

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil süstesuspensioon.
Gardasil süstesuspensioon süstlis.

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu:

20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 6 L1-proteiini ^{2,3}
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 11 L1-proteiini ^{2,3}
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 16 L1-proteiini ^{2,3}
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse ¹ tüübi 18 L1-proteiini ^{2,3}

¹ Inimese papilloomiviirus, *Human Papillomavirus*, HPV.

² L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)), kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

³ adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (0,225 milligrammi alumiiniumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gardasil süstesuspensioon.
Gardasil süstesuspensioon süstlis.

Enne loksutamist võib Gardasil olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gardasil on vaktsiin, mida võib kasutada alates 9. eluaastast, et ennetada:

- suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe), päraku prekantseroosseid kahjustusi, emakakaela- ja pärakuvähki, mis on põhjuslikult seotud kindlate onkogeensete inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpidega;
- suguelundite tüükaid (teravad kondüloomid), mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.

Vaata lõike 4.4 ja 5.1, kus on oluline informatsioon näidustuses olevate andmete kohta.

Gardasil'i kasutamine peab vastama ametlikele soovitudele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

9...13-aastased isikud

Gardasil'i võib manustada 2-annuselise skeemi järgi (0,5 ml 0. ja 6. kuul) (vt lõik 5.1).

Kui teine annus manustatakse varem kui 6 kuud pärast esimest annust, siis tuleb alati manustada ka kolmas annus.

Alternatiivselt võib Gardasil'i manustada 3-annuselise skeemi järgi (0,5 ml 0. ja 2. ja 6. kuul). Teine annus tuleb manustada mitte varem kui üks kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul.

14-aastased ja vanemad isikud

Gardasil'i tuleb manustada 3-annuselise skeemi järgi (0,5 ml 0. ja 2. ja 6. kuul).

Teine annus tuleb manustada mitte varem kui üks kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul.

Gardasil'i kasutamine peab vastama ametlikele soovitudele.

Lapsed

Gardasil'i ohutus ja efektiivsus alla 9-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Kui esimese annusena manustatakse Gardasil'i, on soovitatav vaktsinatsiooniskeem lõpule viia Gardasil'iga (vt lõik 4.4).

Vajadust revaktsineerimise järele ei ole kindlaks tehtud.

Manustamisviis

Vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt. Eelistatud kohaks on õlavarre deltalihase piirkond või reie ülemine eesmine külgmise ala.

Gardasil'i ei tohi süstida intravaskulaarselt. Subkutaanset ega intradermaalset manustamist ei ole uuritud. Neid manustamisviise ei soovitata (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või ükskõik millise abiaine suhtes.

Isikutele, kellel ilmnevad Gardasil'i annuse manustamise järgselt ülitundlikkusele viitavad sümptomid, ei tohi rohkem Gardasil'i annuseid manustada.

Gardasil'i manustamine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on äge raske palavikuga haigus. Siiski väikese nakkuse, nagu ülemiste hingamisteede kergekujuline infektsioon või subfebriliteet, olemasolu ei ole immuniseerimisel vastunäidustuseks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Otsustades patsienti vaktsineerida, peab võtma arvesse riski eelnevaks kokkupuuteks HPV-ga ja võimalikku kasu vaktsineerimisest.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peavad vaktsiini manustamise korral alati käepärast olema harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni raviks vajalikud meditsiinilised võimalused.

Eriti noorukitel võib pärast või isegi enne ükskõik missugust vaktsineerimist tekkida süngoop (minestamine), mõnikord koos kukkumisega, psühhogeense reaktsiooni tõttu nõelatorkele. Sellega võivad kaasneda mitmesugused neuroloogilised nähud, näiteks mööduvad nägemishäired, paresteesiad ja jäsemete toonilis-kloonilised liigutused taastumisperioodis. Seetõttu tuleb vaktsineerituid ligikaudu 15 minuti vältel pärast vaktsiini manustamist jälgida. Oluline on rakendada protseduure minestamisest tingitud vigastuste vältimiseks.

Sarnaselt ükskõik millise vaktsiiniga ei pruugi vaktsineerimine Gardasil'iga tagada kaitset kõigile vaktsineeritutele.

Gardasil kaitseb ainult haiguste eest, mida põhjustavad HPV tüübid 6, 11, 16 ja 18, ning piiratud määral haiguste eest, mida põhjustavad teatud sarnased HPV tüübid (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Gardasil on mõeldud ainult profülaktiliseks kasutamiseks ja ei mõju aktiivsele HPV nakkusele või tõendatud kliinilisele haigusele. Gardasil'il pole näidatud ravivat toimet. Seetõttu ei ole vaktsiin näidustatud emakakaelakasvaja, raskekujuliste emakakaela, häbeme või tupe düsplastiliste kahjustuste ega suguelundite tüügaste raviks. Samuti ei ole see ette nähtud teiste tõendatult HPV-ga seotud kahjustuste edasi arenemise ennetamiseks.

Gardasil ei kaitse kahjustuste eest, mis on põhjustatud vaktsiini HPV tüübi poolt, millega patsient oli nakatunud vaktsineerimise ajaks (vt lõik 5.1).

Gardasil'i kasutamisel täiskasvanud naistel peab arvestama erinevates geograafilistes piirkondades esinevate erinevate HPV tüüpidega.

Vaktsineerimine ei asenda tavalist emakakaela sõeluuringut. Kuivõrd ükski vaktsiin ei ole 100% efektiivne ning Gardasil ei kaitse kõikide HPV tüüpide või olemasolevate HPV nakkuste eest, siis on tavaline emakakaela sõeluuring jätkuvalt kriitilise tähtsusega ning selles osas tuleb jälgida kohalikke soovitusi.

Vaktsiini ohutust ja immunogeensust on hinnatud 7...12-aastastel teadaolevalt inimese immuunpuudulikkuse viirusesse (*human immunodeficiency virus*, HIV) nakatunud isikutel (vt lõik 5.1). Kas tugeva immunosupressiivse ravi, geneetilise defekti või muul põhjusel kahjustunud immuunvastusega isikud võivad mitte anda immuunvastust vaktsiinile.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada trombotsütopeeniat või mistahes hüübimishäirega isikutele, sest lihasesisese manustamise järgselt võib neil tekkida verejooks.

Kaitse kestvuse kindlaks tegemiseks viidi läbi pikaajalised jätku-uuringud (vt lõik 5.1).

Puuduvad ohutuse, immunogeensuse või efektiivsuse andmed, mis toetaksid vaktsineerimise ajal Gardasil'ilt teistele HPV vaktsiinidele üleminekut, mis ei kata samasid HPV tüüpe. Seetõttu on tähtis, et kogu annustamiskeemi jooksul määratakse patsiendile sama vaktsiinipreparaati.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilistest uuringutest jäid välja isikud, kes olid saanud immunoglobuliini või verepõhiseid tooteid kuni 6 kuud enne vaktsiini esimest annust.

Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Gardasil'i manustamine samal ajal (kuid süstitavate vaktsiinide puhul erinevates süstekohtades) B-hepatiidi (rekombinantse) vaktsiiniga ei seganud immuunvastuseid HPV tüüpidele. Seroloogilise kaitse määr (isikute osa, kes saavutasid seroloogilise kaitse taseme B-hepatiidi pinna antigeeni suhtes ≥ 10 mIU/ml) ei muutunud (96,5% samaaegsel vaktsineerimisel ning 97,5% ainult B-hepatiidi vaktsiini korral). Vaktsiinide koosmanustamisel oli anti-HBs antikeha tiitrite geomeetriline keskmine madalam, ent selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Gardasil'i võib manustada koos difteeria (D), teetanuse (T) või läkaköha [atsellulaarne, komponent] (Pa) ja/või poliomüeliidi [inaktiveeritud] (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini *booster*-annusega, ilma oluliste häireteta antikehade tekkes ühegi komponendi või vaktsiini puhul. Siiski olid täheldatavad madalamad HPV-vastased GMT-d koosmanustanute grupis. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada. See baseerub kliinilise uuringu tulemustel, millega kombineeritud DTPa-IPV vaktsiini manustati samaaegselt Gardasil'i esimese annusega (vt lõik 4.8).

Gardasil'i manustamist koos teiste vaktsiinidega, kui ülal nimetatud, ei ole uuritud.

Kasutamine koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Kliinilistes uuringutes kasutas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid vaktsineerimisperioodi jooksul 57,5% Gardasil'i saanud naistest vanuses 16...26 aastat ja 31,2% naistest vanuses 24...45 aastat. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei paistnud mõjutavat immuunvastust Gardasil'ile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatel naistel ei ole tehtud spetsiaalseid uuringuid vaktsiiniga. Kliinilise arendusprogrammi jooksul teatati vähemalt ühest rasedusest 3819 naisel (vaktsiin = 1894 vs platseebo = 1925). Ebasoodsa lõpptulemusega raseduste puhul ei olnud Gardasil'i ja platseebot saanud isikutel väärengute iseloomu ja osakaalu osas olulisi erinevusi. Need rasedate kohta olevad andmed (üle 1000 juhtumi) ei viita ei väärengut põhjustavale ega loote-/vastsündinute toksilisusele.

Raseduse ajal Gardasil'i manustamisel saadud andmed ei andnud mingeid ohusignaale. Siiski on need andmed ebapiisavad soovitamaks Gardasil'i kasutamist raseduse ajal. Vaktsineerimise peab edasi lükkama, kuni rasedus on lõppenud.

Imetamine

Kliiniliste uuringute vaktsinatsiooni perioodil on Gardasil'i või platseebot saanud rinnaga toitvate emade puhul kõrvaltoimete esinemissagedused emal ja rinnapiimatoidul oleval lapsel vaktsineerimise ja platseeborühmade vahel võrreldavad. Lisaks oli vaktsiini immunogeensus vaktsiini manustamise ajal võrreldav rinnaga toitvatel ja mittetoitvatel naistel.

