillä ei ollut vaikutusta (96,5 % annettaessa rokotteet samanaikaisesti ja 97,5 % vain hepatiitti B -rokotetta annettaessa). Vaste hepatiitti-B-rokotteelle oli hieman laskenut titterien geometristen keskiarvojen suhteen (GMT). Tämän havainnon kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä.

Gardasilin samanaikaista antamista muiden kuin hepatiitti B -rokotteiden (rekombinantti) kanssa ei ole tutkittu.

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Gardasilia saaneista naisista (iältään 16–26-vuotiaita) 57,5 % käytti hormonaalista ehkäisyä. Hormoniehkäisyn käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Gardasilin immuunivasteeseen.

4.6 Raskaus ja imetys

Eryistä rokotetutkimusta raskaana oleville naisille ei ole tehty. Myyntilupaa edeltävän kliinisen kehitysohjelman aikana 2266 naista (rokote = 1115 vs. lumelääke = 1151) raportoi kuitenkin ainakin yhdestä raskaudesta. Kaiken kaikkiaan komplisoituneiden raskauksien osuudet olivat toisiaan vastaavia Gardasilia ja lumerokotetta saaneiden välillä. Niissä raskauksissa, joiden arvioitiin alkaneen 30 päivän sisällä rrokotuksesta, Gardasilia saaneiden ryhmässä havaittiin viisi synnynnäistä epämuodostumaa, kun taas lumeryhmässä ei ollut yhtään synnynnäistä epämuodostumaa. Sen sijaan raskauksissa, joiden arvioitiin alkaneen yli 30 päivän kuluttua rrokotuksesta, havaittiin Gardasilia saaneiden ryhmässä kymmenen synnynnäistä epämuodostumaa verrattuna 16 synnynnäiseen epämuodostumaan lumerokoteryhmässä. Havaitut epämuodostumat olivat yhtäläisiä verrattuna yleensä 16–26-vuotiailla naisilla raskauksissa havaittuihin epämuodostumiin verrattuna.

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Raskaudenaikainen Gardasilin annostelu ei indikoinut turvallisuussignaalia. Nämä tiedot eivät kuitenkaan riitä suosittamaan Gardasilia käytettäväksi raskauden aikana. Sen vuoksi rokotus tulisi lykätä raskauden päättymisen jälkeiseen aikaan.

Kaikkiaan 995 imettävälle äidille annettiin Gardasilia tai lumerokotetta kliinisten kokeiden rokotusten aikana. Haitallisten kokemusten määrät äitien ja rintaruokittujen lasten keskuudessa olivat yhteneviä rokotus- ja lumeryhmien välillä. Lisäksi rokotteen immunogeenisuus oli yhteneviä imettävien äitien ja rokottamishetkellä imettämättömien naisten välillä.

Gardasilia voidaan antaa imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Viidessä kliinisessä tutkimuksessa (neljä lumelääkekontrolloitua) tutkittaville annettiin Gardasilia tai lumerokotetta tutkimuksen alkamispäivänä ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Muutama tutkimukseen osallistunut (0,2%) keskeytti haittavaikutusten takia. Turvallisuus tutkittiin joko kokonaan väestöpohjaisessa tutkimuksessa (neljä tutkimusta) tai ennalta määritellyssä väestöpohjaisessa alaryhmässä (yksi tutkimus) käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Gardasil- tai lumerokotepistoksen jälkeen. Rokoteraporttiseurannassa olleisiin tutkittaviin kuului 6160 henkilöä (5088 naista, jotka olivat iältään 9–26-vuotiaita, ja 1072 miestä, jotka olivat iältään 9–15-vuotiaita tutkimuksen alkamishetkellä), jotka saivat Gardasilia. Lumelääkettä sai 4064 koehenkilöä.

Seuraavia rokotukseen liittyviä haittavaikutuksia todettiin vähintään 1,0 %:lla Gardasilia saaneista ja myös enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Ne on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

[Erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); erittäin harvinainen ($< 1/10000$), näihin sisältyvät yksittäiset raportit]

Yleisluontoiset annostuspaikan häiriöt:

Erittäin yleinen: kuume.

Erittäin yleinen: Pistoskohdassa: eryteema, kipu, turvotus.

Yleinen: Pistoskohdassa: verenvuoto, kutina.

Lisäksi kliinisissä kokeissa sellaisten haittavaikutusten, jotka tutkimusjohtaja katsoi liittyvän rokotteeseen tai lumevalmisteseen, havaittiin olevan esiintymistiheysiltään alle 1%.

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Erittäin harvinainen: bronkospasmi.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Harvinainen: urtikaria

Gardasil-ryhmässä raportoitiin seitsemän urtikaria-tapausta (0,06 %) ja adjuvanttia sisältävässä lumelääkeryhmässä 17 tapausta (0,18 %).

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaatioissa raportoitiin kaikki uudet sairaudet neljän vuoden seuranta-ajalta. Gardasilia saaneiden 11813 henkilön ja lumerokotetta saaneiden 9710 henkilön joukossa raportoitiin 8 epäspesifitää artriittitapausta. Gardasil ryhmässä näistä oli 6 tapausta ja lumeryhmässä 2 tapausta.

4.9 Yliannostus

Suositteluja suurempien Gardasil-annosten käyttämisestä on raportoitu.

Yleensä yliannostuksesta raportoitujen tapausten haittaprofiili oli verrattavissa suositeltuihin yksittäisiin Gardasil-annoksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virusrokote, ATC-koodi: J07BM01

Toimintamekanismi

Gardasil on ei-infektoiva rekombinantti kvadrivalentti rokote, joka on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 pääkapsidiproteiiniin L1 viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). VLP:t eivät sisällä virus-DNA:ta, eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. HPV infektoi vain ihmisiä, mutta eläinkokeissa vastaavanlaiset papilloomavirukset antoivat viitteitä siitä, että L1 VLP -rokotteiden teho välittyi humoraalisen immuunivasteen kehittyessä.

