

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard инжекционна суспензия

Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18] (рекомбинантна).
(Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)).

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус тип 6 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 6 L1 protein^{2,3}</i>)	20 микрограма
Човешки папиломавирус тип 11 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 11 L1 protein^{2,3}</i>)	40 микрограма
Човешки папиломавирус тип 16 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 16 L1 protein^{2,3}</i>)	40 микрограма
Човешки папиломавирус тип 18 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 18 L1 protein^{2,3}</i>)	20 микрограма

¹Човешки папиломавирус = HPV.

²L1 протеин под формата на вирусоподобни частици, произведени в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

³адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (225 микрограма Al).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия

Преди разклащане, Silgard може да има вид на бистра течност с бяла утайка. След като се разклати енергично, представлява бяла, мътна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Silgard е ваксина, която се използва след 9-годишна възраст, за предпазване от:

- премалигнени генитални лезии (цервикална, вулварна и вагинална) и цервикален рак, обикновено свързвани с определени онкогенни типове човешки папиломавирус (HPV)
- генитални лезии (остър кондилом), обикновено свързани с определени типове HPV

Вижте точки 4.4 и 5.1 за важна информация относно данните, които подкрепят това показание.

Използването на Silgard трябва да става в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първичният ваксинационен курс се състои от 3 отделни дози по 0,5 ml, прилагани по следната схема: 0, 2, 6 месеца.

Ако е необходима алтернативна схема на ваксиниране, втората доза трябва да се приложи не по-рано от един месец след първата доза, а третата доза трябва да се приложи не по-рано от 3 месеца след втората доза. Трите дози трябва да се приложат в рамките на период от 1 година.

Необходимостта от прилагане на бустер (усилваща) доза не е установена.

Препоръчва се тези лица, които получат първата доза Silgard, да завършат 3-дозовия ваксинационен курс със Silgard (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация: Безопасността и ефикасността на Silgard при деца на възраст под 9 години не е установена. Няма налични данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага като мускулна инжекция. Предпочитаното място е делтоидната област в горната част на мишницата или горната предно-латерална област на бедрото.

Silgard не трябва да се инжектира вътресъдово. Не е проучено нито подкожното, нито интрадермалното приложение. Тези начини на приложение не се препоръчват (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Лица, които развиват симптоми, показателни за свръхчувствителност след като получат доза Silgard не трябва да получават повече дози Silgard.

Прилагането на Silgard трябва да се отложи при хора, които имат остро, тежко фебрилно заболяване. В същото време, наличието на лека инфекция, като лека форма на инфекция на горните дихателни пътища или с ниска температура, не представляват противопоказания за имунизацията.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Решението да се ваксинира индивид трябва да става след преценка на риска от предходна експозиция на HPV и потенциалната полза от ваксинацията.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги следва да има готовност за съответно медицинско лечение в случай на рядка анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Особено при юноши, след ваксиниране, а дори и преди това, може да настъпи синкоп (припадък), понякога свързан с падане, като психогенен отговор към инжекцията с игла. Това може да бъде придружено от определени неврологични признаци, като преходно зрително смущение, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Затова е необходимо наблюдение за около 15 минути след ваксиниране. Важно е да съществуват процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

Както при всяка ваксина, ваксинирането със Silgard може да не доведе до защита на всички ваксинирани.

Silgard може да предпази само от заболявания, които се причиняват от HPV тип 6, 11, 16 и 18, и до известна степен от заболявания, причинени от някои свързани HPV типове (вж. точка 5.1). Поради това трябва да продължи вземането на предпазни мерки срещу полово предавани болести.

Silgard е само за профилактично приложение и няма ефект върху HPV инфекция или развито клинично заболяване. Silgard не е демонстрирал терапевтичен ефект. Поради това, ваксината не

е показана за лечение на цервикален карцином, високостепенни цервикални, вулварни и вагинални диспластични лезии или генитални кондилиоми. Освен това, не е предназначена за предотвратяване прогресирането на други доказано HPV-свързани лезии.

Silgard не предотвратява лезии, причинени от ваксинален HPV тип при лица, които са инфектирани с този HPV тип в момента на ваксинирането (вж. точка 5.1).

При използване на Silgard при възрастни жени трябва да се има предвид вариабилността при разпространението на HPV типове в различните географски области.

Ваксинирането не замества рутинния цервикален скрининг. Тъй като няма ваксина, която да е 100 % ефикасна, и Silgard не осигурява защита срещу всеки HPV тип или срещу съществуващи HPV инфекции, рутинното цервикално скриниране остава от критично значение и трябва да се осъществява в съответствие с местните препоръки и указания.

Безопасността и имуногенността на ваксината са оценени при лица на възраст от 7 до 12 години, за които е известно, че са инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (вж. точка 5.1). Лицата с увредена имунна реактивност, дължаща се на прилагането на мощно имunosупресивно лечение, генетичен дефект или други причини, може да не отговорят на ваксината.

Тази ваксина трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването, тъй като при интрамускулно приложение при тези лица може да се получи кръвене.

Продължителността на защитния ефект за момента не е известна. Непрекъсната защитна ефикасност е наблюдавана до 4,5 години след прилагане на 3-дозовата схема. Продължават проучванията върху дългосрочния ефект на ваксината (виж точка 5.1).

Няма данни за безопасност, имуногенност и ефикасност, които да подкрепят взаимозаменяемостта на Silgard с други HPV ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При всички клинични изпитвания, получените имуноглобулини или продукти, получени от кръв, 6 месеца преди първата доза ваксина са били изключени от участие.

Приложение с други ваксини

Прилагането на Silgard едновременно (но, за инжекционни ваксини, на друго място за инжектиране) като ваксина срещу хепатит В (рекомбинантна) не повлиява имунния отговор към HPV типове. Нивата на серопротекция (част от хората, които достигат ниво на серопротекция анти-HBs ≥ 10 mIU/ml) са непроменени (96,5 % за едновременно ваксинираните срещу 97,5 % за ваксинирани само с ваксина срещу хепатит В). Средните геометрични титри на анти- HBs антитела са по-ниски при едновременно приложение, но клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

Silgard може да се прилага едновременно с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус (T), с коклюш [ацелуларна компонента] (ap) и/или полиомиелит [инактивиран] (IPV) (dTар, Td-IPV, dTар-IPV ваксини) без значимо повлияване на антиядловия отговор към някои от компонентите на всяка от ваксините. Все пак е наблюдавана тенденция на намаляване на анти-HPV GMTs в групата на едновременно ваксинираните. Не е известно клиничното значение на това наблюдение. Основава се на резултатите от клинични изпитвания, в които комбинирана dTар-IPV ваксина е прилагана едновременно с първата доза Silgard (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на Silgard с ваксини, различни от тези описани по-горе, не е било проучвано.

Приложение с хормонални контрацептиви

При клинични проучвания 57,5 % от жените на възраст 16 до 26 години и 31,2 % от жените на възраст 25 до 45 години, които са получили Silgard, използват хормонални контрацептиви през периода на ваксиниране. Използването на хормонални контрацептиви като че ли няма ефект върху имунния отговор, предизвикван от Silgard.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Конкретни проучвания върху прилагането на ваксината при бременни жени не са провеждани. В хода на програма за клинично разработване, 3 819 жени (ваксинирани = 1 894 срещу плацебо = 1 925) съобщават за поне една бременност. Няма значителни разлики във вида аномалии или процента бременности с нежелан изход при хора, лекувани с Silgard и плацебо. Тези данни от бременни жени (повече от 1 000 експозиции на завършила бременност) показват липса на малформации или фето/неонатална токсичност.

Данните за Silgard, прилагана по време на бременност, не дават основание за повишено внимание по отношение на безопасността. В същото време тези данни са недостатъчни, за да може да се препоръча използването на Silgard по време на бременност. Поради това, ваксинирането трябва да се отложи до приключване на бременността.

Кърмене

При майки – кърмачки, получили Silgard или плацебо през ваксинационния период на клиничните изпитвания, честотата на нежеланите реакции при майката и кърмачето в групата на ваксинираните са били сравними с групите на плацебо. В допълнение, имуногенността е била сравнима при майки - кърмачки и жени, които не кърмят при прилагането на ваксината.

Следователно Silgard може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти във връзка с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

A. Резюме на профила на безопасност

В 7 клинични изпитвания (6 плацебо-контролирани) на участниците в изпитването е бил прилаган Silgard или плацебо в деня на включване и приблизително 2 и 6 месеца след това. Малко участници (0,2 %) са преустановили участието си поради нежелани лекарствени реакции. Безопасността е била определена или при цялата проучвана популация (6 проучвания), или при предварително определена група (едно проучване) от изследваната популация, като за контрол е използвана ваксинационна карта за отчитане (VRC) в продължение на 14 дни след всяко инжектиране на Silgard или плацебо. Наблюдавани с помощта на VRC са били 10 088 участници (6 995 жени на възраст 9 до 45 години и 3 093 мъже на възраст 9 до 26 години при включване в изпитването), получили Silgard, и 7 995 участници (5 692 жени и 2 303 мъже), получили плацебо.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са реакции в мястото на инжектиране (77,1 % от ваксинираните до 5 дни след всяка визита за ваксиниране) и главоболие (16,6 % от

ваксинираните). Тези нежелани реакции са обикновено леки или умерени по интензивност.

Б. Таблично обобщение на нежеланите реакции

Клинични изпитвания

Таблица 1 представя свързани с ваксината нежелани реакции, които са наблюдавани при получилите Silgard с честота не по-малка от 1,0%, а също и с по-висока честота от наблюдаваната при третираните с плацебо. Подредени са според честотата на проява, като се съблюдават следните условия:

[Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$)]

Постмаркетингов опит

Таблица 1 включва и допълнителни нежелани събития, които са спонтанно съобщени по време на постмаркетинговата употреба на Silgard в световен мащаб. Тъй като тези събития се съобщават доброволно, от популация с неустановен размер, не винаги е възможно надеждно да бъде оценена тяхната честота или да се установи причинна връзка с експозицията на ваксината. Следователно, честотата на тези нежелани лекарствени реакции е определена като „неизвестна“.