Seetõttu võib Gardasil'i kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet paljunemisvõimet kahjustava toksilisuse suhtes (vt lõik 5.3). Rottidel ei täheldatud mõju isaste viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

A. Ohutusandmete kokkuvõte

Seitsmes kliinilises uuringus (neist 6 olid platseebokontrolliga) manustati Gardasil'i või platseebot uuringuga liitumise päeval ning ligikaudu 2 ja 6 kuud hiljem. Üksikud patsiendid (0,2%) katkestasid uuringu kõrvaltoimete tõttu. Ohutust hinnati kas kogu uuringu populatsioonis (6 uuringus) või uuringu populatsiooni varem määratletud alarühmas (ühes uuringus) Vaktsiinide Uurimiskeskuse (USA Riikliku Tervishoiuinstituudi Vaktsiinide Uurimiskeskus, *Vaccine Research Center of National Institutes of Health*) abiga vaktsinatsioonikaardil põhineval vaatlusel 14 päeva jooksul pärast iga Gardasil'i või platseebo süsti. Vaktsinatsioonikaardil põhineva Vaktsiinide Uurimiskeskuse abiga toimunud vaatlusel jälgiti 10 088 Gardasil'i saanud uuritavat (6995 naist vanuses 9...45 aastat ja 3093 meest vanuses 9...26 aastat uuringuga liitumisel) ja 7995 platseebot saanud isikut (5692 naist ja 2303 meest).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida täheldati, olid seotud süstekohaga (77,1% vaktsineeritustest 5 päeva jooksul peale vaktsineerimist) ja peavaluga (16,6% vaktsineeritustest). Antud kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või keskmise raskusastmega.

B. Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Kliinilised uuringud

Tabel 1 näitab Gardasil'i saanud isikutel täheldatud vaktsiiniga seotud kõrvaltoimeid esinemusega vähemalt 1,0%-l ning mida täheldati ka sagedamini kui platseebot saanutel. Need on rühmitatud vastavalt esinemissagedusele, kasutades järgmist jaotust:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Turuletulekujärgne kogemus

Tabel 1 sisaldab ka täiendavaid kõrvalnähte, millest on ülemaailmselt spontaanselt teatatud turuletulekujärgselt pärast Gardasil'i kasutamist. Kuna nendest kõrvalnähtudest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust või kindlaks määrata põhjuslikku seost vaktsineerimisega. Seega on nende kõrvalnähtude esinemissageduseks „teadmata“.

Tabel 1. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse jälgimise käigus Gardasil'i manustamisel tekkinud kõrvalnähud

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvalnähud
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Süstekoha tselluliit*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur*, lümfadenopaatia*
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Teadmata	Äge dissemineerunud entsefalomüeliit*, pearinglus ^{1,*} , Guillaini-Barré sündroom*, minestus, millega kaasnevad mõnikord toonilis-kloonilised liigutused*
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Teadmata	Oksendamise*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Valu jäsemetes
	Teadmata	Artralgia*, müalgia*
Üldised häired ja manustamiskoha	Väga sage	Süstekohas: erüteem, valu, paistetust

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvalnähud
reaktsioonid	Sage	Püreeksia Süstekohas: hematoom, kihelus
	Teadmata	Asteenia*, külmavärinad*, väsimus*, halb enesetunne*

* Turuletulekujärgsed kõrvalnähud (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

¹ Kliiniliste uuringute käigus täheldati peapööritust sagedase kõrvaltoimena naistel. Meeste puhul ei täheldatud peapööritust vaktsiini saanute hulgas sagedamini kui platseebot saanute hulgas.

Täiendavalt kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest, mida uurijad hindasid olevat seotud vaktsiini või platseeboga ning mida täheldati vähem kui 1%-l juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: bronhospasm.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: urtikaaria.

Gardasil'i rühmas teatati üheksast (0,06%) urtikaaria juhtumist ja abiaineid sisaldava platseebo rühmas teatati 20-st (0,15%) urtikaaria juhtumist.

Kliinilistes uuringutes teatasid ohutuspopulatsiooni patsiendid kõikidest uutest haigestumistest järelperioodi jooksul. Gardasil'i saanud 15 706 patsiendi ja platseebot saanud 13 617 patsiendi seas esines 39 mittespetsiifilise artriidi/artropaatia juhtumit, 24 Gardasil'i rühmas ja 15 platseeborühmas.

Ühes kliinilises uuringus, kus manustati 843-le tervele täiskasvanud mehele ja 11...17-aastasele naisele Gardasil'i esimene annus samaaegselt kombineeritud difteeria, teetanuse ja läkaköha [atsellulaarne, komponent] ja poliomüeliidi [inaktiveeritud] *booster*-annusega, näitas, et samaaegsele manustamisele järgnevalt täheldati sagedamini süstekoha sügelust ja peavalu. Erinevusi, mida täheldati, oli < 10% ja suuremalt osalt olid kõrvalnähud kerge või keskmise raskusastmega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on Gardasil'i soovitatust suuremate annuste manustamisest.

Üldjuhul oli üleannustamise korral kirjeldatud kõrvalnähtude profiil võrreldav Gardasil'i soovitatavate üksikannuste manustamisel täheldatuga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viraalsed vaktsiinid, ATC-kood: J07BM01

Toimemehhanism

Gardasil on adjuvandiga mittenakkuslik rekombinantne neljavalentne vaktsiin, mis on valmistatud HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 peamise kapsiidivalgu L1 kõrgpuhastatud viirusesarnastest osakestest (*virus-like particle*, VLP). VLP-d ei sisalda viiruselist DNAd. VLP-d ei saa nakatada rakke, paljuneda ega põhjustada haigust. HPV nakatab ainult inimesi, kuid loomkatsed analoogsete papilloomiviirustega viitavad, et L1 VLP vaktsiinide efektiivsust vahendavad humoraalsed immuunvastused.

HPV 16 ja HPV 18 põhjustavad hinnanguliselt ligikaudu 70% emakakaelavähi, 75...80% pärakuvähi, 80% *in situ* adenokartsinoomi (AIS), 45...70% emakakaela kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN II/III), 25% emakakaela madala astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN I), ligikaudu 70% HPV-ga seotud häbeme (VIN II/III) ja tupe (VaIN II/III) kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia ning 80% HPV-ga seotud päraku kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia (AIN 2/3) juhtudest. HPV 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% suguelundite tüügaste ja 10% emakakaela madala astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN I) juhtudest. CIN III ja AIS on tunnustatud vahetud eelastmed invasiivsele emakakaelavähile.

Termini all „suguelundite prekantseroossed kahjustused“ lõigus 4.1, mõistetakse emakakaela kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (CIN II/III), häbeme kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (VIN II/III) ja tupe kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (VaIN II/III).

Lõigus 4.1 kasutatav mõiste „päraku prekantseroossed kahjustused“ vastab päraku kõrge astmega intraepiteliaalsele neoplaasiale (AIN 2/3).

Näidustus põhineb Gardasil'i tõestatud efektiivsusel 16...45-aastastel naistel ja 16...26-aastastel meestel ning et on näidatud Gardasil'i immunogeensust 9...15-aastastel lastel ja noorukitel.

Kliinilised uuringud

Efektiivsus naistel vanuses 16...26 aastat

Gardasil'i efektiivsust hinnati naistel vanuses 16...26 aastat neljas platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud II ja III faasi kliinilises uuringus, millest võttis osa kokku 20 541 naist. Vaktsineeritud uuritavaid ei olnud varem HPV kandluse suhtes skriinitud.

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate hulgas olid HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud häbeme ja tupe kahjustused (suguelundite tüükad, VIN, VaIN) ja mis tahes raskusastmega CIN ja emakakaelavähid (protokoll 013, Future I); HPV 16 või 18-ga seotud CIN II/III ja AIS ja emakakaelavähid (protokoll 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiv nakkus ja haigus (protokoll 007) ja HPV 16-ga seotud püsiv nakkus (protokoll 005). Esmased efektiivsuse analüüsid vaktsiini HPV tüüpide (HPV 6, 11, 16 ja 18) suhtes viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per protocol efficacy*, PPE) populatsioonis (st isikud, kes said kõik 3 vaktsineerimist ühe aasta jooksul pärast uuringuga liitumist, suuremate uuringuprotokollide rikkumisteta ning kes olid mitteinfitseeritud vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes enne 1. annust ning kuni 1 kuu pärast 3. annust (7. kuul)).

Esitatud on uuringuprotokollide kombineeritud analüüsid saadud efektiivsuse tulemused. Efektiivsus HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS puhul põhineb protokollidest 005 (ainult HPV 16-ga seotud tulemusnäitajad), 007, 013 ja 015 saadud andmetel. Efektiivsus kõikide teiste tulemusnäitajate puhul põhineb protokollidel 007, 013 ja 015. Jälgimisperioodi keskmine kestus uuringuprotokollides 005, 007, 013 ja 015 oli vastavalt 4,0, 3,0, 3,0 ja 3,0 aastat. Uuringuprotokollide 005, 007, 013 ja 015 kombineeritud analüüsis oli keskmine jälgimisperioodi kestus 3,6 aastat. Üksikute uuringute tulemused toetavad kombineeritud analüüsi tulemusi. Gardasil oli efektiivne kõigi nelja vaktsiinis sisalduva HPV tüübi poolt põhjustatud haiguste vastu. Uuringu lõppedes jälgiti kahte III faasi uuringusse (013 ja 015) kaasatud patsiente kuni 4 aastat (keskmiselt 3,7 aastat).

Emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia (CIN) II/III astet (mõõdukas kuni raskekujuline düsplaasia) ja *in situ* adenokartsinoomi (AIS) kasutati kliinilistes uuringutes emakakaelakasvaja asendusmarkerina.

Protokoll 015 pikaajalises jätku-uuringus jälgiti 2536 naist, kes baasuuringus Gardasil'iga vaktsineerimise ajal olid 16...23-aastased. PPE populatsioonis ei esinenud kuni ligikaudu 14 aasta jooksul (jälgimisperioodi mediaan 11,9 aastat) ühtegi HPV haigusjuhtu (HPV tüüpidega 6/11/16/18 seotud kõrge raskusastmega CIN). Selles uuringus näidati statistiliselt, et kaitse kestus on ligikaudu 12 aastat.

Efektiivsus isikutel, kes olid mitteinfitseeritud vaktsiini vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes

Efektiivsust hinnati alates 7. kuu visiidist. 73% naistest olid liitumisel uuringuga mitteinfitseeritud (polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*, PCR) negatiivne ja seronegatiivne) kõigi nelja HPV tüübi suhtes.

Tabelis 2 on toodud vastavate tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused 2 aastat pärast uuringuga liitumist ja uuringu lõpus (keskmine jälgimisperioodi kestus 3,6 aastat) protokollijärgses populatsioonis.

Täiendavas analüüsis hinnati Gardasil'i efektiivsust HPV 16/18-ga seotud CIN III ja AIS vastu.