HPV tyypeistä rokotteessa

- HPV 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % vaikeista kohdunkaulan dysplasiatapauksista (CIN 2/3) ja noin 70% vaikeista ulkosynnytinten ja emättimen dysplasiatapauksista (VIN 2/3, VaIN 2/3) nuorilla naisilla ennen vaihdevuotia. Muut HPV-tyypit, jotka eivät sisällyneet rokotteeseen, aiheuttavat 20–30 % muista CIN 2/3, VIN 2/3 ja VaIN 2/3 -tapauksista. CIN 2/3 on todettu olevan invasiivisen kohdunkaulan syövän välitön esiaste. VIN 3 on huomattava riskitekijä ulkosynnytinsyövän kehittämisessä nuorilla naisilla ennen vaihdevuotia, jos he ovat infektoituneet karsinogeenisillä HPV-tyypeillä.
- HPV 6 ja 11 aiheuttavat 90 % genitaalialueen visvasyyliätapauksista
- HPV6, 11,16 ja 18 aiheuttavat 35–50 % CIN 1 -tapauksista tai lievistä kohdunkaulan dysplasiatapauksista.

Kliiniset tutkimukset

Gardasilin teho arvioitiin neljässä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetuissa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana. 20541 naista, joiden ikä vaihteli 16–26 vuoden välillä tutkimukseen kirjaamishetkellä. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV infektiota toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa.

Ensisijaiset tehopäätepiisteet sisälsivät HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat ulkosynnytin- ja emätinleesiot (genitaalialueen visvasyyliä, VIN, VaIN) ja CIN, kaikki voimakkuusasteet (tutkimussuunnitelma 013, Future I), HPV -tyypeistä 16 – tai 18 johtuvat CIN 2/3 ja AIS (tutkimussuunnitelma 015, Future II), HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuva jatkuva infektio (tutkimussuunnitelma 007) ja HPV-tyypistä 16 johtuva jatkuva infektio (tutkimussuunnitelma 005).

Kohdunkaulan epiteelinsisäisen neoplasian (CIN) aste 2/3 (kohtuullisesta vaikeaan dysplasiaan) käytettiin kliinisissä kokeissa kliinisenä surrogaattimarkkerina kohdunkaulan syövälle

Profylaktinen teho

Alkuanalyysit tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (n = kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta ja ei infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Tehon arvioiminen alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 73% tutkittavista ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) kaikille neljälle HPV-tyypille tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Teho henkilöillä, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen kyseiselle HPV-tyypille (tyypeille)

Tehotulokset relevanteilla päätepiesteillä PPE-väestöryhmässä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Gardasilin tehon analyysi CIN 2/3 ja genitaalialueen visvasyyliä vastaan PPE-väestössä

	Gardasil	Placebo	% Tehokkuus
--	----------	---------	-------------

	n	Tapausten määrä	n	Tapausten määrä	(95 % CI)
Tyyppeihin HPV 16- tai HPV 18-liittyvät CIN 2/3 tai AIS					
Tutkimusselostus 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Tutkimusselostus 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0,100,0)
Tutkimusselostus 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5, 100,0)
Tutkimusselostus 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9,100,0)
<i>Yhdistetyt protokollats</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9,100,0)
HPV-tyyppeihin 6/11/16/18 liittyvät genitaalialueen visvasyyliät					
Tutkimusselostus 007	235	0	233	3	100,0 (<0, 100,0)
Tutkimusselostus 013#	2261	0	2279	29	100,0 (86,4, 100,0)
Tutkimusselostus 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2, 100,0)
<i>Yhdistetyt tutkimusselostukset</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7, 100,0)

*Arvioitu vain Gardasilin HPV 16 L1 VLP -komponentilla

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN- (1, 2, 3) tai AIS-tapauksia vastaan oli 100 % (97,5% CI: 87,4, 100,0) tutkimussuunnitelmassa 013, jossa se oli ensisijainen päätepiste ja 95,2% (95% CI: 87,2, 98,7) yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa.

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN 1 -tapauksia vastaan oli 100 % (95% CI; 84,1, 100,0) tutkimussuunnitelmissa 013 ja 93,1 % (95 % CI: 81,4, 98,2) yhdistetyissä tutkimussuunnitelmissa.

Integroidussa analyysissä (tutkimussuunnitelmat 007, 013, 015) Gardasilin teho HPV 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia korkea-asteisia ulkosynnyntinleesioita VIN 2/3 vastaan oli 100 % (95% CI: 41,4, 100,0). Rokotteen teho korkea-asteisia emätinleesioita (VaIN 2/3) vastaan ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä. Yhteensä VIN 2/3 -tapauksia oli kahdeksan ja VaIN 2/3 -tapauksia oli viisi, kaikki ilmenivät lumeryhmässä.

Kahdentoista kuukauden määritelmän tai pysyvän infektion (= ainakin kaksi positiivista näytettä vähintään 12 kuukauden välein otettuna) määritelmän pohjalta teho pysyvää HPV 16 infektiota vastaan oli 93,3% (95% CI: 79,1, 98,7) tutkimussuunnitelmassa 005. Tutkimussuunnitelmassa 007, Gardasilin teho pysyvää HPV 16 tai HPV 18 infektiota vastaan oli 100% (95% CI: 43,3, 100,0). Kaiken kaikkiaan pysyviä HPV 16 infektiota todettiin kuusi kappaletta ja pysyviä HPV 18 infektiota todettiin kaksi kappaletta, kaikki lumeryhmissä.

Teho potilailla, joilla oli parhaillaan tai joilla oli aiemmin ollut infektio

Todistetta ei ollut suojan tehosta sellaisten HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan, jolle potilas oli PCR-positiivinen ja/tai seropositivinen. Kuitenkin niillä henkilöillä, jotka olivat jo infektoituneet yhdestä tai useammasta rokotteeseen sisältyvästä HPV-tyypistä ennen rrokotusta, oli suoja muiden rokotteiden HPV-tyyppien aiheuttamaa kliinistä tautia vastaan.