Таблица 1: Нежелани събития след приложението на Silgard от клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение

Системен органен клас	Честота	Нежелани събития
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Целулит на мястото на инжектиране*
Наушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура*, лимфаденопатия*
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафлактоидни реакции *
Нарушения на нервната система	много чести	Главоболие
	С неизвестна честота	Замаяност ¹ *, синдром на Guillain-Barré*, синкоп, придружен в някои случаи от тонично-клонични движения*
Стомашно-чревни нарушения	чести	Гадене
	С неизвестна честота	Повръщане*
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителна тъкан	Чести	Болки в крайниците
	С неизвестна честота	Артралгия*, миалгия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	На мястото на инжектиране: еритема, болка, оток
	Чести	Пирексия на мястото на инжектиране: хематом, пруритус
	С неизвестна честота	Астения*, втрисане*, умора*, неразположение*
* Постмаркетингови нежелани събития (честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни).		
¹ По време на клинични изпитвания се наблюдава замаяност като честа нежелана реакция при жени. При мъже замаяност не се наблюдава в по-голяма честота при пациентите с поставена ваксина в сравнение с тези, получаващи плацебо.		

В допълнение, по време на клиничните изпитвания са наблюдавани и нежелани лекарствени реакции, преценени от изследователите като имащи връзка с ваксината или плацебо с честота под 1 %:

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: бронхоспазм.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: уртикария.

Девет случая (0,06 %) на уртикария са наблюдавани в групата на Silgard и 20 случая (0,15 %) са в групата на плацебо, съдържащо адювант.

В клиничните проучвания, участниците от популация за определяне на безопасността съобщават за наблюдавани от тях нежелани реакции през периода на проследяване. От 15 706 участници, получили Silgard, и 13 617 участници, получили плацебо, има 39 съобщени случая на неспецифичен артрит/артропатия, 24 в групата на Silgard и 15 в групата на плацебо.

В клинично изпитване при 843 клинично здрави младежи и девойки на възраст 11-17 години, показват, че при прилагането на първата доза Silgard едновременно с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (ацелуларен компонент) и полиомиелит (инактивиран) показва, че има повече съобщения за оток на мястото на приложение и главоболие след едновременно прилагане. Наблюдаваните разлики са < 10 % и при повечето доброволци нежеланите събития са съобщени като слаби до умерени по интензитета.

4.9 Предозиране

Има съобщения за прилагане на дози Silgard по-високи от препоръчаните.

Като цяло, профилът на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при предозиране, е сходен с този при прилагане на препоръчаните дози Silgard.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусна ваксина, АТС код: J07BM01

Механизъм на действие

Silgard е адювантна неинфекциозна, рекомбинантна, квадривалентна ваксина, приготвена от високопречистени вирусоподобни частици (VLPs) от основния капсид L1 протеин на HPV тип 6, 11, 16 и 18. VLPs не съдържат вирусна ДНК, те не могат да инфектират клетки, да се възпроизведат (репродуцират) или да причиняват заболяване. HPV инфектира само хора, но проучванията при животни с аналогични папиломавируси показва, че ефективността на LI ВПЧ ваксините се реализира чрез развитието на хуморален имунен отговор.

Счита се, че HPV 16 и HPV 18 причиняват приблизително 70 % от случаите на цервикален рак, 80 % от аденокарцином ин ситу (AIS); 45-70 % от високостепенна цервикална интраепителиална неоплазия (CIN 2/3); 25 % от нискостепенна цервикална интраепителиална неоплазия (CIN 1); както и близо 70 % от свързаните с HPV случаи на високостепенна вулварна (VIN 2/3) и вагинална (VaIN 2/3) интраепителиална неоплазия. HPV 6 и 11 причиняват приблизително 90 % от гениталните кондиломи и 10 % от случаите на нискостепенна цервикална интраепителиална неоплазия (CIN 1). CIN 3 и AIS са приети като непосредствени прекурсори на инвазивния цервикален рак.

Понятието "премалигнени генитални лезии" в точка 4.1 отговаря на високостепенна интраепителиална неоплазия (CIN 2/3), високостепенна вулварна интраепителиална неоплазия (VIN 2/3) и високостепенна вагинална интраепителиална неоплазия (VaIN 2/3).

Показанието се основава на доказване на ефикасността на Silgard при жени на възраст от 16 до 45 години и мъже на възраст от 16 до 26 години и на доказване на имуногенността на Silgard при деца и юноши на възраст от 9 до 15 години.

Клинични проучвания

Ефикасност при жени на възраст 16 до 26 години

Ефикасността на Silgard при жени на възраст 16 до 26 години е била оценена в 4 плацебо-контролирани, двойно-слепи, рандомизирани фаза II и III клинични проучвания с общо 20 541 жени, включени и ваксинирани без преди това да са изследвани за наличие на HPV инфекция.

Първичните крайни точки за ефикасност включват HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързани вулварни и вагинални лезии (генитални кондилони, VIN, VaIN) и CIN от каквато и да е степен и цервикален рак (Протокол 013, FUTURE I), HPV 16 или 18-свързани CIN 2/3 и AIS и цервикален рак (Протокол 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16 или 18-свързани с персистираща инфекция и заболяване (Протокол 007) и HPV 16-свързан с персистираща инфекция (Протокол 005).

Резултатите за ефикасност са представени на база комбиниран анализ на протоколите за проучванията. Ефикасността за HPV 16/18 свързани CIN 2/3 или AIS се основават на данни от протоколи 005 (само свързани с 16 крайни точки), 007, 013 и 015. Ефикасността за всички останали крайни точки се основава на протоколи 007, 013 и 015. Медианата на продължителност на проследяването при тези изпитвания е 4,0, 3,0, 3,0 и 3,0 години съответно за Протокол 005, Протокол 007, Протокол 013 и Протокол 015. Медианата на продължителност на проследяването при комбинираните протоколи (005, 007, 013 и 015) е 3,6 години. Резултатите от отделните проучвания подкрепят резултатите от комбинирания анализ. Silgard е ефикасен срещу HPV заболяване, причинено от четирите ваксинални HPV типа. В края на изпитването, пациентите, участвали в две изпитвания фаза III (Протокол-013 и Протокол-015), са проследявани за период до 4 години (средно 3,7 години).

Цервикалната интраепителиална неоплазия (CIN) Степен 2/3 (средна до високостепенна дисплазия) и аденокарцином *in situ* (AIS) са били използвана в клиничните изпитвания като сурогатен маркер за цервикален рак.

Ефикасност при жени, неинфектирани със съответните ваксинални HPV типове

Основният анализ на ефикасността по отношение на ваксиналните HPV типа (HPV 6, 11, 16 или 18) е бил върху съответната на протокола ефикасност (PPE) при обхванатата популацията (т.е. всички 3 ваксинации в рамките на 1 година след включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани със съответния(ите) HPV тип(ове) преди доза 1 и през първия месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността е била измервана след посещението в месец 7. Като цяло, 73 % от жените при включването са били неинфектирани (PCR негативни и серонегативни) с който и да е от четирите HPV типа.

Резултатите за ефикасност за съответните крайни точки, анализирани на 2-ра година след включването и в края на изпитването (медиана на продължителност на проследяването = 3,6 години) при популацията по протокол, са представени на Таблица 2.

В допълнителен анализ ефикасността на Silgard е оценена по отношение на HPV 16/18-свързани CIN 3 и AIS.

Таблица 2: Анализ на ефикасността на Silgard по отношение на високостепенни цервикални лезии в PPE популация

	Silgard	Плацебо	% ефикасност на 2-ра година (95 % CI)	Silgard	Плацебо	% ефикасност*** в края на изпитването (95 % CI)
	Брой случаи	Брой случаи		Брой случаи	Брой случаи	
	Брой участници*	Брой участници*		Брой участници*	Брой участници*	
HPV 16/18-свързани CIN 2/3 или AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-свързани CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-свързани AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Брой участници с най-малко едно посещение за проследяване след месец 7

**Според вирусологичните доказателства, първият CIN 3 случай при пациент, с хронична инфекция с HPV 52 е вероятно причинно свързан с HPV 52. Само при 1 от 11 проби се открива HPV 16 (на месец 32,5) като не се открива в тъкани, получени при LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). При втория случай на CIN 3, наблюдаван при пациент, заразен с HPV 51 в ден 1 (в 2 от 9 проби), HPV 56 е открит при биопсия през месец 51 (в 1 от 9 проби) и HPV 56 е открит в 3 от 9 проби в тъкан, взета по време на LEEP през месец 52.

***Пациентите са проследявани за период до 4 години (средно 3,6 години)

Забележка: Изчислените стойности и доверителните интервали са коригирани по човеквремe на проследяване.

В края на изпитването и комбинираните протоколи, ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързан CIN 1 е 95,9 % (95 % CI:91,4,98,4). ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързан CIN (1, 2, 3) и AIS е 96,0 % (95 % CI:92,3,98,2).

ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани VIN2/3 и VaIN 2/3 е съответно 100 % (95 % CI:67,2, 100) и 100 % (95 % CI:55,4, 100).

ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързаните генитални брадавици е 99,0 % (95 % CI:96,2,99,9).

При протокол 012 ефикасността на Silgard срещу 6 месечно определена персистираща инфекция [положителни проби при две или повече последователни визити преди 6 месеца (\pm 1 месец) или повече] свързана с HPV 16 е била 98,7 % (95 % CI: 95,1, 99,8) и 100,0 % (95 % CI: 93,2, 100,0) съответно за HPV 18 след проследяване от повече от 4 години (средно 3,6 години). При 12 месечно определена персистираща инфекция, ефикасността срещу HPV 16 и HPV 18 е била 100,0 % (95 % CI: 93,9, 100,0) и 100,0 % (95 % CI: 79,9, 100,0).