Tabel 2. Gardasil'i efektiivsuse analüüs emakakaela kõrge astme muutuste vastu PPE populatsioonis

	Gardasil	Platseebo	% efektiivsus 2 aasta möödudes (95 % CI)	Gardasil	Platseebo	% efektiivsus*** uuringu lõpus (95 % CI)
	Juhtude arv	Juhtude arv		Juhtude arv	Juhtude arv	
	Isikute arv*	Isikute arv*		Isikute arv*	Isikute arv*	
HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-ga seotud CIN III	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-ga seotud AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Isikute arv, kelle puhul leidis pärast 7. kuud aset vähemalt üks järelkontrolli visiit.

**Viroloogiliste andmete põhjal on esimene CIN III juht pikaajalise HPV 52 infektsiooniga patsiendil tõenäoliselt põhjuslikult seotud HPV 52-ga. Ainult ühes preparaadis 11-st leiti HPV 16 (32,5 kuu möödudes) ning seda ei avastatud LEEP (*Loop Electro-Excision Procedure*) protseduuri käigus eemaldatud koest. Teine CIN III juht leiti HPV 51 infektsiooniga patsiendil 1. uuringupäeval (2 proovis 9-st); HPV 16 leiti 51. uuringukuu biopsiauringul (1 proovis 9-st) ning HPV 56 leiti 52. uuringukuu LEEP protseduuri käigus eemaldatud koest (3 proovis 9-st).

***Patsiente jälgiti kuni 4 aastat (keskmiselt 3,6 aastat).

Märkus. Punkthinnangud ja usaldusvahemikud on kohandatud järelkontrolli individuaalse aja järgi.

Uuringu lõpus oli kombineeritud protokollides:

- Gardasil'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud CIN I vastu 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4);
- Gardasil'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud CIN (I, II, III) või AIS vastu 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2);
- Gardasil'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VIN II/III ja VaIN II/III vastu vastavalt 100% (95% CI: 67,2, 100) ja 100% (95% CI: 55,4, 100);
- Gardasil'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud suguelundite tüügaste vastu 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9).

Protokollis 012 oli Gardasil'i efektiivsus 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) HPV 16-ga ja 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) HPV 18-ga seotud püsiva infektsiooni 6-kuulise definitsiooni puhul [positiivsed analüüsi vastused kahel või enamal järjestikusel visiidil 6-kuulise vahega (± 1 kuu) või kauem] pärast kuni 4 aastat (keskmine 3,6 aastat) kestnud järelkontrolli. Püsiva infektsiooni 12-kuulise definitsiooni puhul oli efektiivsus HPV 16 vastu 100,0% (95% CI: 93,9, 100,0) ja HPV 18 vastu 100,0% (95% CI: 79,9, 100,0).

Efektiivsus naistel, kellel esinesid 1. uuringupäeval HPV 6, 11, 16 või 18 nakkuse või haiguse tunnused

Ei olnud tõendeid kaitse kohta haiguse eest, mida põhjustasid vaktsiini HPV tüübid, mille suhtes olid naised 1. uuringupäeval PCR-positiivsed. Naised, kes olid juba nakatunud ühe või enama vaktsiiniga seotud HPV tüübiga enne vaktsineerimist, said kaitset kliinilise haiguse eest, mida põhjustasid ülejäänud vaktsiini HPV tüübid.

Efektiivsus eelneva HPV 6, 11, 16 või 18 poolt põhjustatud nakkuse või haigusega ja ilma selleta naistel

Modifitseeritud ravikavatsuse alusel teostatud analüüsi (ITT - *intention to treat*) populatsiooni kuulusid naised sõltumata nende esialgselt HPV staatuselt 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt üks kord ja kellel algas juhtude arvestus üks kuu pärast esimese annuse manustamist. Liitumisel uuringuga on see populatsioon ligilähedane naiste üldpopulatsioonile HPV nakkuse või haiguse olemasolu suhtes. Tulemuste kokkuvõtte on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Gardasil'i efektiivsus emakakaela kõrge astme muutuste vastu modifitseeritud ITT populatsioonides (sh naised mis tahes HPV staatusel uuringu algul)

	Gardasil	Platseebo	% efektiivsus** 2 aasta möödudes (95% CI)	Gardasil	Platseebo	% efektiivsus** uuringu lõpus (95% CI)
	Juhtude arv Isikute arv*	Juhtude arv Isikute arv*		Juhtude arv Isikute arv*	Juhtude arv Isikute arv*	
HPV 16- või HPV 18-ga seotud CIN II/III või AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18-ga seotud CIN III	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18-ga seotud AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

*Isikute arv, kelle puhul leidis pärast 30 päeva möödumist 1. päevast aset vähemalt üks järelkontrolli visiit

**Protsentuaalset efektiivsust arvutatakse kombineeritud protokollide põhjal. Efektiivsus HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS vastu põhineb protokollidest 005 (ainult HPV 16-ga seotud tulemusnäitajad), 007, 013 ja 015 saadud andmetel.

Patsiente jälgiti kuni 4 aastat (keskmiselt 3,6 aastat).

Märkus: punkthinnangud ja usaldusvahemikud on kohandatud järelkontrolli individuaalse aja järgi.

Efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VIN II/III vastu oli kombineeritud protokollides uuringu lõpus 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VaIN II/III vastu 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4) ning HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud suguelundite tüügaste vastu 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3).

Uuringute kogu populatsiooni 12%-l oli Pap-testi tulemus 1. päeval ebakorrapärane, viidates CIN-le. Naistel, kellel oli 1. päeval Pap-test ebakorrapärase tulemusega ning kes olid mitteinfitseeritud vastavate vaktsiini HPV tüüpide suhtes 1. päeval, säilis vaktsiini kõrge efektiivsus. Naistel, kellel oli 1. päeval Pap-test ebakorrapärase tulemusega ning kes olid juba nakatunud vastavate vaktsiini HPV tüüpidega 1. päeval, ei täheldatud vaktsiini efektiivsust.

Kaitse emakakaela HPV haiguse üldise mõju eest 16...26-aastastel naistel

Gardasil'i mõju emakakaela HPV haiguse (st ükskõik millise HPV tüübi poolt põhjustatud haiguse) üldisele riskile hinnati alates 30. päevast pärast esimese annuse manustamist 17599 isikul, kes osalesid kahes III faasi efektiivsuse uuringus (protokollid 013 ja 015). Naiste seas, kes ei olnud nakatunud 14

sagedase HPV tüübiga ning kellel oli 1. päeval negatiivne Pap-test, vähenes Gardasil'i manustamise tulemusena vaktsiinis sisalduvate või mitte sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud CIN II/III või AIS esinemissagedus uuringu lõpus 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) ja suguelundite tüügaste esinemissagedus 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8).

Modifitseeritud ITT populatsioonis oli vaktsiinist saadav kasu (ükskõik millise HPV tüüpi poolt põhjustatud) CIN II/III või AIS ja suguelundite tüügaste üldise esinemissageduse suhtes palju väiksem (vähenemine vastavalt 18,4% [95% CI: 7,0, 28,4] ja 62,5% [95% CI: 54,0, 69,5]), sest Gardasil ei mõjuta vaktsineerimise alguses olemas olevate infektsioonide või haiguse kulgu.

Mõju otsustavatele emakakaela raviprotseduuridele

Gardasil'i mõju otsustavate emakakaela raviprotseduuride sagedusele sõltumata põhjuslikest HPV tüüpidest hinnati 18150 isikul, kes osalesid protokollides 007, 013 ja 015. HPV nakkuseta populatsioonis (ilma 14 levinuma HPV tüübita ja negatiivse PaP testiga 1. uuringupäeval) vähenes uuringu lõpuks Gardasil'i toimet naiste arv, kellele tehti otsustav emakakaela raviprotseduur (LEEP või konisatsioon elektrinoaga), 41,9% (95% CI: 27,7, 53,5). ITT populatsioonis oli vastav vähenemine 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

Ristkaitse efektiivsus

Gardasil'i efektiivsust 10 vaktsiinis mitte sisalduva HPV 16 või HPV 18-ga struktuurilt sarnase HPV tüübi (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) poolt põhjustatud CIN (kõik raskusastmed) ja CIN II/III või AIS vastu hinnati kombineeritud III faasi efektiivsuse andmebaasi (n = 17599) põhjal pärast keskmiselt 3,7 aastat (uuringu lõpp) kestnud järelkontrolli. Hinnati efektiivsust haiguse tulemusnäitajate vastu, mida põhjustasid vaktsiinis mitte sisalduvate HPV tüüpide eelnevalt kindlaks määratud kombinatsioonid. Uuringutel ei olnud piisavalt võimsust, et hinnata efektiivsust üksikute HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguste vastu.

Esmane analüüs viidi läbi tüübispetsiifilistes populatsioonides, kus naised pidid olema negatiivsed analüüsitava tüübi suhtes, kuid võisid olla positiivsed teiste HPV tüüpide suhtes (96% üldpopulatsioonist). Esmane analüüs 3 aasta möödudes ei saavutanud statistilist olulisust kõikide eelnevalt kindlaks määratud tulemusnäitajate osas. Tabelis 4 on toodud lõplikud uuringu lõpu tulemused CIN II/III või AIS kombineeritud esinemissageduse kohta selles populatsioonis pärast keskmiselt 3,7 aastat kestnud järelkontrolli. Kombineeritud tulemusnäitajate puhul demonstreeriti statistiliselt olulist efektiivsust HPV tüüpide vastu, mis on fülogeneetiliselt sarnased HPV 16-le (peamiselt HPV 31), samal ajal kui statistiliselt olulist efektiivsust ei täheldatud HPV tüüpide puhul, mis on fülogeneetiliselt sarnased HPV 18-le (sealhulgas HPV 45). Kümne üksiku HPV tüübi kohta saavutati statistiline olulisus ainult HPV 31 puhul.

Tabel 4. CIN II/III või AIS tulemused ilma spetsiifilise HPV tüübita uuritavatel[†] (uuringu lõpu tulemused)

Ilma ≥ 1 HPV tüübita				
Kombineeritud tulemusnäitaja	Gardasil	Platseebo	Efektiivsuse %	95% CI
	juhud	juhud		
(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 mitte-vaktsiini HPV tüüpi	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-le sarnased tüübid (A9)	111	157	29,1%	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2, 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	<0, 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	<0, 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	<0, 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	<0, 61,0 [†]
HPV-18-le sarnased tüübid (A7)	34	46	25,9%	<0, 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0, 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	<0, 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9%	<0, 76,8 [†]
A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 [†]
A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 [†]

[†] Uuringutel ei olnud võimsust, et hinnata efektiivsust üksikute HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguse vastu.