Tulokset modifioitujen hoitoaikeiden väestöryhmästä (modified intent-to-treat, MITT), jossa tutkimushenkilöt saivat määritelmän mukaan vähintään yhden rokotuksen riippumatta HPV-statusen perustasosta 1. päivänä ja jossa ilmaantuneiden tapausten laskenta aloitettiin kuukausi 1. rokoteannoksen jälkeen, on esitetty taulukossa 2. Tämä väestö muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV infektion ja sairauksien suhteen tutkimukseen kirjautumishetkellä.

Taulukko 2: Gardasilin teho modifoidun hoitoaikkeen väestöryhmissä sisältäen naiset riippumatta lähtötilanteen HPV statuksesta

Päätepiesteet	Gardasil tai HPV 16 L1 VLP -rokote		Lume		% lasku (95 % CI)
	N	Cases	N	Cases	
HPV -tyypeistä 16/18 johtuvat CIN 2/3 tai AIS [#]	9831	122	9896	201	39,0 (23,3, 51,7)
HPV -tyypeistä 16/18 johtuva VIN 2/3*	8954	7	8962	18	61,0 (2,1, 86,2)
HPV -tyypeistä 16/11/16/18 johtuvat genitaalialueen visvasyyliät*	8954	58	8962	184	68,5 (57,5, 77,0)

[#]Tutkimussuunnitelmat 005, 007, 013 ja 015 yhdistettynä

*Tutkimussuunnitelma 007, 013 ja 015 yhdistettynä

Gardasilin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia CIN- (1, 2, 3) tai AIS-tapauksia vastaan oli 46,4% (95% CI: 35,2, 55,7) tässä samassa väestössä.

Kaikkiaan 12 %:lla yhdistetystä tutkimusväestöstä oli normaalista poikkeava Papa-testin tulos, joka viittasi CIN-tapaukseen 1. päivänä. Rokotteen teho pysyi korkeana henkilöillä, joilla oli normaalista poikkeava Papa-testin tulos 1. päivänä ja jotka eivät olleet infektioituneet kyseiselle rokotteen HPV-tyypeille 1. päivänä. Rokotteen tehoa ei havaittu henkilöillä, joilla oli normaalista poikkeava Papa-testin tulos 1. päivänä ja jotka olivat jo infektioituneet kyseiselle rokotteen HPV-tyypeille 1. päivänä

Immunogeenisuus

Immuunivasteen mittaaminen

HPV-rokotteille ei ole määritetty suojatehoon liittyvää minimivasta-ainetasoa.

Gardasilin immunogeenisuuden määrittämiseen osallistui 8915 naista (Gardasil n = 4666; lumerokote n = 4249), joiden ikä vaihteli 18 ja 26 vuoden välillä, ja 3400 naista (Gardasil n = 1471; lumerokote n = 583) ja miestä (Gardasil n = 1071; lumerokote n = 275) sekä nuorta, joiden ikä oli 9–17 vuotta.

Kunkin rokotetyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyypille ominaista immuunimittausmenetelmää, kompetitiivista Luminex-pohjaista immuunigeenisuuden arviointia (cLIA), jossa käytettiin tyypille ominaisia standardeja. Tällä arvioinnilla mitataan vasta-aineet neutralisoivia epitoppeja vastaan kullekin HPV-tyypille

Immuunivasteet Gardasiliin

Kaikissa testatuissa ikäryhmissä tutkitut muuttuivat seroposiitiviksi anti-HPV-tyypeille kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (99,9 %), anti-HPV 11 (99,8 %), anti-HPV 16 (99,8%) ja anti-HPV-18 (99,6 %). Anti-HPV titereiden geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titers, GMT) olivat korkeita kaikissa Gardasiliä saaneissa ikäryhmissä kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Anti-HPV-tasot niillä lumeryhmän henkilöillä, jotka olivat parantuneet HPV-infektiosta (seroposiitivinen ja PCR-negatiivinen), olivat olennaisesti alhaisemmat kuin rokotteen indusoimat tasot. Lisäksi anti-HPV-tasot pysyivät rokotetuilla henkilöillä korkeampina vaiheen III tutkimusten pitkäaikaisen seurannan aikana.

Gardasilin tehon ekstrapoloiminen nuorista aikuisista naisista varhaisnuoriin

Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 016) Gardasilin immunogeenisuutta

verrattiin 10–15-vuotiaiden poikien ja tyttöjen sekä 16–23-vuotiaiden murrosikäisten ja nuorten naisten välillä. Rokoteryhmästä 99,1 – 100% muuttui seropositiivisiksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 3 verrataan anti-HPV 6, 11, 16 ja 18 tiittereiden geometrisia keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9 – 15 –vuotiaiden mies- ja naispuolisten henkilöiden ja 16 – 26 –vuotiaiden naisten välillä.

Taulukko 3: Immunogeenisuuden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden miespuolisten ja naispuolisten henkilöiden ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä (protokollan mukainen-väestöryhmä), perustuu cLIA:lla mitattuihin vasta-ainetiittereihin

	9–15-vuotiaat miespuoliset (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		9–15-vuotiaat naispuoliset (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		16–26-vuotiaat naispuoliset (Tutkimussuunnitelmat 013 ja 015)	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5340, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- titterien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU= milli-Merck-yksikköä)						

Anti-HPV-vasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla tytöillä ja pojilla eivät olleet huonompia kuin anti-HPV-vasteet 16–26-vuotiailla nuorilla naisilla, joille teho määritettiin vaiheen III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään, ja 7. kuukautena anti-HPV-tasot olivat merkittävästi korkeammat alle 12-vuotiailla henkilöillä kuin sitä vanhemmilla.

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

Gardasilin immunogeenisuus ja turvallisuus on osoitettu 9–15-vuotiailla pojilla. Suojaavaa tehoa miespuolisilla ei ole arvioitu.