Ефикасност при жени с признаци на HPV 6, 11, 16 или 18 инфекция или налично заболяване през ден 1

Няма данни за защита от заболяване причинено от HPV типове във ваксината, към които жените са били PCR положителни през Ден 1. Жени, които вече са били инфектирани с един

или повече свързани с ваксината HPV типа преди ваксинирането, са защитени от клинично изразено заболяване, причинено от останалите HPV типове.

Ефикасност при жени със или без предходна инфекция или заболяване (ITT), в резултат на HPV 6, 11, 16

Резултатите от променена (intention to treat) (ITT) популация, включваща жени независимо от техния начален HPV статус в ден 1, които са получили поне една ваксинация и при които броенето на случаите започва 1 месец след прилагане на доза 1. Тази популация се приближава до общата популация жени по отношение разпространението на HPV инфекция или заболяване при включването в съответното проучване. Тези резултати са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на Silgard при високостепенни цервикални лезии при променена ITT-популация, включваща жени независимо от техния начален HPV статус

	Silgard		% ефикасност** за 2 години (95 % CI)	Плацебо		% ефикасност** в края на изпитването (95 % CI)
	Брой случаи	Брой случаи		Брой случаи	Брой случаи	
	Брой участници*	Брой участници*		Брой участници*	Брой участници*	
HPV 16- или HPV 18- свързани CIN 2/3 или AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18- свързан CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18- свързан AIS	5 9831	11 9896	54,3 (< 0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0, 87,3)

*Брой участници с най-малко едно посещение за проследяване след 30 дни след Ден 1

**Процентът на ефикасност се изчислява по комбинираните протоколи. Ефикасността за HPV 16/18 свързан CIN 2/3 или AIS се основава на данни от протоколи 005 (само свързани с 16 крайни показатели), 007, 013 и 015. Пациентите са проследявани за период до 4 години (средно 3,6 години).

Забележка: Изчислените стойности и доверителните интервали са коригирани по човек-време на проследяване.

Ефикасност срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани VIN 2/3 е била 73,3 % (95 % CI: 40,3, 89,4), срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързаните VaIN 2/3 е била 85,7 % (95 % CI: 37,6, 98,4) и срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързаните кондилиоми е била 80,3 % (95 % CI: 73,9, 85,3) при комбинираните протоколи в края на изпитването.

Общо 12 % от комбинираната проучвана популация има абнормни резултати от натривки (Pap test), предполагащи наличието на CIN в ден 1. Сред жените с абнормни резултати от натривки в Ден 1, които не са били инфектирани със съответния HPV ваксинален тип в ден 1, ефикасността на ваксината е останала висока. Сред жените с абнормни резултати от натривки в ден 1, които вече са били инфектирани със съответния HPV ваксинален тип в ден 1, не е била наблюдавана ефикасност на ваксината.

Защита срещу обща обремененост от цервикално HPV заболяване при жени на възраст 16 до 26 години

Ефектът на Silgard върху общия риск от развитие на цервикално HPV заболяване (т.е. заболяване, причинено от който и да е тип HPV) е оценен, с начало 30 дни след първата доза, при 17 599 участници, включени в двете изпитвания за ефикасност Фаза III (Протоколи 013 и 015). Сред жените, за които няма данни за инфектиране с 14 често срещани HPV типа и са с отрицателна цитонамазка в Ден 1, прилагането намалява разпространението на CIN 2/3 или AIS причинени от ваксинален или неваксинален HPV тип с 42,7 % (95 % CI : 23,7, 57,3) и на гениталните брадавици с 82,8 % (95 % CI: 74,3, 88,8) в края на изпитването.

В модифицираната ИТТ популация, ползата от ваксината по отношение на общото разпространение на CIN 2/3 или AIS (причинени от който и да е HPV тип) и на гениталните брадавици е много по-ниско, с намаление съответно от 18,4 % (95 % CI: 7,0, 28,4) и 62,5 % (95 % CI: 54,0, 69,5), тъй като Silgard не влияе върху протичането на инфекциите или заболяването, които съществуват към момента на ваксиниране.

Влияние върху процедури за дефинитивно цервикално лечение

Влиянието на Silgard върху честотата на процедури за дефинитивно цервикално лечение, независимо от причиняващия HPV тип, е оценено при 18 150 участници, включени в протокол 007, протоколи 013 и 015. При неинфектирана с HPV популация (неинфектирана с 14 често срещани HPV типа и отрицателна цитонамазка през ден 1), Silgard намалява процента на жените, при които е провеждана процедура за дефинитивно цервикално лечение (Loop Electro-Excision Procedure или Cold-Knife Conization) с 41,9 % (95 % CI: 27,7, 53,5) в края на изпитването. Сред ИТТ популацията съответстващото намаление е 23,9 % (95 % CI: 15,2, 31,7).

Кръстосана защитна ефикасност

Ефикасността на Silgard срещу CIN (всяка степен) и CIN 2/3 или AIS причинени от 10 не-ваксинални HPV типа (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), структурно свързани с HPV 16 или HPV 18, е оценена в комбинираната Фаза III (N = 17 599) база данни за ефикасност след медиана на продължителност на проследяване от 3,7 години (в края на изпитването). Измерена е ефикасността срещу крайни точки за заболяване, причинено от предварително определена комбинация от не-ваксинални HPV типове. Проучванията не могат да оценят ефикасността срещу заболяване, причинено от отделни HPV типове.

Първоначалният анализ е направен на типово-специфични популации, които изисква жените да бъдат отрицателни за анализирания тип, но които би могло да бъдат положителни за други HPV типове (96 % от цялата популация). Първоначалният анализ след 3 години не е достигнал статистическа значимост за всички предварително определени крайни точки. Последните, от края на проучването резултати за комбинираното разпространение на CIN 2/3 или AIS в тази популация след проследяване със средна продължителност от 3,7 години са показани в таблица 4. За комбинираните крайни точки, статистически значима ефикасност срещу заболяване е демонстрирана срещу HPV типове, филогенетично свързани с HPV 16 (преди всичко HPV 31), докато при HPV типове, филогенетично свързани с HPV 18 (включително HPV 45), не е наблюдавана статистически значима ефикасност. За 10 индивидуални HPV типове, статистическа значимост е постигната само за HPV 31.

Таблица 4 Резултати за CIN 2/3 или AIS при неинфектирани с типово-специфични HPV участници[†] (резултати от края на изпитването)

Неинфектирана с ≥ 1 HPV тип				
Комбиниран краен показател	Silgard	Плацебо	% Ефикасност	95 % CI
	случаи	Случаи		
(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

Неинфектирана с ≥ 1 HPV тип				
Комбиниран краен показател	Silgard	Плацебо	% Ефикасност	95 % CI
	случаи	Случаи		
10 не-ваксинални HPV типа	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
свързани с HPV-16 типа (A9 филогенетична група)	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 [†]
свързани с HPV-18 типа (A7 филогенетична група)	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 типа (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0, 48,5 [†]
A6 типа (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0, 32,5 [†]
† Изпитванията не могат да оценят ефикасността срещу заболяване причинено от отделни HPV типове.				
‡ Ефикасността е основана на намаляване на HPV 31-свързани CIN 2/3 или AIS				
§ Ефикасността е основана на намаляване на HPV 31-, 33-, 52-, и 58- свързани CIN 2/3 или AIS				
Включва аналитично-определени не-ваксинационни HPV типа 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, и 59.				

Ефикасност при жени на възраст 24 до 45 години

Ефикасността на Silgard при жени на възраст 24 до 45 години е оценена в 1 плацебо-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано фаза III клинично изпитване (Протокол 019, FUTURE III), включващо общо 3 817 жени, които са включени в изпитването и ваксинирани без предварителен скрининг за наличие на HPV инфекция.

Първичната крайна точка за ефикасност включва комбинираната честота на HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързана и комбинирана честота на HPV 16- или HPV 18-свързана персистираща инфекция (6 месеца по определение), генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от всяка степен, AIS, и цервикален рак. Медианата на продължителност на проследяване при това изпитване е 4,0 години.

Ефикасност при жени, неинфектирани със съответния(те) ваксинален(ни) HPV тип(ове)

Първичният анализ на ефикасността е при популация с ефикасност по протокол (PPE) (т.е. всички 3 ваксинации в рамките на 1 година от включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани със съответния (те) HPV тип(ове) преди доза 1 и до 1 месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността се измерва, като се започне след посещението в месец 7. Общо 67 % от участниците са неинфектирани (PCR негативни и серонегативни) към всичките 4 HPV типа при включване.

Ефикасността на Silgard по отношение на комбинираната честота на HPV 6-, 11-, 16-, или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от каквато и да е степен, AIS и цервикален рак 88,7 % (95 % CI: 78,1, 94,8).

Ефикасността на Silgard по отношение на комбинираната честота на HPV 16- или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от каквато и да е степен AIS и цервикален рак е 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

Ефикасност при жени със и без предшестваща инфекция или заболяване, причинени от HPV 6, 11, 16 или 18

Популацията с пълен анализ (известна още като ITT популация) включва жени независимо от техния изходен HPV статус в ден 1, които са получили най-малко една ваксина и при които броенето започва с ден 1. Тази популация се приближава до общата популация жени по отношение на разпространението на HPV инфекция или заболяване при включване.

Ефикасността на Silgard по отношение на комбинираната честота на HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от всяка степен, AIS и цервикален рак е 47,2 % (95 % CI: 33,5, 58,2).

Ефикасността на Silgard по отношение комбинирана честота на разпространение на HPV 16- или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от всяка степен, AIS и цервикален рак е 41,6 % (95 % CI: -24,3, 55,2).

Ефикасност при жени (16 до 45 години) с данни за предшестваща инфекция с ваксинален HPV тип (серопозитивни), която вече е неоткриваема преди началото на ваксинацията (PCR негативни).