[‡] Efektiivsus põhines HPV 31-ga seotud CIN II/III või AIS vähenemisel

[§] Efektiivsus põhines HPV tüüpidega 31, 33, 52 ja 58 seotud CIN II/III või AIS vähenemisel

^{||} Hõlmab analüüsi abil tuvastatud vaktsiinis mittesisalduvaid tüüpe 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59.

Efektiivsus naistel vanuses 24...45 aastat

Gardasil'i efektiivsust naistel vanuses 24...45 aastat hinnati ühes platseebokontrollitud, topeltpimedas, randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 019, FUTURE III) 3817 naisel, kes kaasati uuringusse ja vaktsineeriti ilma neid eelnevalt HPV infektsiooni olemasolu suhtes skriinimata.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud ja HPV 16 või HPV 18-ga seotud püsiva infektsiooni (6 kuud), suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, adenokartsinoomi (AIS) ja emakakaelavähi kombineeritud esinemissagedust. Käesoleva uuringu järeluuringu keskmine kestvus oli 4 aastat.

Protokoll 019 pikaajalises jätku-uuringus jälgiti 685 naist, kes baasuuringus Gardasil'iga vaktsineerimise ajal olid 24...45-aastased. PPE populatsioonis ei esinenud kuni 10,1 aasta jooksul (jälgimisperioodi mediaan 8,7 aastat) ühtegi HPV haigusjuhtu (HPV tüüpidega 6/11/16/18 seotud mis tahes raskusastmega CIN ega suguelundite tüükaid).

Efektiivsus naiste seas, kes polnud vastava vaktsiini HPV tüübi (tüüpidega) kokku puutunud

Efektiivsuse esmased analüüsid viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonis (st, et kõik kolm vaktsinatsiooni 1-aastase uuringus osalemise ajal, ilma protokollist suurte kõrvalekalleteta ja vastavate HPV tüübi (tüüpidega) kokku mittepuutunud enne esimest annust ja ühe kuu vältel kuni 3. järelannuseni (7. kuu)). Efektiivsust mõõdeti pärast 7. kuu visiiti. Kokkuvõttes ei olnud uuringusse võtmisel 67% isikutest (PCR negatiivsed ja seronegatiivsed) kõigi nelja HPV tüübiga kokku puutunud.

Gardasil'i efektiivsus HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste vastu, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8).

Gardasil'i efektiivsus HPV 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

Efektiivsus naistel HPV 6, 11, 16 või 18-st tingitud eelneva infektsiooni või haigusega ja ilma

Kogu analüüsi populatsioon (nn ITT populatsioon) kaasas naisi, olenemata HPV staatuselt 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt ühel korral ja kelle uuringuloo arvestus algas alates uuringu 1. päevast. See populatsioon oli uuringusse kaasamisel ligilähedane naiste üldisele populatsioonile HPV infektsiooni või haiguse osas.

Gardasil'i efektiivsus HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 47,2% (95% CI: 33,5, 58,2).

Gardasil'i efektiivsus HPV 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 41,6% (95% CI: 24,3, 55,2).

Efektiivsus naistel (vanuses 16...45 aastat), kellel esinesid eelneva nakkuse tunnused vaktsiini HPV tüübiga (seropositiivsed), mida ei olnud enam võimalik tuvastada vaktsineerimise alguses (PCR negatiivsed)

Post hoc analüüsides oli vähemalt ühe vaktsiini annuse saanud isikutel, kellel esinesid eelneva nakkuse tunnused vaktsiini HPV tüübiga (seropositiivsed), mida ei olnud enam võimalik tuvastada vaktsineerimise alguses (PCR negatiivsed), Gardasil'i haigusseisundi ennetamise efektiivsus 16...26-aastastel naistel sama HPV tüübi korral 100 % (95% CI: 62,8, 100,0; 0 vs. 12 juhtu [n = 2572 ühendatud uuringutest noorte naistega]) HPV 6-, 11-, 16-, ja 18-ga seotud CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ja suguelundite tüügaste vastu. Naistel vanuses 16...45 aastat oli HPV 16- ja 18-ga seotud püsiva nakkuse vastu efektiivsus 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 vs. 20 juhtu [n = 832 kombineeritud noorte naiste ja täiskasvanud naiste uuringutest]).

Efektiivsus meestel vanuses 16...26 aastat

Efektiivsust hinnati HPV 6, 11, 16, 18-ga seotud välissuguelundite tüügaste, peenise/lahkliha/pärakuümbruse intraepiteliaalse neoplaasia (PIN) astmete 1/2/3 ja püsiva infektsiooni vastu.

Gardasil'i efektiivsust meestel vanuses 16...26 aastat hinnati ühes platseebokontrollitud, topeltpimedas, randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 020) 4055 mehel, kes kaasati uuringusse ja vaktsineeriti ilma neid eelnevalt HPV infektsiooni olemasolu suhtes skriinimata. Uuringu jälgimisperioodi keskmine kestvus oli 2,9 aastat.

Efektiivsust päraku intraepiteliaalse neoplaasia (AIN astmed 1/2/3) ja pärakuvähi ning pärakusisesest püsiva infektsiooni vastu hinnati 598 mehel (Gardasil = 299; platseebo = 299) protokollis 020, kes määratlesid ennast meestega vahekorras olevaks (MSM populatsioon).

Võrreldes üldise populatsiooniga on MSM populatsioonil kõrgem risk HPV infektsiooni tekkeks. Absoluutne kasu vaktsineerimisest pärakuvähi ennetamise mõttes üldises populatsioonis on arvatavalt väga madal.

HIV infektsioon oli välistav kriteerium (vt lõik 4.4).

Efektiivsus meeste seas, kes ei olnud vastava vaktsiini HPV tüüpidega kokku puutunud

Efektiivsuse esmased analüüsid vaktsiini HPV tüüpide (HPV 6, 11, 16, 18) suhtes viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonil (st, et kõik kolm

vaktsineerimist 1-aastase uuringus osalemise ajal, ilma protokollist suurte kõrvalekalleteta ja vastava(te) HPV tüübiga (tüüpidega) kokku mittepuutunud enne esimest annust ja ühe kuu vältel kuni 3. järelannuseni (7. kuu). Efektiivsust mõõdeti alates pärast 7. kuu visiiti. Kokkuvõttes ei olnud uuringusse võtmisel 83% meestest (87% heteroseksuaalidest ja 61% MSM-st) (PCR negatiivne ja seronegatiivne) ühegi neljast HPV tüübist kokku puutunud.

Päraku intraepiteliaalse neoplaasia (AIN) II/III astet (mõõdukas kuni raskekujuline düsplaasia) kasutati kliinilistes uuringutes pärakukasvaja asendusmarkerina.

Tabelis 5 on toodud vastavate tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused uuringu lõpus (keskmine jälgimisperioodi kestus 2,4 aastat) protokollijärgses populatsioonis. Efektiivsust PIN astmete I/II/III vastu ei näidatud.

Tabel 5. Gardasil'i efektiivsuse analüüs välissuguelundite kahjustuste vastu PPE* 16...26-aastaste meeste populatsioonis

Tulemusnäitaja	Gardasil		Platseebo		Efektiivsus, % (95% CI)
	N	Juhtumite arv	N	Juhtumite arv	
HPV 6/11/16/18-seotud välissuguelundite kahjustused					
Välissuguelundite kahjustused	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Suguelundite tüükad	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*Isikud PPE populatsioonis said kõik 3 vaktsinatsiooni 1 aasta jooksul peale uuringusse kaasamist, neil ei olnud suuri protokollist kõrvalekaldeid ja nad ei olnud vastava HPV tüüpi (tüüpidega) kokku puutunud enne 1. annust ja 1 kuu jooksul peale 3. annust (7. kuu).

Uuringu analüüsi lõpus päraku kahjustuste kohta MSM populatsioonis (keskmine jälgimisperioodi kestus 2,15 aastat) oli ennetav efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu 74,9% (95 % CI 8,8; 95,4; 3/194 versus 13/208) ja HPV 16- või 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu 86,6% (95 % CI 0,0; 99,7; 1/194 versus 8/208).

Kaitse kestvus pärakvähi vastu on senini teadmata. Protokollis 020 pikaajalises jätku-uuringus jälgiti 917 meest, kes baasuuringus Gardasil'iga vaktsineerimise ajal olid 16...26-aastased. PPE populatsioonis ei täheldatud kuni 11,5 aasta jooksul (jälgimisperioodi mediaan 9,5 aastat) ühelgi juhul HPV tüüpidega 6/11 seotud suguelundite tüükaid, HPV tüüpidega 6/11/16/18 seotud välissuguelundite kahjustusi või MSM populatsioonil HPV tüüpidega 6/11/16/18 seotud kõrge astme AIN-i.

Efektiivsus meestel HPV 6, 11, 16 või 18-st tingitud eelneva infektsiooni või haigusega või ilma selleta

Kogu analüüsi populatsioon kaasas mehi, olenemata HPV staatusest 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt ühel korral ja kelle uuringuloo arvestus algas alates uuringu 1. päevast. See populatsioon oli uuringusse kaasamisel ligilähedane meeste üldisele populatsioonile HPV infektsiooni või haiguse osas.

Gardasil'i efektiivsus HPV 6, 11, 16, 18-ga seotud välissuguelundite tüügaste vastu oli 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Gardasil'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, või 18-seotud AIN astmete II/III vastu ja HPV 16- või 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu MSM alamuuris oli vastavalt 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 versus 39/276) ja 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 versus 19/276 juhtu).

Kaitse HPV haiguse üldise mõju eest 16...26-aastastel meestel

Gardasil'i mõju välissuguelundite kahjustuste üldisele riskile hinnati pärast esimese annuse manustamist 2545 isikutele, kes osalesid III faasi efektiivsuse uuringus (protokoll 020). Meeste seas,

kes ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga, vähenes Gardasil'i manustamise tulemusena vaktsiinis sisalduvate või mitte sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud välissuguelundite kahjustuste esinemissagedus 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). Kogu analüüsi populatsioonis (*Full Analysis Set*, FAS) oli vaktsiini kasu üldisele välissuguelundite kahjustuste esinemisele madalam, vähenedes 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), kuna Gardasil ei mõjuta nende infektsioonide või haiguste käiku, mis on juba olemas vaktsineerimise alguses.