Immuunivasteen pysyvyys

Tutkimussuunnitelmassa 007 havaittiin 7. tutkimuskuukauden kohdalla, 16–23-vuotiaitten naisten anti-HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 tiitterien geometristen keskiarvojen (GMT) olevan korkeimmillaan. GMT-arvot laskivat 24. kuukauteen asti ja vakiintuivat sen jälkeen vähintään 60. kuukauteen asti. Seuranta-aika on tällä hetkellä rajoittunut kahteen vuoteen nuorten naisten vaiheen III tutkimuksissa ja 18 kuukauteen murrosikäisten tutkimuksissa. Kolmen annoksen jälkeistä immuniteetin tarkkaa kestoa ei ole määritetty.

Näyttö anamnestisista (immunologisen muistin) vasteista

Näyttö anamnestisesta vasteesta todettiin niillä rokotetuilla, jotka olivat seropositiivisia vastaavalle HPV-tyypille (-tyypeille) ennen rokotusta. Lisäksi niiden rokotettujen alaryhmä, jotka saivat tehosteannoksen Gardasilia viiden vuoden päästä rokotusten aloittamisesta, kehittivät nopean ja voimakkaan anamnestisen vasteen, joka ylitti kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen havaitut anti-HPV:n GMT-arvot.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei vaadita rokotteilta

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erityistä ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tullut esille yksittäisannoksen ja toistuvien annosten toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevassa tutkimuksessa.

Gardasil indusoi spesifejä vasta-aineita HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vastaan raskaana olevilla rotilla, jotka saivat yhden tai useampia injektioita lihakseen. Vasta-aineet kaikkia neljää HPV-tyyppiä vastaan siirtyivät jälkeläisiin raskauden ja mahdollisesti imetyksen aikana. Hoidosta aiheutuvia vaikutuksia kehitykseen, käyttäytymiseen, jälkeläisten tuottamiseen tai jälkeläisten hedelmällisyyteen ei ollut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumboraaatti,
Injektionesteisiin
käytettävä
vesi.

Adjuvantit,
katso
kappale 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Kolme
vuotta

6.4 Varastointia koskevat erikoisvarotoimenpiteet

Säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä. Suojattava valolta pitämällä säiliö ulkopakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,5 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin 1 lasia). Männän tulppa (silikonoitua Fluro Tec-pinnoitettua bromibutyylilastomeeria tai pinnoittamatonta klooributyylilastomeeria) ja kärjen korkki (bromibutyylia), neulansuojusmekanismien kanssa, ilman neulaa tai yhden tai kahden neulan kanssa. Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

0,5 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin 1 lasia). Männän tulppa (silikonoitua Fluro Tec-pinnoitettua bromibutyylilastomeeria tai pinnoittamatonta klooributyylilastomeeria) ja

kärjen korkki (bromibutyylia), ilman neulansuojusmekanismin kanssa, ilman neuloja tai yhden tai kahden neulan kanssa. Pakkauskoot ovat 1 ja 10.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muu käsittely

Rokote tulee käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Laimennusta tai uudelleensekoitusta ei tarvita. Suositettu rokoteannos tulee käyttää kokonaisuudessaan.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä. Perusteellinen ravistelu juuri ennen käyttöä on tarpeen, jotta rokote on annosteltaessa suspensiona.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava ennen käyttöä visuaalisesti. Niissä ei saa olla hiukkasia tai värin muuttumista. Valmistetta ei tule käyttää, jos siinä on hiukkasia tai se ei ole oikean värinen.

Esitäytetyn ruiskun käyttö

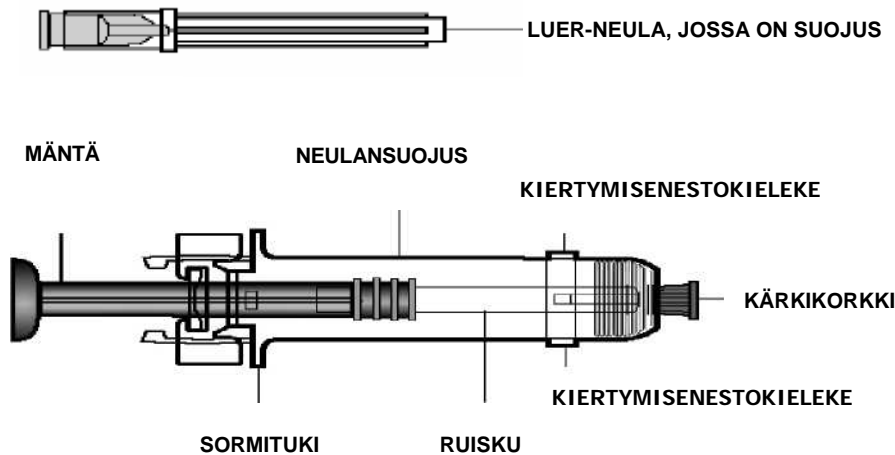
HUOMIO: Käytä rokotteen antamiseen yhtä mukana tulleista neuloista. Mukana tulee kaksi irrotettavaa etikettiä, joissa on eränumero, viimeinen käyttöpäivä ja tuotenumero.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neulansuojuksella (turvamekanismilla) varustetun, esitäytetyn kertakäyttöruiskun käyttöohjeet.

Neulansuojuksen (turvamekanismi) tarkoitus on suojata neulaa sen jälkeen kun mäntä on vapautettu.



Neulan kiinnitys

Irrota ruiskun kärjen suojus. Kiinnitä Luer Neula. Varmista ruisku painamalla molemmat kiertoa estävät kielekkeet alas ja kiinnitä Luer Neula kiertämällä sitä myötäpäivään. Poista Neulansuojus.

Jos käytät jotakin muuta neulaa, se on kiinnitettävä huolellisesti ruiskuun. Se saa olla enintään 25 mm pitkä, jotta neulansuojus toimii kunnolla.