В *post hoc* анализ на лица (които са получили поне една ваксинация) с данни за предшестваща инфекция с ваксинален HPV тип (серопозитивни), която вече е неоткриваема преди началото на ваксинацията (PCR негативни), ефикасността на Silgard за предотвратяване на заболявания, дължащи се на повторната поява на същия HPV тип е 100 % (95 % CI: 62,8, 100,0; 0 срещу 12 случая [n = 2 572 от сборни проучвания при млади жени]) срещу HPV 6-, 11-, 16- и 18-свързани CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, и генитални брадавици при жени на възраст 16 до 26 години. Ефикасността е 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 срещу 20 случая [n = 832 от комбинирани проучвания при млади и възрастни жени]) срещу HPV 16- и 18-свързани съществуващи инфекции при жени на възраст 16 до 45 години.

Ефикасност при мъже на възраст от 16 до 26 години

Ефикасността е оценена срещу HPV 6-, 11-, 18-свързани външни генитални брадавици, пенилна/перинеална/периаанална интраепителиална неоплазия (PIN) степен 1/2/3 и персистираща инфекция.

Ефикасността на Silgard при мъже на възраст от 16 до 26 години е оценена в 1 плацебо-контролирано, двойно сляпо, рандомизирано фаза III клинично проучване (Протокол 020), обхващащо общо 4 055 мъже, включени в изпитването и ваксинирани без предварителен скрининг за наличие на HPV инфекция. Средната продължителност на проследяване е 2,9 години.

В подгрупата от 598 мъже (SILGARD = 299; плацебо = 299) в Протокол 020, които се определят като мъже, които правят секс с мъже (MCM) е оценена ефикасността срещу анална интраепителиална неоплазия (AIN степени 1/2/3) и анален рак и персистираща интраанална инфекция.

MCM са с по-висок риск от анална HPV инфекция, в сравнение с с общата популация; абсолютната полза от ваксинацията определена като предпазване от анален рак в общата популация се очаква да бъде много малка.

HIV инфекцията е била изключващ критерий (вж. също точка 4.4).

Ефикасност при мъже, неинфектирани със съответните ваксинални HPV типове

Първичният анализ на ефикасността по отношение на ваксиналните HPV типове (HPV 6, 11, 16, 18) е направен върху ефикасност при популацията по протокол (PPE) (т.е. всички 3 ваксинации в рамките на 1 година от включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани със съответния(те) HPV тип(ове) преди доза 1 и 1 месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността е измерена с отправна точка след визитата на месец 7. Общо 83% от мъжете (87% от хетеросексуалните участници и 61% от MSM участници) са неинфектирани (PCR отрицателни и серонегативни) към всичките 4 HPV типа при включването.

Аналната интраепителиална неоплазия (AIN) степен 2/3 (умерена до високостепенна дисплазия) е използвана в клиничните изпитвания като заместителен маркер за анален рак.

Резултатите за ефикасност за съответните крайни точки, анализирани в края на изпитването (средна продължителност на проследяването до 2,4 години) в популацията по протокол, са представени в Таблица 5. Степени 1/2/3 на ефикасност срещу PIN не са демонстрирани.

Таблица 5: Ефикасност на Silgard срещу външни генитални лезии на PPE* популация от мъже на възраст 16-26 години

Крайна точка	Silgard		Плацебо		% Ефикасност (95 % CI)
	N	Брой случаи	N	Брой случаи	
Външни генитални лезии, свързани с HPV 6/11/16/18					
Външни генитални лезии	1 394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Генитални брадавици	1 394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN1/2/3	1 394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

*Участниците в PPE популацията, получили всички 3 ваксинации в рамките на 1 година от включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани с съответния(те) HPV тип(ове) преди доза 1 и 1 месец след доза 3 (месец 7).

При анализа за анални лезии при MSM популацията в края на проучването (средна продължителност на проследяването 2,15 години), превантивният ефект срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани AIN 2/3 е 74,9% (95% CI 8,8, 95,4; 3/194 срещу 13/208) и срещу HPV 16- или 18-свързани AIN 2/3 86,6% (95% CI 0,0, 99,7; 1/194 срещу 8/208).

Ефикасност при мъже със и без предхождаща инфекция или заболяване причинени от HPV 6, 11, 16 или 18

Пълният анализ на определената популация включва мъже независимо от техния начален HPV статус в ден 1, които са получили най-малко една ваксинация и при които отчитането на състоянието започва на ден 1. Тази популация се приближава до общата популация мъже по отношение на преобладаването на HPV инфекция или заболяване при включването.

Ефикасността на SILGARD срещу генитални брадавици, свързани с HPV 6, 11, 16, 18 е 68,1% (95% CI: 48,8, 79,3).

Ефективността на SILGARD срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани AIN 2/3 and HPV 16- или 18-свързани AIN 2/3 при MSM подизпитване е 54,2% (95 % CI 18,0, 75,3; 18/275 срещу 39/276) и съответно 57,5% (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 срещу 19/276 случая).

Защита срещу общата тежест на HPV заболяване при мъже на възраст от 16 до 26 години

Въздействието на Silgard срещу общия риск от външни генитални лезии е оценен след първата доза при 2 545 участници, включени във фаза III изпитване за ефикасност (Протокол 020). При мъже, неинфектирани с 14 често срещани HPV типове, приложението на Silgard намалява честотата на външни генитални лезии, причинени от ваксинални или неваксинални HPV типове с 81,5% (95% CI: 58,0, 93,0). При пълния анализ (FAS) на популацията, ползата от ваксината по

отношене на общата честота на външни генитални лезии (EGL) е по-малка, с понижение от 59,3% (95% CI: 40,0, 72,9), тъй като Silgard не въздейства върху хода на инфекциите или заболяванията, които са налични при поставяне на ваксината.

Въздействие върху биопсията и процедурите за дефинитивно лечение

Въздействието на Silgard върху качеството на биопсия и лечение на външните генитални лезии (EGL), независимо от HPV типове, причинили заболяването, е оценено при 2 545 лица включени в Протокол 020. При неинфектирана с HPV популация (неинфектирани към 14 често срещани HPV типове), в края на изпитването Silgard намалява процента мъже с взета биопсия с 54,2% (95% CI: 28,3, 71,4) и с проведено лечение 47,7% (95% CI: 18,4, 67,1). Във FAS популацията, съответното понижение е 45,7% (95% CI: 29,0, 58,7) и 38,1% (95% CI: 19,4, 52,6).

Имуногенност

Методи за измерване на имунния отговор

При HPV ваксините няма установено минимално ниво на антителата, което да осигурява предпазване от инфекция.

Имуногенността на Silgard е била оценена при 20 132 (Silgard n = 10 723; плацебо n = 9 409) момичета и жени на възраст 9 до 26 години, 5 417 (Silgard n = 3 109; плацебо n = 2 308) момчета и мъже на възраст от 9 до 26 години и 3 819 жени на възраст 24 до 45 години (Silgard n = 1 911, плацебо n = 1 908).

За оценка на имуногенността при всеки ваксинален тип са използвани типово-специфични имунологични тестове, конкурентен, основаващ се на Lumindex, имунологичен тест (cLIA), с типово-специфични стандарти. С този метод се измерват антитела срещу един неутрализиращ епитоп на всеки отделен HPV тип.

Имунни отговори при Silgard на първия месец след доза 3

В клиничните изпитвания при жени на възраст 16 до 26 години, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % и 99,5 % от получените Silgard стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV-18 серопозитивни на 1 месец след доза 3. В клиничното изпитване при жени на възраст 24 до 45 години, 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % и 97,4 % от участниците, получили Silgard, стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни, към първия месец след доза 3. В клинично изпитване при мъже на възраст от 16 до 26 години, 98,9%, 99,2%, 98,8% и 97,4% от участниците, които са получили Silgard, стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни, до един месец след доза 3. Silgard индуцира високо ниво на анти-HPV средно геометрични титри (GMTs) 1 месец след доза 3 при всички изследвани групи.

Както се очаква, при жени на възраст 24 до 45 години (протокол 019), наблюдаваните титри на антителата са по-ниски в сравнение с жени на възраст 16 до 26 години.

Нивата на анти-HPV при участниците, на които е приложено плацебо, които са се изчистили от HPV инфекция (серопозитивни и PCR негативни), са били значително по-ниски от тези, индуцирани от ваксината. Освен това, анти-HPV нивата (GMTs) при ваксинираните участници остават равни или надвишаващи серумните гранични стойности при дългосрочното проследяване на клиничните изпитвания фаза III (вж. по-долу в „Персистирание на имунния отговор от Silgard в клинични изпитвания“).

Свързване на ефикасността на Silgard при жени към момичета

Едно клинично изпитване (Протокол 016) сравнява имуногенността на Silgard при 10- до 15-годишни момичета с тази при 16- до 23-годишни жени. При групата на ваксинираните, 99,1 до 100% са серопозитивни към всички ваксинални серотипове до 1 месец след доза 3.

В Таблица 6 се сравняват 1 месец след доза 3 анти-HPV 6, 11, 16 и 18 GMTs при 9- до 15-годишни момичета с тези при 16- до 26-годишни жени.

Таблица 6: *Свързване на имуногенността при 9- до 15-годишни момичета и 16- до 26-годишни жени (популация по протокол) според титрите, определени с cLIA*

	Момичета на възраст 9-15 години (Протоколи 016 и 018)		Жени на възраст 16-26 години (Протоколи 013 и 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- Средно геометричен титър в mMU/ml (mMU= мили-Merck единици)

Анти-HPV отговорите на месец 7 при 9- до 15-годишните момичета не са били по-ниски от анти-HPV отговорите при 16- до 26-годишни жени, при които ефикасността е била определена в клинични изпитвания фаза III. Имуногенността е била свързана с възрастта и нивата на анти-HPV на месец 7 са били значително по-високи при по-младите лица на възраст под 12 години, отколкото при тези над тази възраст.

На основата на проучената връзка в имуногенността може да се предполага наличие на ефикасност на Silgard при 9- до 15-годишни момичета.

Свързване на ефикасността на Silgard при мъже към момчета

Три клинични проучвания (Протоколи 016, 018 и 020) са използвани за сравняване на имуногенността на Silgard при момчета на възраст от 9 до 15 години и мъже на възраст от 16 до 26 години. При групата на ваксинираните, 97,4 до 99,9% са станали серопозитивни към всички ваксинални серотипове до 1 месец след доза 3.