Mõju biopsiale ja kindlatele raviprotseduuridele

Gardasil'i mõju biopsia astmetele ja välissuguelundite kahjustuste ravile, vaatamata põhjuslikele HPV tüüpidele, hinnati 2545 isikul, kes osalesid protokollis 020. Populatsioonis, kes ei olnud nakatunud HPV tüüpidega (ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga), vähendas Gardasil meeste osakaalu uuringu lõpus, kellel tehti biopsia 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) ja keda raviti 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1). FAS populatsioonis oli vastav vähenemine 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) ja 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

Immunogeensus

Testid immuunvastuse hindamiseks

HPV vaktsiinide jaoks ei ole kindlaks määratud minimaalset antikehade taset, mida seostatakse kaitsega.

Gardasil'i immunogeensusust hinnati 20 132 (Gardasil n = 10 723, platseebo n = 9409) tüdrukul ja naisel vanuses 9...26 aastat, 5417 (Gardasil n = 3109, platseebo n = 2308) poisil ja meestel vanuses 9...26 aastat ja 3819 naisel vanuses 24...45 aastat (Gardasil n = 1911, platseebo n = 1908).

Iga vaktsiini tüübi immunogeensususe hindamiseks kasutati tüübi spetsiifilisi immuunkatse – konkureerivat Luminexil põhinevat immuunkatset (*competitive Luminex-based immunoassay*, cLIA) koos tüübi spetsiifiliste standarditega. See kats mõõdab antikehasid võrreldes ühe neutraliseeriva epitoobiga iga individuaalse HPV tüübi jaoks.

Immuunvastus Gardasil'i suhtes esimesel kuul peale kolmandat annust

Kliinilistes uuringutes naistel vanuses 16...26 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV-18 vastu seropositiivseteks vastavalt 99,8%, 99,8%, 99,8% ja 99,5% Gardasil'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes naistel vanuses 24...45 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV-18 vastu seropositiivseteks vastavalt 98,4%, 98,1%, 98,8% ja 97,4% Gardasil'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes meestel vanuses 16...26 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 vastu seropositiivseteks vastavalt 98,9%, 99,2%, 98,8% ja 97,4% Gardasil'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Gardasil kutsus esile kõrged HPV-vastased GMT-d 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist kõigis uuritud vanusegruppides.

Nii nagu eeldati, naistel vanuses 24...45 aastat (protokoll 019) olid mõõdetud antikeha tiitrid madalamad kui naistel vanuses 16...26 aastat.

HPV-vastased tasemed platseebot saanud isikutel, kes olid vabanenud HPV nakkusest (seropositiivsed ja PCR-negatiivsed), olid oluliselt madalamad, kui need, mida tekitas vaktsiin. Enamgi veel, HPV-vastased tasemed (GMT-d) vaktsineeritud isikutel jäid III faasi uuringute pikaajalise jälgimisperioodi jooksul seroloogilise kaitse alampiirile või üle selle (vt all *Gardasil'i immuunvastuse püsivus*).

Gardasil'i efektiivsuse teisendamine naistelt tüdrukutele

Üks kliiniline uuring (protokoll 016) võrdles Gardasil'i immunogeensust 10...15-aastastel tüdrukutel 16...23-aastaste naiste omaga. Vaktsiinigrupis olid kolmanda annuse manustamise järgse kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini serotüüpidele seropositiivseks 99,1 kuni 100% uuritavatest.

Tabel 6 võrdleb HPV 6-, 11-, 16- ja 18-vastaseid GMT-sid 1 kuu pärast 3. annust 9...15-aastastel tüdrukutel 16...26-aastaste naiste omaga.

Tabel 6. Immunogeensuse teisendamine 9...15-aastastele tüdrukutele 16...26-aastastelt naistelt (protokollijärgne populatsioon) põhinedes cLIA abil mõõdetud tiitritele

	9...15-aastased tüdrukud (Protokollid 016 ja 018)		16...26-aastased naised (Protokollid 013 ja 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT – keskmine geomeetriline tiiter; ühikuks mMU/ml (mMU = *milli-Merck units*, milli-Merck ühikud)

HPV-vastased vastused 7. kuul 9...15-aastastel tüdrukutel olid mitte kehvemad kui HPV-vastased vastused 16...26-aastastel naistel, kellel immunogeensus määrati kindlaks III faasi uuringutes. Immunogeensus sõltus vanusest ning HPV-vastased tasemed olid 7. kuul oluliselt kõrgemad alla 12-aastastel noortel kui neist vanematel lastel.

Põhinedes sellele immunogeensuse teisendamisele järeldatakse Gardasil'i efektiivsust 9...15-aastastel tüdrukutel.

Protokolli 018 pikaajalises jätku-uuringus jälgiti 369 tüdrukut, kes baasuuringus Gardasil'iga vaktsineerimise ajal olid 9...15-aastased. PPE populatsioonis ei täheldatud kuni 10,7 aasta jooksul (jälgimisperioodi mediaan 10,0 aastat) ühtegi HPV haigusjuhtu (HPV tüüpidega 6/11/16/18 seotud mis tahes raskusastmega CIN-i ega suguelundite tüükaid).

Gardasil'i efektiivsuse teisendamine meestelt poistele

Kolm kliinilist uuringut (protokollid 016, 018 ja 020) võrdlesid Gardasil'i immunogeensust 9...15-aastastel poistel 16...26-aastaste meeste omaga. Vaktsiinigrupis olid kolmanda annuse manustamise järgselt ühe kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini serotüüpidele seropositiivseks 97,4 kuni 99,9% uuritavatest.

Tabel 7 võrdleb HPV 6-, 11-, 16- ja 18-vastaseid GMT-sid 1 kuu pärast 3. annust 9...15-aastastel poistel 16...26-aastaste meeste omaga.

Tabel 7. Immunogeensuse teisendamine 9...15-aastastele poistele 16...26-aastastelt meestelt (protokollijärgne populatsioon) põhinedes cLIA abil mõõdetud tiitritele

	9- kuni 15-aastased poisid		16- kuni 26-aastased mehed	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT - keskmine geomeetriline tiiter; ühikuks mMU/ml (mMU = *milli-Merck units*, milli-Merck ühikud)

HPV-vastased vastused olid 7. kuul 9...15-aastastel poistel mitte kehvemad kui HPV-vastased vastused 16...26-aastastel meestel, kellel immunogeensus määrati kindlaks III faasi uuringutes.

Immunogeensus sõltus vanusest ning HPV-vastased tasemed olid 7. kuul oluliselt kõrgemad noorematel isikutel.

Põhinedes sellele immunogeensususe teisendamisele järeldatakse Gardasil'i efektiivsust 9...15-aastastel poistel.

Protokoll 018 pikaajalises jätku-uuringus jälgiti 326 poissi, kes baasuuringus Gardasil'iga vaktsineerimise ajal olid 9...15-aastased. PPE populatsioonis ei täheldatud kuni 10,6 aasta jooksul (jälgimisperioodi mediaan 9,9 aastat) ühtegi HPV haigusjuhtu (HPV tüüpidega 6/11/16/18 seotud välissuguelundite kahjustusi).

Gardasil'i immuunvastuse püsivus

Üht alamrühma III faasi uuringutega liitunudest jälgiti pikaajaliselt ohutuse, immunogeensususe ja efektiivsuse suhtes. Lisaks cLIA-le kasutati immuunvastuse püsivuse hindamiseks kogu immunoglobuliin G Luminexi immuunkatsu (*IgG Luminex Immunoassay*, IgG LIA).

Kõigis populatsioonides (9...45-aastastel naistel, 9...26-aastastel meestel) tipnesid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade GMT-d cLIA järgi 7. kuul. Pärastpoole GMT-d vähenesid kuni 24...48. kuuni ning seejärel enamasti stabiliseerusid. Immuunsuse püsimist pärast 3-annuselise skeemi läbimist on täheldatud kuni 14 aastat pärast vaktsineerimist.

Baasuuringus (protokoll 018) Gardasil'iga vaktsineeritud 9...15-aastaseid tüdrukuid ja poisse jälgiti jätku-uuringus. Sõltuvalt HPV tüübist olid 10 aastat pärast vaktsineerimist 60...96% ja 78...98% uuritavatest seropositiivsed vastavalt cLIA ja IgG LIA järgi (vt tabel 8).

Tabel 8. Seropositiivsete uuritavate protsendist lähtuvad pikaajalised immuunsusandmed (protokollijärgsel populatsioonil) 9...15-aastastel tüdrukutel ja poistel 10. aastal möödetuna cLIA ja IgG LIA (protokoll 018) abil

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

Baasuuringus (protokoll 015) Gardasil'iga vaktsineeritud 16...23-aastaseid naisi jälgiti jätku-uuringus. Neliteist aastat pärast vaktsineerimist olid 91%, 91%, 98% ja 52% vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seropositiivsed cLIA järgi ja 98%, 98%, 100% ja 94% olid vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seropositiivsed IgG LIA järgi.

Baasuuringus (protokoll 019) Gardasil'iga vaktsineeritud 24...45-aastaseid naisi jälgiti jätku-uuringus. Kümme aastat pärast vaktsineerimist 79%, 85%, 94% ja 36% olid vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seropositiivsed cLIA järgi ja 86%, 79%, 100% ja 83% olid vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seropositiivsed IgG LIA järgi.

Baasuuringus (protokoll 020) Gardasil'iga vaktsineeritud 16...26-aastaseid mehi jälgiti jätku-uuringus. Kümme aastat pärast vaktsineerimist 79%, 80%, 95% ja 40% olid vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seropositiivsed cLIA järgi ja 92%, 92%, 100% ja 92% olid vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seropositiivsed IgG LIA järgi.

Nendes uuringutes olid isikud, kes olid cLIA põhjal HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes seronegatiivsed, ikka veel kaitstud kliinilise haiguse vastu – 16...23-aastased naised pärast 14-aastast jälgimisperioodi ning 24...45-aastased naised pärast 10-aastast jälgimisperioodi ja 16...26-aastased mehed pärast 10-aastast jälgimisperioodi.

Tõendid anamnestilise reaktsiooni (immuunmälu) kohta

Vaktsineeritud naistel, kes olid seropositiivsed vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes enne vaktsineerimist, täheldati tõendeid anamnestilise reaktsiooni olemasolu kohta. Lisaks oli vaktsineeritud, kes said lisaannuse Gardasil'i 5 aastat pärast vaktsineerimise algust kiire ja tugev anamnestiline reaktsioon, mis ületas 1 kuu pärast kolmandat annust mõõdetud HPV-vastaseid GMT-sid.