Rokotteen antaminen

Injisoi rokote valmisteyhteenvedon kappaleessa 4.2 (Annostus ja antotapa) annettujen

ohjeiden mukaisesti. Paina mäntää samalla kun tuet sormesi Sormitukeen, kunnes koko annos on annettu.

Neulansuojus EI aktivoidu, ennen kuin KOKO annos on annettu. Irrota neula rokotteen saajasta.

Vapauta mäntä ja anna ruiskun nousta ylös, kunnes koko neula on neulasuojuksen sisässä. Vapauta mäntä ja anna ruiskun nousta ylös, kunnes koko neula on neulasuojuksen sisässä. Etiketit voi irrottaa vasta kun neula on neulasuojan sisässä.

Ilman neulansuojusta (turvamekanismi) varustetun, esitäytetyn kertakäyttöruiskun käyttöohjeet.

Pidä kiinni ruiskusta ja kiinnitä neula kiertämällä myötäpäivään, kunnes neula on kunnolla kiinni ruiskussa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN

MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

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

- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA >ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Merck & Co., INC
Sumneytown Pike
P.O.Box 4
West Point
PA 19486
USA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

• **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

• **MUUT EHDOT**

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan haltijan täytyy varmistaa, että lääketurvatoiminta järjestelmä on olemassa ja toimiva ennen kuin tuotetta aletaan markkinoida ja että lääketurvatoiminta jatkuu niin pitkään kuin tuote on käytössä.

Riskien hallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan tutkimukset ja ylimääräiset lääketurvatoiminta aktiviteetit, jotka on yksilöity Lääketurvatoimintasuunnitelmassa
Virallinen erän vapauttaminen: Päivitetyn asetuksen 2001/83/EC 114 artiklan mukaisesti virallinen erän vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI**

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio

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

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

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

Yksi annos, injektiopullo, 0,5 ml

10 kerta-annosta, injektiopullo, 0,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäiseen (IM) käyttöön.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS
TARPEEN**

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä ampulli ulkopakkauksessa.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000– 1 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI
(ANTOREITIT)**

Gardasil, injektioneste, suspensio
Lihaksensisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi annos, 0,5 ml

6. MUUTA

Sanofi Pasteur MSD SNC

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI****Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku ilman neulaa, 1 ja 10 kpl pakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

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

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

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

1 annos, 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskussa ilman neulaa.

10 kerta-annosta; 0,5 ml:n, esitäytetyissä ruiskuissa ilman neuloja.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäinen (IM) käyttö.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa ruisku valolta säilyttämällä se ulkopakkauksessa.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC
8, rue Jonas Salk
F-69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000 – 1 kpl pakkaus
EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI****Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 1 neula, 1 ja 10 pakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

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

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

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Yksi annos, 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa 1 neula

10 kerta-annosta; 0,5 ml, esitäytetyissä ruiskuissa, jossa 1 neula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäiseen (IM) käyttöön.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä ruisku ulkopakkauksessa.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000– 1 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI****Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 2 neulaa, 1 ja 10 pakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

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

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

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Yksi annos; 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa 2 neulaa

10 kerta-annosta; 0,5 ml, esitäytetyissä ruiskuissa, joissa 2 neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäiseen (IM) käyttöön.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä ruisku ulkopakkauksessa.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000– 1 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI**

Gardasil, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa neulansuojus ja ilman neulaa, 1, 10 ja 20 pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitunut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyyppin 6 L1 proteiinia	20 µg
HPV tyyppin 11 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyyppin 16 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyyppin 18 L1 proteiinia	20 µg

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

Yksi annos; 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa neulansuojus ilman neulaa.

10 kerta-annosta; 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskuissa, joissa neulansuojus ilman neulaa

20 kerta-annosta; 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskuissa, joissa neulansuojus ilman neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäiseen (IM) käyttöön.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS

TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä ruisku ulkopakkauksessa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN
LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN
JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000– 1 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 20 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI**

Gardasil, injektioeste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa neulansuojus ja 1 neula, 1, 10 ja 20 pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioeste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:

HPV tyyppi 6 L1 proteiinia	20 µg
HPV tyyppi 11 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyyppi 16 L1 proteiinia	40 µg
HPV tyyppi 18 L1 proteiinia	20 µg

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektioesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioeste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi annos; 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa neulansuojus ja yksi neula.

10 kerta-annosta; 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskuissa, joissa neulansuojus ja 1 neula

20 kerta-annosta; 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskuissa, joissa neulansuojus ja 1 neula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäiseen (IM) käyttöön.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä ruisku ulkopakkauksessa.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000– 1 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 20 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI**

**Gardasil, injektioeste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa neulansuojus
(turvamekanismi) ja kaksi neulaa. 1, 10 ja 20 kpl pakkaus**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gardasil, injektioeste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitunut)

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

adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (225 µg Al)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektioesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioeste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa
Yksi annos; 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulansuoja ja 2 neulaa.
10 kerta-annosta; 0,5 ml esitäytetyssä ruiskuissa, joissa on neulansuoja ja 2 neulaa
20 kerta-annosta; 0,5 ml esitäytetyssä ruiskuissa, joissa on neulansuoja ja 2 neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihaksensisäiseen (IM) käyttöön.
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Suojaa valolta pitämällä ruisku ulkopakkauksessa.

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

Sanofi Pasteur MSD SNC

8, rue Jonas Salk

F-69007 Lyon

Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/0/00/000/000– 1 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 10 kpl pakkaus

EU/0/00/000/000 – 20 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Esitötetyn ruiskun etiketti

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI
(ANTOREITIT)**

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitötetyssä ruiskussa

Lihaksensisäinen käyttö

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos, 0,5 ml.

6. MUUTA

Sanofi Pasteur MSD SNC

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Gardasil, injektioneste, suspensio

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

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä rokote on määrätty sinulle tai lapsellesi. Älä luovuta sitä muille.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Gardasilia
3. Miten Gardasilia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasilin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ GARDASIL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Näihin sairauksiin kuuluvat kohdunkaulan syöpä, syövän esivaiheeseen kuuluvat leesiot naisen genitaalialueella (ml. kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja vulva) ja visvasyyvät. HPV tyyppit 16 ja 18 aiheuttavat ~70% kohdunkaulasyöpätapauksista ja HPV tyyppit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90% visvasyyvätapauksista.