В Таблица 7 се сравняват анти-HPV 6, 11, 16 и 18 GMTs 1 месец след доза 3, при 9- до 15-годишни момчета с тези при 16- до 26-годишни мъже.

Таблица 7: *Свързване на имуногенността при 9- до 15-годишни момчета и 16- до 26-годишни мъже (популация по протокол) според титрите, определени с cLIA*

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

GMT- Средно геометричен титър в mMU/ml (mMU= мили-Merck единици)

Анти-HPV отговорите на месец 7 при 9- до 15-годишните момчета не са били по-ниски от анти-HPV отговорите при 16- до 26-годишни мъже, при които ефикасността е била определена във фаза III проучвания. Имуногенността е била свързана с възрастта и нивата на анти-HPV на месец 7 са били значително по-високи при по-младите лица.

На основата на това сравняване на имуногенността е определена ефикасността на Silgard при 9-до 15-годишни момчета.

Персистиране на имунния отговор на Silgard в клинични изпитвания

При жени на възраст 16 до 26 години, най-продължително проследената имуногенност е в Протокол 007, където пикови анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 GMTs са били наблюдавани на Месец 7. GMTs спадат до месец 24 и след това се стабилизират поне до месец 60. Точната продължителност на имунитета след сериите от 3 дози не е бил предмет на оценяване.

При изпитвания фаза III при жени на възраст 16 до 26 години, в края на изпитването 90 %, 95 %, 98 % и 60 % от участниците от имуногенната популация по протокол, получили Silgard, са съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни в cLIA.

Във фаза III проучвания при жени на възраст 24 до 45 години, след медиана на проследяване от 4,0 години, 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % и 47,9 % от участниците получили Silgard в имуногенната популация по протокол са съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни по cLIA.

Във фаза III проучване при мъже на възраст 16 до 26 години, след медиана на проследяване от 2,9 години, 88,9 %, 94,0 %, 97,9 % и 57,1 % от участниците, получили Silgard, в имуногенната популация по протокол, са съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни по cLIA.

При дългосрочното проследяване на жени на възраст от 16 до 45 години и на мъже на възраст от 16 до 26 години, серонегативните за анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 участниците по cLIA в края на проучването, все още са били защитени от клинично заболяване.

Данни за анамнестичен (имунна памет) отговор

Данните за анамнестичен отговор са били наблюдавани при ваксинирани лица, които са били серопозитивни към съответния(ите) HPV тип(ове) преди ваксиниране. Освен това, една част от ваксинираните лица, получили пробна доза Silgard 5 години след първата ваксинация, са демонстрирали бърз и силен анамнестичен отговор, който превъзхожда анти-HPV GMTs наблюдавани 1 месец след доза 3.

HIV-инфектирани участници

Проведено е академично проучване за документиране на безопасността и имуногенността на Silgard при 126 участници, инфектирани с HIV на възраст от 7 до 12 години (96 от които са получили Silgard). Сероконверсия настъпва и към четирите антигена при повече от деветдесет и шест процента от участниците. GMT до известна степен са по-ниски от тези, съобщени при неинфектирани с HIV участници на същата възраст в други проучвания. Клиничната значимост на по-ниския отговор не е известна. Профилът на безопасност е подобен на този при неинфектирани с HIV участници в други проучвания. Процентът на CD4 или плазмената HIV РНК не се повлияват от ваксинацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при еднократно и многократно прилагане и за локална поносимост не показват наличие на специфични рискове при хора.

Silgard индуцира специфичен антитяло отговор срещу HPV типове 6, 11, 16 и 18 при бременни плъхове, след еднократна или многократни интрамускулни инжекции. Антитела срещу всичките четири HPV типа са преминали в потомството през гестационния период и вероятно по време на кърменето. Не са наблюдавани свързани с третирането ефекти върху развитието, поведението, репродукцията или фертилитета на потомството.

Пълна доза за хора SILGARD (120 µg общ протеин), приложена на мъжки плъхове, не оказва ефект върху репродуктивните функции, в това число фертилитет, брой сперматозоиди и подвижност на сперматозоидите и няма свързани с ваксината макроскопски или хистоморфологични промени на тестисите, както и ефект върху теглото на тестисите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
L-хистидин
Полисорбат 80
Натриев борат
Вода за инжекции.

За адювант, виж точка 2.

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания върху съвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява. Флаконът да се съхранява във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml суспензия във флакон (стъкло) със запушалка (хлоробутилов еластомер с покритие FlugoTec или с тефлоново покритие) и отчупваща се пластмасова капачка (обкатена с алуминиева лента) в опаковки с 1, 10 или 20.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината трябва да се използва както се доставя; не е необходимо да се разрежда или разтваря. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Да се разклати добре преди употреба. Ваксината трябва да се поддържа суспендирана чрез енергично разклащане непосредствено преди употреба.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва преди прилагане да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Изхвърлете ваксината, ако съдържа частици или изглежда променена на цвят.

Използване на флакон за еднократна употреба

Изтеглете 0,5 ml доза ваксина от флакона за еднократна доза, като използвате стерилна игла и спринцовка без консерванти, антисептик или детергенти. След като с иглата се проникне във флакона за еднократна употреба, ваксината трябва да се използва незабавно, а флаконът да се изхвърли.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2006

Дата на последно подновяване: 15 септември 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб-сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18] (рекомбинантна).
(Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)).

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус тип 6 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 6 L1 protein^{2,3}</i>)	20 микрограма
Човешки папиломавирус тип 11 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 11 L1 protein^{2,3}</i>)	40 микрограма
Човешки папиломавирус тип 16 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 16 L1 protein^{2,3}</i>)	40 микрограма
Човешки папиломавирус тип 18 L1 протеин ^{2,3} (<i>Human Papillomavirus¹ Type 18 L1 protein^{2,3}</i>)	20 микрограма

¹Човешки папиломавирус = HPV.

²L1 протеин под формата на вирусоподобни частици, произведени в дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

³адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (225 микрограма Al).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

Преди разклащане, Silgard може да има вид на бистра течност с бяла утайка. След като се разклати енергично, представлява бяла, мътна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Silgard е ваксина, която се използва след 9-годишна възраст, за предпазване от:

- премалигнени генитални лезии (цервикална, вулварна и вагинална) и цервикален рак, обикновено свързвани с определени онкогенни типове човешки папиломавирус (HPV)
- генитални лезии (остър кондилом), обикновено свързани с определени типове HPV

Вижте точки 4.4 и 5.1 за важна информация относно данните, които подкрепят това показание.

Използването на Silgard трябва да става в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Първичният ваксинационен курс се състои от 3 отделни дози по 0,5 ml, прилагани по следната схема: 0, 2, 6 месеца.

Ако е необходима алтернативна схема на ваксиниране, втората доза трябва да се приложи не по-рано от един месец след първата доза, а третата доза трябва да се приложи не по-рано от 3 месеца след втората доза. Трите дози трябва да се приложат в рамките на период от 1 година.

Необходимостта от прилагане на бустер (усилваща) доза не е установена.

Препоръчва се тези лица, които получат първата доза Silgard, да завършат 3-дозовия ваксинационен курс със Silgard (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация: Безопасността и ефикасността на Silgard при деца на възраст под 9 години не е установена. Няма налични данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага като мускулна инжекция. Предпочитаното място е делтоидната област в горната част на мишницата или горната предно-латерална област на бедрото.

Silgard не трябва да се инжектира вътресъдово. Не е проучено нито подкожното, нито интрадермалното приложение. Тези начини на приложение не се препоръчват (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Лица, които развиват симптоми, показателни за свръхчувствителност след като получат доза Silgard, не трябва да получават повече дози Silgard.

Прилагането на Silgard трябва да се отложи при хора, които имат остро, тежко фебрилно заболяване. В същото време, наличието на лека инфекция, като лека форма на инфекция на горните дихателни пътища или с ниска температура, не представляват противопоказания за имунизирание.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Решението да се ваксинира индивид трябва да става след преценка на риска от предходна експозиция на HPV и потенциалната полза от ваксинацията.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги следва да има готовност за съответно медицинско лечение в случай на рядка анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Особено при юноши, след ваксиниране, а дори и преди това, може да настъпи синкоп (припадък), понякога свързан с падане, като психогенен отговор към инжекцията с игла. Това може да бъде придружено от определени неврологични признаци, като преходно зрително смущение, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Затова е необходимо наблюдение за около 15 минути след ваксиниране. Важно е да съществуват процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

Както при всяка ваксина, ваксинирането със Silgard може да не доведе до защита на всички ваксинирани.

Silgard може да предпази само от заболявания, които се причиняват от HPV тип 6, 11, 16 и 18, и до известна степен от заболявания, причинени от някои свързани HPV типове (вж. точка 5.1). Поради това трябва да продължи вземането на предпазни мерки срещу полово предавани болести.

Silgard е само за профилактично приложение и няма ефект върху HPV инфекция или развито клинично заболяване. Silgard не е демонстрирал терапевтичен ефект. Поради това, ваксината не

е показана за лечение на цервикален карцином, високостепенни цервикални, вулварни и вагинални диспластични лезии или генитални кондилиоми. Освен това, не е предназначена за предотвратяване прогресирането на други доказано HPV-свързани лезии.

Silgard не предотвратява лезии, причинени от ваксинален HPV тип при лица, които са инфектирани с този HPV тип в момента на ваксинирането (вж. точка 5.1).

При използване на Silgard при възрастни жени трябва да се има предвид вариабилността при разпространението на HPV типове в различните географски области.

Ваксинирането не замества рутинния цервикален скрининг. Тъй като няма ваксина, която да е 100 % ефикасна, и Silgard не осигурява защита срещу всеки HPV тип или срещу съществуващи HPV инфекции, рутинното цервикално скриниране остава от критично значение и трябва да се осъществява в съответствие с местните препоръки и указания.