HIV-i nakatunud isikud

Gardasil'i ohutuse ja immunogeensuse kirjeldamiseks on teostatud üks akadeemiline uuring 126-l HIV-i nakatunud 7...12-aastaselt isikul (kellest 96 sai Gardasil'i). Rohkem kui 96%-l patsientidest toimus kõigi nelja antigeeni serokonversioon. GMT-d olid mingil määral väiksemad kui samas vanuses HIV-i mittenakatunud teistes uuringutes. Väiksema immuunvastuse kliiniline tähtsus on teadmata. Ohutusprofiil sarnanes HIV-i mittenakatunud omale teistes uuringutes. Vaktsineerimine ei mõjutanud T-helperrakkude (CD4) suhtarvu või HIV RNA esinemist plasmas.

Immuunvastus Gardasil'ile, kasutades 2-annuselise skeemi 9...13-aastastel isikutel

Kliiniline uuring näitas, et 6-kuulise vahega 2 annust HPV vaktsiini saanud tüdrukutel olid antikeha vastused 4-le HPV tüübile üks kuu pärast viimast annust mitte kehvemad kui noortel naistel, kes said 6 kuu jooksul 3 annust vaktsiini.

7. kuul olid protokollijärgses populatsioonis 2 annust Gardasil'i saanud (0. ja 6. kuul) 9...13-aastaste tüdrukute (n = 241) immuunvastus mitte kehvem ja arvuliselt suurem 3 annust Gardasil'i (0. ja 2. ja 6. kuul) saanud 16...26-aastaste naiste (n = 246) immuunvastusest.

36. järelkontrolli kuul jäi GMT tüdrukutel (2 annust, n = 86) naiste (3 annust, n = 86) omast mitte kehvemaks kõigi 4 HPV tüübi suhtes.

Samas uuringus oli 9...13-aastaste tüdrukute immuunvastus pärast 2-annuselise skeemi arvuliselt väiksem kui pärast 3-annuselise skeemi (7. kuul n = 248, 36. kuul n = 82). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Post hoc analüüsid viidi läbi 120 kuud kestnud jälgimisperioodiga tüdrukutel (2 annust, n = 35; 3 annust, n = 38) ja naistel (3 annust, n = 30). GMT suhe (2 annust saanud tüdrukud / 3 annust saanud naised) püsis vahemikus 0,99...2,02 kõigi 4 HPV tüübi korral. GMT suhe (2 annust saanud tüdrukud / 3 annust saanud tüdrukud) püsis vahemikus 0,72...1,21 kõigi 4 HPV tüübi korral. 95% CI alumine piir püsis kõigi GMT suhete puhul > 0,5 120 kuu jooksul (välja arvatud HPV 18 korral 2 annust saanud tüdrukutel / 3 annust saanud tüdrukutel).

cLIA järgi oli seropositiivsete määr tüdrukute ja naiste seas HPV 6, 11 ja 16 korral > 95% ning seropositiivsete määr HPV 18 korral oli > 80% 2 annust saanud tüdrukute, > 90% 3 annust saanud tüdrukute ja > 60% 3 annust saanud naiste seas.

Tüdrukute ja fertiilses eas naiste vaktsineerimine juveniilse algusega korduva hingamisteede papillomatoosi (*juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*, JoRRP) ennetamiseks

JoRRP-d põhjustab sünnituse ajal vertikaalselt üle kandunud (emalt lapsele), peamiselt HPV tüüpidega 6 ja 11 seotud ülemiste hingamisteede infektsioon. Ameerika Ühendriikides ja Austraalias läbi viidud jälgimisuuringud näitavad, et qHPV vaktsiini kasutuselevõtt 2006. aastal on vähendanud JoRRP esinemissagedust kogu populatsioonis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse ja korduvtoksilisuse ja paikse taluvuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Gardasil kutsus tiinetel rottidel esile spetsiifiliste antikehade tekke HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 vastu pärast ühte või korduvat intramuskulaarset süsti. Kõigi nelja HPV tüübi vastased antikehad kandusid järglastele üle tiinuse ja võimalikult imetamise ajal. Puudusid raviga seotud toimed arengule, käitumisele, reproduktiivsele funktsioonile või järglaste viljakusele.

Gardasil'i manustamisel rottidele sama suurte doosidena, nagu inimestele (120 µg kogu proteiin), ei olnud mõju reproduktiivsele sooritusele, sh viljakusele, spermahulgale ja sperma liikumisvõimele ning puudusid vaktsiiniga seotud suured või histomorfoloogilised muutused munandites ja muutused munandite kaalus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Histidiin
Polüsorbaat 80 (E433)
Booraks (E285)
Süstevesi

Vaktsiini abiaine kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Gardasil süstesuspensioon:

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Gardasil'i tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik pärast külmkapist välja võtmist.

Stabiilsuskatsete andmed tõestavad, et vaktsiini komponendid on stabiilsed 96 tundi temperatuuridel 8°C...40°C. Pärast selle perioodi lõppu tuleb Gardasil ära kasutada või hävitada. Need andmed on ettenähtud ainult tervishoiutöötajatele ajutiste temperatuuri kõrvalekallete juhiseks.

Gardasil süstesuspensioon süstlis:

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Gardasil'i tuleb manustada nii kiiresti kui võimalik pärast külmkapist välja võtmist.

Stabiilsuskatsete andmed tõestavad, et vaktsiini komponendid on stabiilsed 96 tundi temperatuuridel 8°C...40°C. Pärast selle perioodi lõppu tuleb Gardasil ära kasutada või hävitada. Need andmed on ettenähtud ainult tervishoiutöötajatele ajutiste temperatuuri kõrvalekallete juhiseks.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Gardasil süstesuspensioon:

0,5 ml suspensiooni (FluroTec- või teflonkattega klorobutüüli elastomeerist) korgi ja pealt ära käiva plastikkaanega (alumiiniumist volditud kaanega) (klaasist) viaalis, 1, 10 või 20 viaali pakendis.

Gardasil süstesuspensioon süstlis:

0,5 ml suspensiooni (silikoniseeritud FluroTec-kattega bromobutüüli elastomeerist või katmata klorobutüüli elastomeerist) ja (bromobutüülist) otsakattega (klaasist) süstlis, mis on ilma nõelata või koos 1 või 2 nõelaga. Pakendis 1, 10 või 20 komplekti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Gardasil süstesuspensioon:

- Gardasil võib enne loksutamist paista valge sademega selge vedelikuna.
- Enne kasutamist loksutage korralikult suspensiooni tekitamiseks. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.
- Enne manustamist kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.
- Võtke üheannuselisesst viaalist 0,5 ml vaktsiiniannus, kasutades steriilset nõela ja süstalt.
- Süstige kohe, kasutades intramuskulaarset (i.m.) manustamisteed, eelistades õlavarre deltalihase piirkonda või reie ülemist eesmist külgmist ala.
- Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on tarnitud. Kasutada tuleb vaktsiini kogu soovitud annust.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Gardasil süstesuspensioon süstlis:

- Gardasil võib enne loksutamist paista valge sademega selge vedelikuna.
- Enne kasutamist loksutage süstlit suspensiooni tekitamiseks korralikult. Pärast põhjalikku loksutamist on see valge hägune vedelik.
- Enne manustamist kontrollige suspensiooni visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja/või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.
- Pakendis on kaasas kaks erineva pikkusega nõela. Valige olenevalt patsiendi suurusest ja kehakaalust sobiva pikkusega nõel, et tagada nõuetekohane intramuskulaarne (i.m.) süstimine.
- Kinnitage nõel päripäeva keerates, kuni nõel on kindlalt süstla küljes. Süstige kogu annus tavapärasest süstimistehnikat kasutades.
- Süstige kohe, kasutades intramuskulaarset manustamisteed, eelistades õlavarre deltalihase piirkonda või reie ülemist eesmist külgmist ala.
- Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on tarnitud. Kasutada tuleb vaktsiini kogu soovitud annust.

Kasutamata vaktsiin või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Gardasil süstesuspensioon:

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

Gardasil süstesuspensioon süstlis:

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.09.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.07.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootjate nimi ja aadress

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

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKENDI TEKST
Gardasil süstesuspensioon – üheannuseline viaal, 1, 10 või 20 pakendis**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil süstesuspensioon
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (0,225 mg alumiiniumi).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, booraks, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon
1 annus 0,5 ml viaalis
10 üksikannust, igaüks 0,5 ml viaal
20 üksikannust, igaüks 0,5 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne (i.m.)
Enne kasutamist korralikult loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/357/001 – 1 pakendis
EU/1/06/357/002 – 10 pakendis
EU/1/06/357/018 – 20 pakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
VIAALI SILDI TEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Gardasil süstesuspensioon
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üks 0,5 ml annus

6. MUU

MSD

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKENDI TEKST
Gardasil süstesuspensioon – ilma nõelata süstel, 1, 10 või 20 pakendis**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil süstesuspensioon süstlis
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (0,225 mg alumiiniumi).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, booraks, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon süstlis
1 annus, 0,5 ml ilma nõelata süstel
10 üksikannust, 0,5 ml ilma nõelata süstlid
20 üksikannust, 0,5 ml ilma nõelata süstlid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne (i.m.)
Enne kasutamist korralikult loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/357/003 – 1 pakendis
EU/1/06/357/004 – 10 pakendis
EU/1/06/357/019 – 20 pakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKENDI TEKST
Gardasil süstesuspensioon – ühe nõelaga süstel , 1, 10 või 20 pakendis**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil süstesuspensioon süstlis
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (0,225 mg alumiiniumi).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, booraks, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon süstlis
1 annus, 0,5 ml ühe nõelaga süstel
10 üksikannust, 0,5 ml ühe nõelaga süstlid
20 üksikannust, 0,5 ml ühe nõelaga süstlid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne (i.m.)
Enne kasutamist korralikult loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/357/005 – 1 pakendis
EU/1/06/357/006 – 10 pakendis
EU/1/06/357/020 – 20 pakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKENDI TEKST
Gardasil süstesuspensioon – kahe nõelaga süstel, 1, 10 või 20 pakendis**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gardasil süstesuspensioon süstlis
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (0,225 mg alumiiniumi).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, booraks, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon süstlis
1 annus, 0,5 ml kahe nõelaga süstel
10 üksikannust, igaüks 0,5 ml kahe nõelaga süstel
20 üksikannust, igaüks 0,5 ml kahe nõelaga süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne (i.m.)
Enne kasutamist korralikult loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/357/007 – 1 pakendis
EU/1/06/357/008 – 10 pakendis
EU/1/06/357/021 – 20 pakendis

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**
Süstli sildi tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Gardasil süstesuspensioon
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Üks 0,5 ml annus

6. MUU

MSD

**B. PAKENDI INFOLEHT
(VIAAL)**

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gardasil süstesuspensioon

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

Enne teie või teie lapse vaksineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gardasil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil'i
3. Kuidas Gardasil'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gardasil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gardasil ja milleks seda kasutatakse

Gardasil on vaktsiin. Vaksineerimine Gardasil'iga on inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu.