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

Gardasil tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita ja kliinisissä tutkimuksissa näiden on osoitettu suojaavan aikuisia 16 – 26 vuotiaita naisia HPV 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamilta sairauksilta. Rokote tuottaa vasta-aineita myös 9 – 15 vuotiailla lapsilla ja varhaisnuorilla. Ei ole tutkittu suojaavatko nämä tyyppispesifiset vasta-aineet myös miehiä sairauksilta.

Gardasilia tulee käyttää virallisten ohjeiden mukaisesti.

Gardasilista saadaan suurin hyöty silloin, kun sitä annetaan ennen kuin henkilö on ollut kosketuksessa rokotteen sisältämään ihmisen papilloomavirukseen. Jos henkilöllä on jo yksi tai useampi rokotteen sisältämä HPV-tyypin infektiio ennen rokotusta, saavat he suojan rokotteen muita HPV-tyypin sairauksia vastaan.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT GARDASILIA

Älä käytä Gardasilia:

rokotettava henkilö on

- allerginen (yliherkkä) jollekin vaikuttavalle aineelle tai muille Gardasilin ainesosille (lueteltu kappaleessa 6 – ”Muut ainesosat”).
- saanut allergisen reaktion Gardasil-annoksen jälkeen.
- korkeassa kuumeessa. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aihetta rokotuksen siirtämiseen.

Ole erityisen varovainen Gardasilia suhteen:

Lääkärille on kerrottava, jos rokotettavaan henkilöön sopivat seuraavat kohdat:

- hänellä on verenvuotohäiriö (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- hänellä on heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geneettisestä viasta tai HIV-infektiosta

Kuten kaikkien muidenkin rokotteiden ollessa kyseessä, Gardasil ei ehkä suojaa rokotteen saajia 100-prosenttisesti.

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

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

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papakokeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.

Mitä muuta minun tulisi tietää Gardasilista?

Rokotteen antaman suojan kestoa ei tällä hetkellä tiedetä. Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia on meneillään, näillä tutkimuksilla määritetään tarvitaanko tehosterokotusta.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Rokotetta ei pidä sekoittaa samaan ruiskeeseen muiden rokotteiden tai liuosten kanssa. Gardasilia voidaan antaa B-hepatiitti-rokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan (eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen).

Gardasililla ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos:

- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä kokeissa suun kautta otettavat tai muut ehkäisy menetelmät (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät vähentäneet Gardasililla antamaa suojaa.

Kerro lääkärille tai farmaseutille, käyttäkö rokotettava potilas tai onko hän äskettäin käyttänyt mitään lääkettä, mukaan lukien ilman reseptiä hankittavat lääkkeet eli nk. käsikauppalääkkeet.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille, jos rokotettava henkilö on raskaana, suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi rokotusohjelman aikana.

Gardasilia voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Gardasilin ei tiedetä vaikuttavan ajo- tai koneenkäyttökykyyn.

3. MITEN GARDASILIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri antaa Gardasilin pistoksena. Rokotettava henkilö saa kolme rokotusannosta.

Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä

Toinen pistos: ihannetapauksessa kaksi kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Kolmas pistos: ihannetapauksessa kuusi kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Rokotusohjelma voi olla joustavampi. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

Rokotettavan henkilön on käytävä läpi koko kolmen annoksen rokotusohjelma. Muutoin hän ei mahdollisesti saa täyttä suojaa.

Gardasil annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluummin käsivarren yläosaan tai reiteen).

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohdat ottaa Gardasilin:

Jos sinulta jää väliin ohjelman mukainen pistos, lääkärisi päättää, milloin saat puuttuvan annoksen. On tärkeää seurata lääkärin tai hoitajan ohjeita, jotka koskevat seuraavien annosten saamista. Käänny lääkärisi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin lääkäriille.

Pyydä tarvittaessa lisätietoja tämän tuotteen käytöstä lääkäriltäsi tai apteekistasi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla rokotteilla ja lääkkeillä, myös Gardasililla voi olla sivuvaikutuksia, vaikka kaikki eivät niitä saakaan.

Yleisimmät Gardasilin käytön jälkeen havaitut sivuvaikutukset:

Erittäin yleisiä (>1/10 potilaasta) ovat pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset, mm: kipu, turvotus ja punoitus. Myös kuumetta on esiintynyt.

Yleisiä (>1/100 potilaasta), pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset: verenvuoto, kutina

Hengitysvaikeuksista (bronkospasmi) on raportoitu erittäin harvoin (<1/10000 potilaasta).

Harvinaisia (< 1/1000 potilaasta), ihottuma (urtikaria)

Jos ilmenee vakavia sivuvaikutuksia tai jos huomaat muita kuin tässä selostuksessa mainittuja sivuvaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkiisi.

5. GARDASILIN SÄILYTTÄMINEN

Tämä rokote on pidettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Rokotetta ei tule käyttää ruiskeen/ampullin etiketissä ja päällyspakkauksessa annetun

viimeisen käyttöpäivän jälkeen (EXP-merkinnän jälkeen). Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kyseisen kuukauden viimeistä päivää.

Säilytettävä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa pakastaa. Ruiske/ampulli on suojattava valolta säilyttämällä se ulkopakkauksessa.

Lääkkeitä ei saa hävittää viemärin kautta tai kotitalousjätteiden mukana. Nämä toimenpiteet auttavat suojelemaan ympäristöä.