Безопасността и имуногенността на ваксината са оценени при лица на възраст от 7 до 12 години, за които е известно, че са инфектирани с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (вж. точка 5.1). Лицата с увредена имунна реактивност, дължаща се на прилагането на мощно имunosупресивно лечение, генетичен дефект или други причини, може да не отговорят на ваксината.

Тази ваксина трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването, тъй като при интрамускулно приложение при тези лица може да се получи кръвене.

Продължителността на защитния ефект за момента не е известна. Непрекъсната защитна ефикасност е наблюдавана до 4,5 години след прилагане на 3-дозовата схема. Продължават проучванията върху дългосрочния ефект на ваксината (виж точка 5.1).

Няма данни за безопасност, имуногенност и ефикасност, които да подкрепят взаимозаменяемостта на Silgard с други HPV ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При всички клинични изпитвания, получените имуноглобулини или продукти, получени от кръв, 6 месеца преди първата доза ваксина са били изключени от участие.

Приложение с други ваксини

Прилагането на Silgard едновременно (но, за инжекционни ваксини, на друго място за инжектиране) като ваксина срещу хепатит В (рекомбинантна) не повлиява имунния отговор към HPV типове. Нивата на серопротекция (част от хората, които достигат ниво на серопротекция анти-HBs ≥ 10 mIU/ml) са непроменени (96,5 % за едновременно ваксинираните срещу 97,5 % за ваксинирани само с ваксина срещу хепатит В). Средните геометрични титри на анти- HBs антитела са по-ниски при едновременно приложение, но клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

Silgard може да се прилага едновременно с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус (T), с коклюш [ацелуларна компонента] (ap) и/или полиомиелит [инактивиран] (IPV) (dTар, Td-IPV, dTар-IPV ваксини) без значимо повлияване на антиядловия отговор към някои от компонентите на всяка от ваксините. Все пак е наблюдавана тенденция на намаляване на анти-HPV GMTs в групата на едновременно ваксинираните. Не е известно клиничното значение на това наблюдение. Основава се на резултатите от клинични изпитвания, в които комбинирана dTар-IPV ваксина е прилагана едновременно с първата доза Silgard (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на Silgard с ваксини различни от тези, описани по-горе, не е било проучвано.

Приложение с хормонални контрацептиви

При клинични проучвания 57,5 % от жените на възраст 16 до 26 години и 31,2 % от жените на възраст 25 до 45 години, които са получили Silgard, използват хормонални контрацептиви през периода на ваксиниране. Използването на хормонални контрацептиви като че ли няма ефект върху имунния отговор предизвикван от Silgard.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Конкретни проучвания върху прилагането на ваксината при бременни жени не са провеждани. В хода на програма за клинично разработване, 3 819 жени (ваксинирани = 1 894 срещу плацебо = 1 925) съобщават за поне една бременност. Няма значителни разлики във вида аномалии или процента бременности с нежелан изход при хора, лекувани с Silgard и плацебо. Тези данни от бременни жени (повече от 1 000 експозиции на завършила бременност) показват липса на малформации или фето/неонатална токсичност.

Данните за Silgard, прилагана по време на бременност, не дават основание за повишено внимание по отношение на безопасността. В същото време тези данни са недостатъчни, за да може да се препоръча използването на Silgard по време на бременност. Поради това, ваксинирането трябва да се отложи до приключване на бременността.

Кърмене

При майки – кърмачки, получили Silgard или плацебо през ваксинационния период на клиничните изпитвания, честотата на нежеланите реакции при майката и кърмачето в групата на ваксинираните са били сравними с групите на плацебо. В допълнение, имуногенността е била сравнима при майки - кърмачки и жени, които не кърмят при прилагането на ваксината.

Следователно Silgard може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти във връзка с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия фертилитет при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

A. Резюме на профила на безопасност

В 7 клинични изпитвания (6 плацебо-контролирани) на участниците в изпитването е бил прилаган Silgard или плацебо в деня на включване и приблизително 2 и 6 месеца след това. Малко участници (0,2 %) са преустановили участието си поради нежелани лекарствени реакции. Безопасността е била определена или при цялата проучвана популация (6 проучвания), или при предварително определена група (едно проучване) от изследваната популация, като за контрол е използвана ваксинационна карта за отчитане (VRC) в продължение на 14 дни след всяко инжектиране на Silgard или плацебо. Наблюдавани с помощта на VRC са били 10 088 участници (6 995 жени на възраст 9 до 45 години и 3 093 мъже на възраст 9 до 26 години при включване в изпитването), получили Silgard, и 7 995 участници (5 692 жени и 2 303 мъже) получили плацебо.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са реакции в мястото на инжектиране (77,1 % от ваксинираните до 5 дни след всяка визита за ваксиниране) и главоболие (16,6 % от

ваксинираните). Тези нежелани реакции са обикновено леки или умерени по интензивност.

Б. Таблично обобщение на нежеланите реакции

Клинични изпитвания

Таблица 1 представя свързани с ваксината нежелани реакции, които са наблюдавани при получилите Silgard с честота не по-малка от 1,0%, а също и с по-висока честота от наблюдаваната при третираните с плацебо. Подредени са според честотата на проява, като се съблюдават следните условия:

[Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$)]

Постмаркетингов опит

Таблица 1 включва и допълнителни нежелани събития, които са спонтанно съобщени по време на постмаркетинговата употреба на Silgard в световен мащаб. Тъй като тези събития се съобщават доброволно, от популация с неустановен размер, не винаги е възможно надеждно да бъде оценена тяхната честота или да се установи причинна връзка с експозицията на ваксината. Следователно, честотата на тези нежелани лекарствени реакции е определена като „неизвестна“.

Таблица 1: Нежелани събития след приложението на Silgard от клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение

Системен органен клас	Честота	Нежелани събития
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота	Целулит на мястото на приложение*
Наушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура*, лимфаденопатия*
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафлактоидни реакции *
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	С неизвестна честота	замаяност ¹ *, синдром на Guillain-Barré*, синкоп, придружен в някои случаи от тонично-клонични движения*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
	С неизвестна честота	Повръщане*
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителна тъкан	Чести	Болки в крайниците
	С неизвестна честота	Артралгия*, миалгия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	На мястото на инжектиране: еритема, болка, оток
	Чести	Пирексия на мястото на инжектиране: хематом, пруритус
	С неизвестна честота	Астения*, втрисане*, умора*, неразположение*
* Постмаркетингови нежелани събития (честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни).		
¹ По време на клинични изпитвания се наблюдава замаяност като честа нежелана реакция при жени. При мъже замаяност не се наблюдава в по-голяма честота при пациентите с поставена ваксина в сравнение с тези, получаващи плацебо.		

В допълнение, по време на клиничните изпитвания са наблюдавани и нежелани лекарствени реакции, преценени от изследователите като имащи връзка с ваксината или плацебо с честота под 1 %:

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: бронхоспазм.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: уртикария.

Девет случая (0,06 %) на уртикария са наблюдавани в групата на Silgard и 20 случая (0,15 %) са в групата на плацебо, съдържащо адювант.

В клиничните проучвания, участниците от популация за определяне на безопасността, съобщават за наблюдавани от тях нежелани реакции през периода на проследяване. От 15 706 участници получили Silgard и 13 617 участници получили плацебо, има 39 съобщени случая на неспецифичен артрит/артропатия, 24 в групата на Silgard и 15 в групата на плацебо.

В клинично изпитване при 843 клинично здрави младежи и девойки на възраст 11-17 години, показват, че при прилагането на първата доза Silgard едновременно с комбинирана бустер ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (ацелуларен компонент) и полиомиелит (инактивиран) показва, че има повече съобщения за оток на мястото на приложение и главоболие след едновременно прилагане. Наблюдаваните разлики са < 10 % и при повечето доброволци нежеланите събития са съобщени, като слаби до умерени по интензитет.

4.9 Предозиране

Има съобщения за прилагане на дози Silgard по-високи от препоръчаните.

Като цяло, профилът на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при предозиране е сходен с този при прилагане на препоръчаните дози Silgard.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусна ваксина, АТС код: J07BM01

Механизъм на действие

Silgard е адювантна неинфекциозна, рекомбинантна, квадривалентна ваксина, приготвена от високопречистени вирусоподобни частици (VLPs) от основния капсид L1 протеин на HPV тип 6, 11, 16 и 18. VLPs не съдържат вирусна ДНК, те не могат да инфектират клетки, да се възпроизведат (репродуцират) или да причиняват заболяване. HPV инфектира само хора, но проучванията при животни с аналогични папиломавируси показва, че ефективността на LI ВПЧ ваксините се реализира чрез развитието на хуморален имунен отговор.

Счита се, че HPV 16 и HPV 18 причиняват приблизително 70 % от случаите на цервикален рак, 80 % от аденокарцином ин ситу (AIS); 45-70 % от високостепенна цервикална интраепителиална неоплазия (CIN 2/3); 25 % от нискостепенна цервикална интраепителиална неоплазия (CIN 1); както и близо 70 % от свързаните с HPV случаи на високостепенна вулварна (VIN 2/3) и вагинална (VaIN 2/3) интраепителиална неоплазия. HPV 6 и 11 причиняват приблизително 90 % от гениталните кондиломи и 10 % от случаите на нискостепенна цервикална интраепителиална неоплазия (CIN 1). CIN 3 и AIS са приети като непосредствени прекурсори на инвазивния цервикален рак.

Понятието "премалигнени генитални лезии" в точка 4.1 отговаря на високостепенна интраепителиална неоплазия (CIN 2/3), високостепенна вулварна интраепителиална неоплазия (VIN 2/3) и високостепенна вагинална интраепителиална неоплазия (VaIN 2/3).

Показанието се основава на доказване на ефикасността на Silgard при жени на възраст от 16 до 45 години и мъже на възраст от 16 до 26 години и на доказване на имуногенността на Silgard при деца и юноши на възраст от 9 до 15 години.