Nendeks haigusteks on naissuguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) ning päraku vähieelsed kahjustused, suguelundite tüükad naistel ja meestel ning emakakaela- ja pära- kasvajad. HPV tüübid 16 ja 18 põhjustavad ligikaudu 70% emakakaelakasvajate juhtudest, 75...80% pära- kasvajate juhtudest, 70% HPV-ga seotud häbeme ja tupe vähieelsetest kahjustustest ning 80% HPV-ga seotud päraku vähieelsetest kahjustustest. HPV tüübid 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% suguelundite tüügaste juhtudest.

Gardasil on mõeldud nende haiguste ennetamiseks. Vaktsiin ei ole mõeldud HPV-ga seotud haiguste raviks. Gardasil'il ei ole mõju isikutele, kel juba on püsiv nakkus või haigus, mis on seotud ükskõik millise vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga. Siiski, kui isik on nakatunud juba ühe või mitme vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, kaitseb Gardasil siiski haiguste eest, mis on seotud teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega.

Gardasil ei saa põhjustada haigusi, mille vastu ise kaitseb.

Gardasil toodab tüübi spetsiifilisi antikehi ning kliinilised uuringud on näidanud, et ta kaitseb HPV 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu 16...45-aastaseid naisi ja 16...26-aastaseid mehi. Vaktsiin toodab ka 9...15-aastastel lastel ja noorukitel tüübispetsiifilisi antikehi.

Gardasil'i tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhistega.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil'i

Gardasil'i ei tohi manustada

- kui te olete või teie laps on allergiline (ülitundlik) toimeainete või Gardasil'i mõne koostisosa suhtes (loetletud teiste koostisosade all – vt lõik 6);
- kui teil või teie lapsel on tekkinud allergiline reaktsioon pärast Gardasil'i annuse manustamist;
- kui teil või teie lapsel on kõrge palavikuga kulgev haigus. Väike palavik või ülemiste

hingamisteede nakkus (nt külmetus) ei ole iseenesest põhjused vaktsineerimise edasilükkamiseks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on veritsushäire (haigus, mis põhjustab normaalsest rohkem verejookse), nt hemofiilia ehk veritsustõbi;
- on nõrgestatud immuunsüsteem, nt geneetilise defekti, HIV nakkuse või immuunsüsteemi mõjutavate ravimite tõttu.

Minestamine, mõnikord koos kukkumisega, võib tekkida (valdavalt noorukitel) pärast ükskõik millist nõelatorget. Seetõttu rääkige arstile või meditsiiniõele, kui te olete mõne varasema süsti tegemisega seoses minestanud.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Gardasil tagada 100% vaktsineeritute täielikku kaitset.

Gardasil ei kaitse iga inimese papilloomiviiruse tüübi eest, seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Gardasil ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjustajaks ei ole inimese papilloomiviirus.

Vaktsineerimine ei asenda tavapäraselt emakakaela skriiningtesti. Te peate jätkuvalt järgima oma arsti juhiseid emakakaela äigepreparaadi/Pap-testi tegemise ning ennetavate ja kaitsvate abinõude osas.

Missugust muud tähtsat informatsiooni peaksite teie või teie laps teadma Gardasil'i kohta

Kaitse kestuse väljaselgitamiseks viidi läbi pikemaajalised jätku-uuringud. Täiendava vaktsiiniannuse vajalikkus ei ole tõestatud.

Muud ravimid või vaktsiinid ja Gardasil

Gardasil'i võib manustada samal visiidil koos B-hepatiidi vaktsiiniga või difteeria (D), teetanuse (T) või läkakõha (atsellulaarne, komponent) (Pa) ja/või poliomüeliidi (inaktiveeritud) (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini *booster*-annusega, kasutades erinevaid süstekohti (teie keha teist osa, nt teist kätt või jalga).

Gardasil'i toime ei pruugi olla optimaalne:

- kui kasutatakse immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed või teised rasestumisvastased vahendid (nt pillid) Gardasil'iga saavutatud kaitset.

Palun teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Gardasil'i võib manustada rinnaga toitvatele või seda planeerivatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

Gardasil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Gardasil'i manustatakse

Gardasil'i süstib arst. Gardasil on mõeldud noorukitele ja täiskasvanutele alates 9. eluaastast.

Kui te olete 9...13-aastane

võib Gardasil'i manustada 2-annuselise skeemi järgi:

- 1. süste: valitud kuupäeval.
- 2. süste: 6 kuud pärast esimest süstet.

Kui teine vaktsiini annus manustatakse varem kui 6 kuud pärast esimest annust, siis tuleb alati manustada ka kolmas annus.

Alternatiivselt võib Gardasil'i manustada 3-annuselise skeemi järgi:

- 1. süste: valitud kuupäeval.
- 2. süste: 2 kuud pärast esimest süstet.
- 3. süste: 6 kuud pärast esimest süstet.

Teine annus tuleb manustada mitte varem kui 1 kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul. Palun küsige lisateavet oma arstilt.

Kui te olete 14-aastane või vanem

tuleb Gardasil'i manustada 3-annuselise skeemi järgi:

- 1. süste: valitud kuupäeval.
- 2. süste: 2 kuud pärast esimest süstet.
- 3. süste: 6 kuud pärast esimest süstet.

Teine annus tuleb manustada mitte varem kui üks kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Isikutel, kes saavad esimese annusena Gardasil'i, on soovitatav vaktsinatsiooniskeem lõpule viia Gardasil'iga.

Gardasil süstitakse läbi naha lihasesse (eelistatavalt õlavarre- või reielihasesse).

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas ühegi teise vaktsiini või lahusega.

Kui Gardasil'i üks annus jääb manustamata

Kui ettenähtud süst jääb tegemata, otsustab arst, millal see annus manustada.

Tähtis on järgida oma arsti või õe ettekirjutusi selle kohta, millal tulla visiitidele järgmiste annuste manustamiseks. Kui te unustate või ei saa külastada arsti ettenähtud ajal, küsige nõu oma arstilt. Kui esimese annusena on teile antud Gardasil'i, siis vaktsinatsioonikuuri tuleb jätkata Gardasil'iga ja mitte mõne teise HPV vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Gardasil'i kasutamist võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil kümnest): kõrvaltoimed süstekohas, sh valu, turse ja punetus. Ka täheldati peavalu.

Sage (võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil sajast): kõrvaltoimed süstekohal, sh verevalum, sügelus, valu jäsemetes. Teatatud on ka palavikust ja iiveldusest.

Harv (võivad esineda vähem kui ühel patsiendil tuhandest): nõgestõbi (urtikaaria).

Väga harv (võivad esineda vähem kui ühel patsiendil kümnest tuhandest): teatatud on hingamisraskusest (bronhospasm).

Kui Gardasil'i manustati samal visiidil koos kombineeritud difteeria, teetanuse, läkaköha (atsellulaarne, komponent) ja poliomüeliidi (inaktiveeritud) vaktsiini *booster*-annusega, täheldati sagedamini peavalu ja süstekoha sügelemist.

Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud turuletulekujärgsel perioodil

Kirjeldatud on minestamist, millega mõnikord kaasneb värisemine või kangestumine. Kuigi minestamist esines aeg-ajalt, tuleb patsiente jälgida 15 minuti jooksul pärast HPV vaktsiini saamist.

Kirjeldatud on allergilisi reaktsioone, milleks võivad olla hingamisraskus, vilisev hingamine (bronhospasm), nõgestõbi ja lööve. Mõned neist reaktsioonidest on olnud tõsised.

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, on järgmistest kõrvaltoimetest teatatud üldise kasutamise käigus: lümfisõlmede suurenemine (kaelal, kaenlaalustes või kubeme piirkonnas), lihasnõrkus, aistingute häired; käte, jalgade ja ülakeha surisemine või segasus (Guillaini-Barré sündroom, äge paljukoldeline peaaaju-seljaajupõletik), pearinglus, oksendamine, liigesevalu, lihasvalu, ebataoline väsimus või nõrkus, külmavärinad, üldine halb enesetunne, normaalsest kergemini tekkiv veritsemine või verevalumid ja nahainfektsioon süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gardasil'i säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gardasil sisaldab

Toimeained on: inimese papilloomiviiruse tüüpide (6, 11, 16 ja 18) kõrgpuhastatud mittenakkuslikud valgud.

1 annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu:

inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 6 L1-proteiini^{2,3} 20 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 11 L1-proteiini^{2,3} 40 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 16 L1-proteiini^{2,3} 40 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 18 L1-proteiini^{2,3} 20 mikrogrammi

¹ Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

² L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)), kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

³ adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (0,225 milligrammi alumiiniumi).

Sellele vaktsiinile on adjuvandina lisatud amorfset alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaati. Adjuvandid on ained, mida lisatakse teatud vaktsiinide koostisse, et kiirendada, parandada ja/või pikendada vaktsiini kaitsvat toimet.

Vaktsiini suspensiooni teised koostisosad on:

naatriumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 (E433), booraks (E285) ja süstevesi.

Kuidas Gardasil välja näeb ja pakendi sisu

1 Gardasil'i süstesuspensiooni annus on 0,5 ml.

Enne loksutamist võib Gardasil olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

Gardasil'i pakendis on 1, 10 või 20 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371.67364.224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.**Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele**

Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on; seda ei ole vaja lahjendada ega lahustada. Kasutada tuleb vaktsiini soovitatud koguannust. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Enne kasutamist korralikult loksutada. Põhjalik segi loksutamine vahetult enne manustamist on vajalik, et vaktsiini olek suspensioonina püsiks.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste sisalduse ja värvuse muutuse osas. Visake ravim minema, kui see sisaldab võõrosakesi või on värvus muutunud.