6. MUUTA TIETOA

Jos sinulla on kysyttävää Gardasilista luettuasi tämän selosteen, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

Mitä Gardasil sisältää

Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua ei-tarttuvaa proteiinia kaikissa ihmisen papilloomavirustyypeissä (6, 11, 16 ja 18).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 6 L1 -proteiinia ^{2,3} mikrogrammaa	20
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 11 L1 -proteiinia ^{2,3} mikrogrammaa	40
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 16 L1 -proteiinia ^{2,3} mikrogrammaa	40
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 18 L1 -proteiinia ^{2,3} mikrogrammaa.	20

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisessa hiukkasmuodossa valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

³ adsorboitunut amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (225 mikrogrammaa Al).

Muut rokoteliuoksen ainesosat:

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi annos injektioon tarkoitettua Gardasil-liuosta on noin 0,5 ml.

Ennen ravistelua, Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelua jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasilia on saatavilla yhden tai kymmenen ampullin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Ranska

Valmistaja: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2003 PC Haarlem, Alankomaat

Pyydä lisätietoja tästä lääkevalmisteesta myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45.45.26.77.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.20.647.37.19
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.23.12.05.00
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.86.67.02.22.02
Ελλάδα BIANEΞ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.404.1688	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.2510.700
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi:

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Rokote tulee käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Sitä ei tarvitse laimentaa tai sekoittaa. Koko suositeltu rokoteannos tulee käyttää.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä. Perusteellinen ravistelu välittömästi ennen käyttöä on tarpeen rokotteen liuosmuodon säilyttämiseksi.

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

PAKKAUSSELOSTE

Gardasil, injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa

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

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä rokote on määrätty sinulle tai lapsellesi. Älä luovuta sitä muille.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Gardasil on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Gardasilia
3. Miten Gardasilia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gardasilin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ GARDASIL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

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

Näihin sairauksiin kuuluvat kohdunkaulan syöpä, syövän esivaiheeseen kuuluvat leesiot naisen genitaalialueella (ml. kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja vulva) ja visvasyyvät. HPV tyypit 16 ja 18 aiheuttavat ~70% kohdunkaulasyöpätapauksista ja HPV tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90% visvasyyvätapauksista.

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

Gardasil tuottaa tyyppispesifisiä vasta-aineita ja kliinisissä tutkimuksissa näiden on osoitettu suojaavan aikuisia 16 – 26 vuotiaita naisia HPV 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamilta sairauksilta. Rokote tuottaa vasta-aineita myös 9 – 15 vuotiailla lapsilla ja varhaisnuorilla. Ei ole tutkittu suojaavatko nämä tyyppispesifiset vasta-aineet myös miehiä sairauksilta.

Gardasilia tulee käyttää virallisten ohjeiden mukaisesti.

Gardasilista saadaan suurin hyöty silloin, kun sitä annetaan ennen kuin henkilö on ollut kosketuksessa rokotteen sisältämään ihmisen papilloomavirukseen. Jos henkilöllä on jo yksi tai useampi rokotteen sisältämä HPV-tyypin infektio ennen rokotusta, saavat he suojan rokotteen muita HPV-tyypin sairauksia vastaan.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT GARDASILIA

Älä käytä Gardasilia:

rokotettava henkilö on

- allerginen (yliherkkä) jollekin vaikuttavalle aineelle tai muille Gardasilin ainesosille (lueteltu kappaleessa 6 – ”Muut ainesosat”).

- saanut allergisen reaktion Gardasil-annoksen jälkeen.
- korkeassa kuumeessa. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aiheutta rokotuksen siirtämiseen.

Ole erityisen varovainen Gardasilin suhteen:

Lääkärille on kerrottava, jos rokotettavaan henkilöön sopivat seuraavat kohdat:

- hänellä on verenvuotohäiriö (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- hänellä on heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geneettisestä viasta tai HIV-infektiosta

Kuten kaikkien muidenkin rokotteiden ollessa kyseessä, Gardasil ei ehkä suojaa rokotteen saajia 100-prosenttisesti.

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

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

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papakoikeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.

Mitä muuta minun tulisi tietää Gardasilista?

Rokotteen antaman suojan kestoa ei tällä hetkellä tiedetä. Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia on meneillään, näillä tutkimuksilla määritetään tarvitaanko tehosterokotusta.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Gardasilia voidaan antaa B-hepatiitti-rokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan (eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteen tai reiteen).

Gardasililla ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos:

- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä kokeissa suun kautta otettavat tai muut ehkäisy menetelmät (esimerkiksi ehkäisytabletit) eivät vähentäneet Gardasilin antamaa suojaa.

Kerro lääkäri tai farmaseutille, käyttäkö rokotettava potilas tai onko hän äskettäin käyttänyt mitään lääkettä, mukaan lukien ilman reseptiä hankittavat lääkkeet eli nk. käsikauppalääkkeet.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkäri, jos rokotettava henkilö on raskaana, suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi rokotusohjelman aikana.

Gardasilia voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Gardasilin ei tiedetä vaikuttavan ajo- tai koneenkäyttökykyyn.

3. MITEN GARDASILIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri antaa Gardasilin pistoksena. Rokotettava henkilö saa kolme rokotusannosta.

Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä

Toinen pistos: ihannetapauksessa kaksi kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Kolmas pistos: ihannetapauksessa kuusi kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Rokotusohjelma voi olla joustavampi. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

Rokotettavan henkilön on käytävä läpi koko kolmen annoksen rokotusohjelma. Muutoin hän ei mahdollisesti saa täyttä suojaa.

Gardasil annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluummin käsivarren yläosaan tai reiteen).

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohdat ottaa Gardasilin:

Jos sinulta jää väliin ohjelman mukainen pistos, lääkärisi päättää, milloin saat puuttuvan annoksen. On tärkeää seurata lääkärin tai hoitajan ohjeita, jotka koskevat seuraavien annosten saamista. Käänny lääkärisi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin lääkärille.

Pyydä tarvittaessa lisätietoja tämän tuotteen käytöstä lääkäriltäsi tai apteekistasi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikilla rokotteilla ja lääkkeillä, myös Gardasililla voi olla sivuvaikutuksia, vaikka kaikki eivät niitä saakaan.