Клинични проучвания

Ефикасност при жени на възраст 16 до 26 години

Ефикасността на Silgard при жени на възраст 16 до 26 години е била оценена в 4 плацебо-контролирани, двойно-слепи, рандомизирани фаза II и III клинични проучвания с общо 20 541 жени, включени и ваксинирани без преди това да са изследвани за наличие на HPV инфекция.

Първичните крайни точки за ефикасност включват HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързани вулварни и вагинални лезии (генитални кондилони, VIN, VaIN) и CIN от каквато и да е степен и цервикален рак (Протокол 013, FUTURE I), HPV 16 или 18-свързани CIN 2/3 и AIS и цервикален рак (Протокол 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16 или 18-свързани с персистираща инфекция и заболяване (Протокол 007) и HPV 16-свързан с персистираща инфекция (Протокол 005).

Резултатите за ефикасност са представени на база комбиниран анализ на протоколите за проучванията. Ефикасността за HPV 16/18 свързани CIN 2/3 или AIS се основават на данни от протоколи 005 (само свързани с 16 крайни точки), 007, 013 и 015. Ефикасността за всички останали крайни точки се основава на протоколи 007, 013 и 015. Медианата на продължителност на проследяването при тези изпитвания е 4,0, 3,0, 3,0 и 3,0 години съответно за Протокол 005, Протокол 007, Протокол 013 и Протокол 015. Медианата на продължителност на проследяването при комбинираните протоколи (005, 007, 013 и 015) е 3,6 години. Резултатите от отделните проучвания подкрепят резултатите от комбинирания анализ. Silgard е ефикасен срещу HPV заболяване, причинено от четирите ваксинални HPV типа. В края на изпитването, пациентите, участвали в две изпитвания фаза III (Протокол-013 и Протокол-015), са проследявани за период до 4 години (средно 3,7 години).

Цервикалната интраепителиална неоплазия (CIN) Степен 2/3 (средна до високостепенна дисплазия) и аденокарцином *in situ* (AIS) са били използвана в клиничните изпитвания като сурогатен маркер за цервикален рак.

Ефикасност при жени, неинфектирани със съответните ваксинални HPV типове

Основният анализ на ефикасността по отношение на ваксиналните HPV типа (HPV 6, 11, 16 или 18) е бил върху съответната на протокола ефикасност (PPE) при обхванатата популацията (т.е. всички 3 ваксинации в рамките на 1 година след включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани със съответния(ите) HPV тип(ове) преди доза 1 и през първия месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността е била измервана след посещението в месец 7. Като цяло, 73 % от жените при включването са били неинфектирани (PCR негативни и серонегативни) с който и да е от четирите HPV типа.

Резултатите за ефикасност за съответните крайни точки анализирани на 2-ра година след включването и в края на изпитването (медиана на продължителност на проследяването = 3,6 години) при популацията по протокол са представени на Таблица 2.

В допълнителен анализ ефикасността на Silgard е оценена по отношение на HPV 16/18-свързани CIN 3 и AIS.

Таблица 2: Анализ на ефикасността на Silgard по отношение на високостепенни цервикални лезии в PPE популация

	Silgard	Плацебо	% Ефикасност на 2-ра година (95 % CI)	Silgard	Плацебо	% Ефикасност*** в края на изпитването (95 % CI)
	Брой случаи	Брой случаи		Брой случаи	Брой случаи	
	Брой участници*	Брой участници*		Брой участници*	Брой участници*	
HPV 16/18-свързани CIN 2/3 или AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
HPV 16/18-свързани CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
HPV 16/18-свързани AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

*Брой участници с най-малко едно посещение за проследяване след месец 7

**Според вирусологичните доказателства, първият CIN 3 случай при пациент, с хронична инфекция с HPV 52 е вероятно причинно свързан с HPV 52. Само при 1 от 11 проби се открива HPV 16 (на месец 32,5) като не се открива в тъкани, получени при LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). При втория случай на CIN 3, наблюдаван при пациент, заразен с HPV 51 в ден 1 (в 2 от 9 проби), HPV 56 е открит при биопсия през месец 51 (в 1 от 9 проби) и HPV 56 е открит в 3 от 9 проби в тъкан, взета по време на LEEP през месец 52.

***Пациентите са проследявани за период до 4 години (средно 3,6 години)

Забележка: Изчислените стойности и доверителните интервали са коригирани по човеквремe на проследяване.

В края на изпитването и комбинираните протоколи, ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързан CIN 1 е 95,9 % (95 % CI:91,4,98,4) . ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързан CIN (1, 2, 3) и AIS е 96,0 % (95 % CI:92,3,98,2).

ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани VIN2/3 и VaIN 2/3 е съответно 100 % (95 % CI:67,2, 100) и 100 % (95 % CI:55,4, 100).

ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързаните генитални брадавици е 99,0 % (95 % CI:96,2,99,9).

При протокол 012 ефикасността на Silgard срещу 6 месечно определена персистираща инфекция [положителни проби при две или повече последователни визити преди 6 месеца (\pm 1 месец) или повече] свързана с HPV 16 е била 98,7 % (95 % CI: 95,1, 99,8) и 100,0 % (95 % CI: 93,2, 100,0) съответно за HPV 18 след проследяване от повече от 4 години (средно 3,6 години). При 12 месечно определена персистираща инфекция, ефикасността срещу HPV 16 и HPV 18 е била 100,0 % (95 % CI: 93,9, 100,0) и 100,0 % (95 % CI; 79,9, 100,0).

Ефикасност при жени с признаци на HPV 6, 11, 16 или 18 инфекция или налично заболяване през ден 1

Няма данни за защита от заболяване причинено от HPV типове във ваксината, към които жените са били PCR положителни през Ден 1. Жени, които вече са били инфектирани с един

или повече свързани с ваксината HPV типа преди ваксинирането, са защитени от клинично изразено заболяване, причинено от останалите HPV типове.

Ефикасност при жени със или без предходна инфекция или заболяване (ITT), в резултат на HPV 6, 11, 16

Резултатите от променена (intention to treat) (ITT) популация, включваща жени независимо от техния начален HPV статус в ден 1, които са получили поне една ваксинация и при които броенето на случаите започва 1 месец след прилагане на доза 1. Тази популация се приближава до общата популация жени по отношение разпространението на HPV инфекция или заболяване при включването в съответното проучване. Тези резултати са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на Silgard при високостепенни цервикални лезии при променена ITT-популация включваща жени независимо от техния начален HPV статус

	Silgard	Плацебо	% Ефикасност** за 2 години (95 % CI)	Silgard	Плацебо	% Ефикасност** в края на изпитването (95 % CI)
	Брой случаи	Брой случаи		Брой случаи	Брой случаи	
	Брой участници*	Брой участници*		Брой участници*	Брой участници*	
HPV 16- или HPV 18- свързани CIN 2/3 или AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18- свързан CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18- свързан AIS	5 9831	11 9896	54,3 (< 0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0, 87,3)

*Брой участници с най-малко едно посещение за проследяване след 30 дни след Ден 1

**Процентът на ефикасност се изчислява по комбинираните протоколи. Ефикасността за HPV 16/18 свързан CIN 2/3 или AIS се основава на данни от протоколи 005 (само свързани с 16 крайни показатели), 007, 013 и 015. Пациентите са проследявани за период до 4 години (средно 3,6 години).

Забележка: Изчислените стойности и доверителните интервали са коригирани по човек-време на проследяване.

Ефикасност срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани VIN 2/3 е била 73,3 % (95 % CI: 40,3, 89,4), срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързаните VaIN 2/3 е била 85,7 % (95 % CI: 37,6, 98,4) и срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързаните кондилони е била 80,3 % (95 % CI: 73,9, 85,3) при комбинираните протоколи в края на изпитването.

Общо 12 % от комбинираната проучвана популация има абнормни резултати от натривки (Pap test), предполагащи наличието на CIN в ден 1. Сред жените с абнормни резултати от натривки в Ден 1, които не са били инфектирани със съответния HPV ваксинален тип в ден 1, ефикасността на ваксината е останала висока. Сред жените с абнормни резултати от натривки в ден 1, които вече са били инфектирани със съответния HPV ваксинален тип в ден 1, не е била наблюдавана ефикасност на ваксината.

Защита срещу обща обремененост от цервикално HPV заболяване при жени на възраст 16 до 26 години

Ефектът на Silgard върху общия риск от развитие на цервикално HPV заболяване (т.е. заболяване, причинено от който и да е тип HPV) е оценен, с начало 30 дни след първата доза, при 17 599 участници, включени в двете изпитвания за ефикасност Фаза III (Протоколи 013 и 015). Сред жените, за които няма данни за инфектиране с 14 често срещани HPV типа и са с отрицателна цитонамазка в Ден 1, прилагането намалява разпространението на CIN 2/3 или AIS причинени от ваксинален или неваксинален HPV тип с 42,7 % (95 % CI : 23,7, 57,3) и на гениталните брадавици с 82,8 % (95 % CI: 74,3, 88,8) в края на изпитването.

В модифицираната ИТТ популация, ползата от ваксината по отношение на общото разпространение на CIN 2/3 или AIS (причинени от който и да е HPV тип) и на гениталните брадавици е много по-ниско, с намаление съответно от 18,4 % (95 % CI: 7,0, 28,4) и 62,5 % (95 % CI: 54,0, 69,5), тъй като Silgard не влияе върху протичането на инфекциите или заболяването, които съществуват към момента на ваксиниране.

Влияние върху процедури за дефинитивно цервикално лечение

Влиянието на Silgard върху честотата на процедури за дефинитивно цервикално лечение, независимо от причиняващия HPV тип, е оценено при 18 150 участници включени в протокол 007, протоколи 013 и 015. При неинфектирана с HPV популация (неинфектирана с 14 често срещани HPV типа и отрицателна цитонамазка през ден 1), Silgard намалява процента на жените, при които е провеждана процедура за дефинитивно цервикално лечение (Loop Electro-Excision Procedure или Cold-Knife Conization) с 41,9 % (95 % CI: 27,7, 53,5) в края на изпитването. Сред ИТТ популацията съответстващото намаление е 23,9 % (95 % CI: 15,2, 31,7).