**B. PAKENDI INFOLEHT
(SÜSTEL)**

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gardasil süstesuspensioon süstlis

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

Enne teie või teie lapse vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gardasil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil'i
3. Kuidas Gardasil'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gardasil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gardasil ja milleks seda kasutatakse

Gardasil on vaktsiin. Vaktsineerimine Gardasil'iga on inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu.

Nendeks haigusteks on naissuguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) ning päraku vähieelsed kahjustused, suguelundite tüükad naistel ja meestel ning emakakaela- ja päarakukasvaja. HPV tüübid 16 ja 18 põhjustavad ligikaudu 70% emakakaelakasvajate juhtudest, 75...80% päarakukasvaja juhtudest, 70% HPV-ga seotud häbeme ja tupe vähieelsetest kahjustustest ning 80% HPV-ga seotud päraku vähieelsetest kahjustustest. HPV tüübid 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% suguelundite tüügaste juhtudest.

Gardasil on mõeldud nende haiguste ennetamiseks. Vaktsiin ei ole mõeldud HPV-ga seotud haiguste raviks. Gardasil'il ei ole mõju isikutele, kel juba on püsiv nakkus või haigus, mis on seotud ükskõik millise vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga. Siiski, kui isik on nakatunud juba ühe või mitme vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, kaitseb Gardasil siiski haiguste eest, mis on seotud teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega.

Gardasil ei saa põhjustada haigusi, mille vastu ise kaitseb.

Gardasil toodab tüübi spetsiifilisi antikehi ning kliinilised uuringud on näidanud, et ta kaitseb HPV 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu 16...45-aastaseid naisi ja 16...26-aastaseid mehi. Vaktsiin toodab ka 9...15-aastastel lastel ja noorukitel tüübispetsiifilisi antikehi.

Gardasil'i tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhistega.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie või teie laps saate Gardasil'i

Gardasil'i ei tohi manustada

- kui te olete või teie laps on allergiline (ülitundlik) toimeainete või Gardasil'i mõne koostisosa suhtes (loetletud teiste koostisosade all – vt lõik 6);
- kui teil või teie lapsel on tekkinud allergiline reaktsioon pärast Gardasil'i annuse manustamist;
- kui teil või teie lapsel on kõrge palavikuga kulgev haigus. Väike palavik või ülemiste

hingamisteede nakkus (nt külmetus) ei ole iseenesest põhjused vaktsineerimise edasilükkamiseks.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on veritsushäire (haigus, mis põhjustab normaalsest rohkem verejookse), nt hemofiilia ehk veritsustõbi;
- on nõrgestatud immuunsüsteem, nt geneetilise defekti, HIV nakkuse või immuunsüsteemi mõjutavate ravimite tõttu.

Minestamine, mõnikord koos kukkumisega, võib tekkida (valdavalt noorukitel) pärast ükskõik millist nõelatorget. Seetõttu rääkige arstile või meditsiiniõele, kui te olete mõne varasema süsti tegemisega seoses minestanud.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Gardasil tagada 100% vaktsineeritute täielikku kaitset.

Gardasil ei kaitse iga inimese papilloomiviiruse tüübi eest, seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Gardasil ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjustajaks ei ole inimese papilloomiviirus.

Vaktsineerimine ei asenda tavapäraselt emakakaela skriiningtesti. Te peate jätkuvalt järgima oma arsti juhiseid emakakaela äigepreparaadi/Pap-testi tegemise ning ennetavate ja kaitsvate abinõude osas.

Missugust muud tähtsat informatsiooni peaksite teie või teie laps teadma Gardasil'i kohta

Kaitse kestuse väljaselgitamiseks viidi läbi pikemaajalised jätku-uuringud. Täiendava vaktsiiniannuse vajalikkus ei ole tõestatud.

Muud ravimid või vaktsiinid ja Gardasil

Gardasil'i võib manustada samal visiidil koos B-hepatiidi vaktsiiniga või difteeria (D), teetanuse (T) või läkaköha (atsellulaarne, komponent) (Pa) ja/või poliomüeliidi (inaktiveeritud) (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini *booster*-annusega, kasutades erinevaid süstekohti (teie keha teist osa, nt teist kätt või jalga).

Gardasil'i toime ei pruugi olla optimaalne:

- kui kasutatakse immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed või teised rasestumisvastased vahendid (nt pillid) Gardasil'iga saavutatud kaitset.

Palun teatage oma arstile või apteekrile, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Gardasil'i võib manustada rinnaga toitvatele või seda planeerivatele naistele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

Gardasil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Gardasil'i manustatakse

Gardasil'i süstib arst. Gardasil on mõeldud noorukitele ja täiskasvanutele alates 9. eluaastast.

Kui te olete 9...13-aastane

võib Gardasil'i manustada 2-annuselise skeemi järgi:

- 1. süste: valitud kuupäeval.
- 2. süste: 6 kuud pärast esimest süstet.

Kui teine vaktsiini annus manustatakse varem kui 6 kuud pärast esimest annust, siis tuleb alati manustada ka kolmas annus.

Alternatiivselt võib Gardasil'i manustada 3-annuselise skeemi järgi:

- 1. süste: valitud kuupäeval.
- 2. süste: 2 kuud pärast esimest süstet.
- 3. süste: 6 kuud pärast esimest süstet.

Teine annus tuleb manustada mitte varem kui 1 kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul. Palun küsige lisateavet oma arstilt.

Kui te olete 14-aastane või vanem

tuleb Gardasil'i manustada 3-annuselise skeemi järgi:

- 1. süste: valitud kuupäeval.
- 2. süste: 2 kuud pärast esimest süstet.
- 3. süste: 6 kuud pärast esimest süstet.

Teine annus tuleb manustada mitte varem kui üks kuu pärast esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada mitte varem kui 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arstiga.

Isikutel, kes saavad esimese annusena Gardasil'i, on soovitatav vaktsinatsiooniskeem lõpule viia Gardasil'iga.

Gardasil süstitakse läbi naha lihasesse (eelistatavalt õlavarre- või reielihasesse).

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas ühegi teise vaktsiini või lahusega.

Kui Gardasil'i üks annus jääb manustamata

Kui ettenähtud süst jääb tegemata, otsustab arst, millal see annus manustada.

Tähtis on järgida oma arsti või õe ettekirjutusi selle kohta, millal tulla visiitidele järgmiste annuste manustamiseks. Kui te unustate või ei saa külastada arsti ettenähtud ajal, küsige nõu oma arstilt. Kui esimese annusena on teile antud Gardasil'i, siis vaktsinatsioonikuuri tuleb jätkata Gardasil'iga ja mitte mõne teise HPV vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see vaktsiin põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Gardasil'i kasutamist võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil kümnest): kõrvaltoimed süstekohas, sh valu, turse ja punetus. Ka täheldati peavalu.

Sage (võivad esineda rohkem kui ühel patsiendil sajast): kõrvaltoimed süstekohal, sh verevalum, sügelus, valu jäsemetes. Teatatud on ka palavikust ja iiveldusest.

Harv (võivad esineda vähem kui ühel patsiendil tuhandest): nõgestõbi (urtikaaria).

Väga harv (võivad esineda vähem kui ühel patsiendil kümnest tuhandest): teatud on hingamisraskusest (bronhospasm).

Kui Gardasil'i manustati samal visiidil koos kombineeritud difteeria, teetanuse, läkaköha (atsellulaarne, komponent) ja poliomüeliidi (inaktiveeritud) vaktsiini *booster*-annusega, täheldati sagedamini peavalu ja süstekoha sügelemist.

Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud turuletulekujärgsel perioodil

Kirjeldatud on minestamist, millega mõnikord kaasneb värisemine või kangestumine. Kuigi minestamist esines aeg-ajalt, tuleb patsiente jälgida 15 minuti jooksul pärast HPV vaktsiini saamist.

Kirjeldatud on allergilisi reaktsioone, milleks võivad olla hingamisraskus, vilisev hingamine (bronhospasm), nõgestõbi ja lööve. Mõned neist reaktsioonidest on olnud tõsised.

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, on järgmistest kõrvaltoimetest teatud üldise kasutamise käigus: lümfisõlmede suurenemine (kaelal, kaenlaalustes või kubeme piirkonnas), lihasnõrkus, aistingute häired; käte, jalgade ja ülakeha surisemine või segasus (Guillaini-Barré sündroom, äge paljukoldeline peaju-seljaajupõletik), pearinglus, oksendamine, liigesevalu, lihasvalu, ebataoline väsimus või nõrkus, külmavärinad, üldine halb enesetunne, normaalsest kergemini tekkiv veritsemine või verevalumid ja nahainfektsioon süstekohal.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Gardasil'i säilitada

Hoidke seda vaktsiini laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli sildil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gardasil sisaldab

Toimeained on: inimese papilloomiviiruse tüüpide (6, 11, 16 ja 18) kõrgpuhastatud mittenakkuslikud valgud.

1 annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu:

inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 6 L1-proteiini^{2,3} 20 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 11 L1-proteiini^{2,3} 40 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 16 L1-proteiini^{2,3} 40 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse¹ tüübi 18 L1-proteiini^{2,3} 20 mikrogrammi

¹ Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

² L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)), kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

³ adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (0,225 milligrammi alumiiniumi).

Sellele vaktsiinile on adjuvandina lisatud amorfset alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaati. Adjuvandid on ained, mida lisatakse teatud vaktsiinide koostisse, et kiirendada, parandada ja/või pikendada vaktsiini kaitsvat toimet.

Vaktsiini suspensiooni teised koostisosad on:

naatriumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 (E433), booraks (E285) ja süstevesi.

Kuidas Gardasil välja näeb ja pakendi sisu

1 Gardasil'i süstesuspensiooni annus on 0,5 ml.

Enne loksutamist võib Gardasil olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

Gardasil'i pakendis on 1, 10 või 20 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371.67364.224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)

Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.**Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele**

- Gardasil on saadaval süstlis, mis on kasutusvalmis ja sobib lihasesiseseks süstimiseks (eelkõige käsivarre deltalihase piirkonnas).
- Kui pakendis on kaks erineva pikkusega nõela, siis valige olenevalt patsiendi suurusest ja kehakaalust sobiva pikkusega nõel, et tagada nõuetekohane lihasesisene süstimine.
- Süstitavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuste suhtes. Visake vaktsiin ära, kui selles on nähtavad võõrosakesed või selle värvus on muutunud. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Raputage preparaati enne kasutamist korralikult. Kinnitage nõel päripäeva keerates korralikult süstla külge. Süstige kogu annus tavapärasest süstimistehnikast kasutades.