Yleisimmät Gardasilin käytön jälkeen havaitut sivuvaikutukset:

Erittäin yleisiä (>1/10 potilaasta) ovat pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset, mm: kipu, turvotus ja punoitus. Myös kuumetta on esiintynyt.

Yleisiä (>1/100 potilaasta), pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset: verenvuoto, kutina

Hengitysvaikeuksista (bronkospasmi) on raportoitu erittäin harvoin (<1/10000 potilaasta).

Harvinaisia (< 1/1000 potilaasta), ihottuma (urtikaria)

Jos ilmenee vakavia sivuvaikutuksia tai jos huomaat muita kuin tässä selostuksessa mainittuja sivuvaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkiisi.

5. GARDASILIN SÄILYTTÄMINEN

Pidä tämä rokote poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Rokotetta ei tule käyttää ruiskeen/ampullin etiketissä ja päällyspakkauksessa annetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen (EXP-merkinnän jälkeen). Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kyseisen kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa pakastaa. Suojaa ruiske valolta säilyttämällä se ulkopakkauksessa.

Lääkkeitä ei saa hävittää viemärin kautta tai kotitalousjätteiden mukana. Nämä toimenpiteet auttavat suojelemaan ympäristöä.

6. MUUTA TIETOA

Jos sinulla on kysyttävää Gardasilista luettuasi tämän selosteen, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

Mitä Gardasil sisältää

Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua ei-tarttuvaa proteiinia kaikissa ihmisen papilloomavirustyypeissä (6, 11, 16 ja 18).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisessa hiukkasmuodossa valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

³ adsorboitunut amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattijuvanttiin (225 mikrogrammaa Al).

Muut rokoteliuoksen ainesosat:

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko

Yksi annos injektioon tarkoitettua Gardasil-liuosta on 0,5 ml.

Ennen ravistelua, Gardasil saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Gardasil on valkoista, sameaa nestettä.

Gardasilia on saatavana 1, 10 ja 20 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa neulansuojan (turvamekanismi) kanssa tai ilman.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole markkinoilla.

Myyntiluvan haltija: Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Ranska

Valmistaja: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, NL-2003 PC Haarlem, Alankomaat

Pyydä lisätietoja tästä lääkevalmisteesta myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45.45.26.77.00	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.20.647.37.19
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.23.12.05.00
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.86.67.02.22.02
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.404.1688	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.2510.700
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi:

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Rokote tulee käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Sitä ei tarvitse laimentaa tai sekoittaa. Koko suositeltu rokoteannos tulee käyttää.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä. Perusteellinen ravistelu välittömästi ennen käyttöä on tarpeen rokotteen liuosmuodon säilyttämiseksi.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värinmuutoksen havaitsemiseksi. Hylkää valmiste, jos siinä on hiukkasia tai sen väri on muuttunut.

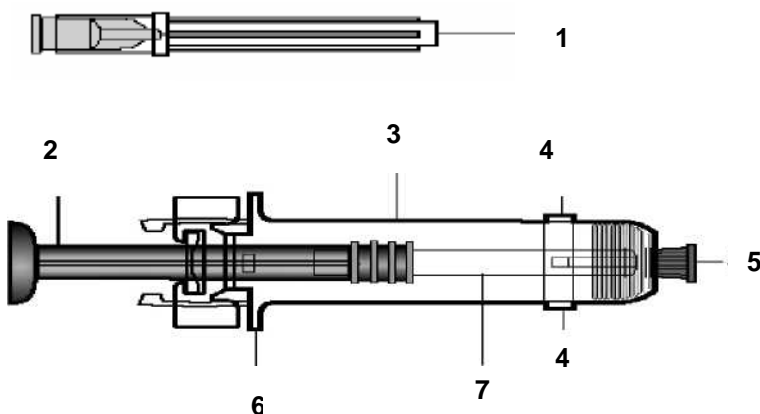
Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet

HUOMIO: Käytä rokotteen antamiseen yhtä mukana olevista neuloista. Mukana on irrotettavat etiketit, joissa on eränumero, viimeinen käyttöpäivä ja tuotenumero.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Neulansuojuksella (turvamekanismilla) varustetun, esitäytetyn kertakäyttöruiskun käyttöohjeet. Neulansuojuksen (turvamekanismi) tarkoitus on suojata neulaa sen jälkeen kun mäntä on vapautettu.



1. Luer-neula, jossa on suojus; 2. Mäntä; 3. Neulansuojaus; 4. Kiertymisenestokielekke; 5. Kärkikorkki; 6. Sormituki; 7. Ruisku

Neulan kiinnitys

Irrota ruiskun kärjen suojus. Kiinnitä Luer-neula. Varmista ruisku painamalla molemmat kiertoa estävät kielekkeet alas ja kiinnitä Luer-neula kiertämällä sitä myötäpäivään, kunnes neula on tukevasti kiinni ruiskussa. Poista neulansuojaus.

Jos käytät jotakin muuta neulaa, se on kiinnitettävä huolellisesti ruiskuun. Se saa olla enintään 25 mm pitkä, jotta neulansuojaus toimii kunnolla.

Rokotteen antaminen

Injisoi rokote kohdassa 3 (Gardasilin käyttöohje) annettujen ohjeiden mukaisesti. Paina mäntää samalla kun tuet sormesi sormitukeen, kunnes koko annos on annettu. Neulansuojus EI aktivoidu, ennen kuin KOKO annos on annettu. Irrota neula rokotteen saajasta. Vapauta mäntä ja anna ruiskun nousta ylös, kunnes koko neula on neulansuojuksen sisässä. Tarrat voidaan irrottaa sen jälkeen kun neula on suojattu.

Ilman neulansuojusta (turvamekanismi) varustetun, esitäytetyn kertakäyttöruiskun käyttöohjeet.

Pida kiinni ruiskusta ja kiinnitä neula kiertämällä myötäpäivään, kunnes neula on kunnolla kiinni ruiskussa.