Кръстосана защитна ефикасност

Ефикасността на Silgard срещу CIN (всяка степен) и CIN 2/3 или AIS причинени от 10 не-ваксинални HPV типа (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), структурно свързани с HPV 16 или HPV 18, е оценена в комбинираната Фаза III (N = 17 599) база данни за ефикасност след медиана на продължителност на проследяване от 3,7 години (в края на изпитването). Измерена е ефикасността срещу крайни точки за заболяване, причинено от предварително определена комбинация от не-ваксинални HPV типове. Проучванията не могат да оценят ефикасността срещу заболяване, причинено от отделни HPV типове.

Първоначалният анализ е направен на типово-специфични популации, които изисква жените да бъдат отрицателни за анализирания тип, но които би могло да бъдат положителни за други HPV типове (96 % от цялата популация). Първоначалният анализ след 3 години не е достигнал статистическа значимост за всички предварително определени крайни точки. Последните, от края на проучването резултати за комбинираното разпространение на CIN 2/3 или AIS в тази популация след проследяване със средна продължителност от 3,7 години са показани в таблица 4. За комбинираните крайни точки, статистически значима ефикасност срещу заболяване е демонстрирана срещу HPV типове, филогенетично свързани с HPV 16 (преди всичко HPV 31), докато при HPV типове, филогенетично свързани с HPV 18 (включително HPV 45), не е наблюдавана статистически значима ефикасност. За 10 индивидуални HPV типове, статистическа значимост е постигната само за HPV 31.

Таблица 4 Резултати за CIN 2/3 или AIS при неинфектирани с типово-специфични HPV участници[†] (резултати от края на изпитването)

Неинфектирана с ≥ 1 HPV тип				
Комбиниран краен показател	Silgard	Плацебо	% Ефикасност	95 % CI
	случаи	Случаи		
(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

Неинфектирана с ≥ 1 HPV тип				
Комбиниран краен показател	Silgard	Плацебо	% Ефикасност	95 % CI
	случаи	Случаи		
10 не-ваксинални HPV типа	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
свързани с HPV-16 типа (A9 филогенетична група)	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 [†]
свързани с HPV-18 типа (A7 филогенетична група)	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 типа (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0, 48,5 [†]
A6 типа (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0, 32,5 [†]
[†] Изпитванията не могат да оценят ефикасността срещу заболяване причинено от отделни HPV типове. [‡] Ефикасността е основана на намаляване на HPV 31-свързани CIN 2/3 или AIS [§] Ефикасността е основана на намаляване на HPV 31-, 33-, 52-, и 58- свързани CIN 2/3 или AIS Включва аналитично-определени не-ваксинационни HPV типа 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, и 59.				

Ефикасност при жени на възраст 24 до 45 години

Ефикасността на Silgard при жени на възраст 24 до 45 години е оценена в 1 плацебо-контролирано, двойно-сляпо, рандомизирано фаза III клинично изпитване (Протокол 019, FUTURE III), включващо общо 3 817 жени, които са включени в изпитването и ваксинирани без предварителен скрининг за наличие на HPV инфекция.

Първичната крайна точка за ефикасност включва комбинираната честота на HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързана и комбинирана честота на HPV 16- или HPV 18-свързана персистираща инфекция (6 месеца по определение), генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от всяка степен, AIS, и цервикален рак. Медианата на продължителност на проследяване при това изпитване е 4,0 години.

Ефикасност при жени, неинфектирани със съответния(те) ваксинален(ни) HPV тип(ове)

Първичният анализ на ефикасността е при популация с ефикасност по протокол (PPE) (т.е. всички 3 ваксинации в рамките на 1 година от включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани със съответния (те) HPV тип(ове) преди доза 1 и до 1 месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността се измерва, като се започне след посещението в месец 7. Общо 67 % от участниците са неинфектирани (PCR негативни и серонегативни) към всичките 4 HPV типа при включване.

Ефикасността на Silgard по отношение на комбинираната честота на HPV 6-, 11-, 16-, или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от каквато и да е степен, AIS и цервикален рак 88,7 % (95 % CI: 78,1, 94,8).

Ефикасността на Silgard по отношение на комбинираната честота на HPV 16- или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от каквато и да е степен AIS и цервикален рак е 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

Ефикасност при жени със и без предшестваща инфекция или заболяване причинени от HPV 6, 11, 16 или 18

Популацията с пълен анализ (известна още като ИТТ популация) включва жени независимо от техния изходен HPV статус в ден 1, които са получили най-малко една ваксина и при които броенето започва с ден 1. Тази популация се приближава до общата популация жени по отношение на разпространението на HPV инфекция или заболяване при включване.

Ефикасността на Silgard по отношение на комбинираната честота на HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от всяка степен, AIS и цервикален рак е 47,2 % (95 % CI: 33,5, 58,2).

Ефикасността на Silgard по отношение комбинирана честота на разпространение на HPV 16- или 18-свързана персистираща инфекция, генитални брадавици, вулварни и вагинални лезии, CIN от всяка степен, AIS и цервикален рак е 41,6 % (95 % CI: -24,3, 55,2).

Ефикасност при жени (16 до 45 години) с данни за предшестваща инфекция с ваксинален HPV тип (серопозитивни), която вече е неоткриваема преди началото на ваксинацията (PCR негативни).

В *post hoc* анализ на лица (които са получили поне една ваксинация) с данни за предшестваща инфекция с ваксинален HPV тип (серопозитивни), която вече е неоткриваема преди началото на ваксинацията (PCR негативни), ефикасността на Silgard за предотвратяване на заболявания, дължащи се на повторната поява на същия HPV тип е 100 % (95 % CI: 62,8, 100,0; 0 срещу 12 случая [n = 2 572 от сборни проучвания при млади жени]) срещу HPV 6-, 11-, 16- и 18-свързани CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, и генитални брадавици при жени на възраст 16 до 26 години. Ефикасността е 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 срещу 20 случая [n = 832 от комбинирани проучвания при млади и възрастни жени]) срещу HPV 16- и 18-свързани съществуващи инфекции при жени на възраст 16 до 45 години.

Ефикасност при мъже на възраст от 16 до 26 години

Ефикасността е оценена срещу HPV 6-, 11-, 18-свързани външни генитални брадавици, пенилна/перинеална/перианална интраепителиална неоплазия (PIN) степен 1/2/3 и персистираща инфекция.

Ефикасността на Silgard при мъже на възраст от 16 до 26 години е оценена в 1 плацебо-контролирано, двойно сляпо, рандомизирано фаза III клинично проучване (Протокол 020), обхващащо общо 4 055 мъже, включени в изпитването и ваксинирани без предварителен скрининг за наличие на HPV инфекция. Средната продължителност на проследяване е 2,9 години.

В подгрупата от 598 мъже (SILGARD = 299; плацебо = 299) в Протокол 020, които се определят като мъже, които правят секс с мъже (МСМ) е оценена ефикасността срещу анална интраепителиална неоплазия (AIN степени 1/2/3) и анален рак и персистираща интраанална инфекция.

МСМ са с по-висок риск от анална HPV инфекция, в сравнение с с общата популация; абсолютната полза от ваксинацията определена като предпазване от анален рак в общата популация се очаква да бъде много малка.

НIV инфекцията е била изключващ критерий (вж. също точка 4.4).

Ефикасност при мъже, неинфектирани със съответните ваксинални HPV типове

Първичният анализ на ефикасността по отношение на ваксиналните HPV типове (HPV 6, 11, 16, 18) е направен върху ефикасност при популацията по протокол (PPE) (т.е. всички 3 ваксинации в рамките на 1 година от включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани със съответния(те) HPV тип(ове) преди доза 1 и 1 месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността е измерена с отправна точка след визитата на месец 7. Общо 83% от мъжете (87% от хетеросексуалните участници и 61% от MSM участници) са неинфектирани (PCR отрицателни и серонегативни) към всичките 4 HPV типа при включването.

Аналната интраепителиална неоплазия (AIN) степен 2/3 (умерена до високостепенна дисплазия) е използвана в клиничните изпитвания като заместителен маркер за анален рак.

Резултатите за ефикасност за съответните крайни точки, анализирани в края на изпитването (средна продължителност на проследяването до 2,4 години) в популацията по протокол са представени в Таблица 5. Степени 1/2/3 на ефикасност срещу PIN не са демонстрирани.

Таблица 5: Ефикасност на Silgard срещу външни генитални лезии на PPE* популация от мъже на възраст 16-26 години

Крайна точка	Silgard		Плацебо		% Ефикасност (95 % CI)
	N	Брой случаи	N	Брой случаи	
Външни генитални лезии, свързани с HPV 6/11/16/18					
Външни генитални лезии	1 394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Генитални брадавици	1 394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN1/2/3	1 394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

*Участниците в PPE популацията, получили всички 3 ваксинации в рамките на 1 година от включването, без съществени отклонения от протокола и неинфектирани с съответния(те) HPV тип(ове) преди доза 1 и 1 месец след доза 3 (месец 7).

При анализа за анални лезии при MSM популацията в края на проучването (средна продължителност на проследяването 2,15 години), превантивният ефект срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани AIN 2/3 е 74,9 % (95 % CI 8,8, 95,4; 3/194 срещу 13/208) и срещу HPV 16- или 18-свързани AIN 2/3 86,6 % (95% CI 0,0, 99,7; 1/194 срещу 8/208).

Ефикасност при мъже със и без предхождаща инфекция или заболяване причинени от HPV 6, 11, 16 или 18

Пълният анализ на определената популация включва мъже независимо от техния начален HPV статус в ден 1, които са получили най-малко една ваксинация и при които отчитането на състоянието започва на ден 1. Тази популация се приближава до общата популация мъже по отношение на преобладаването на HPV инфекция или заболяване при включването.

Ефикасността на SILGARD срещу генитални брадавици, свързани с HPV 6, 11, 16, 18 е 68,1% (95% CI: 48,8, 79,3).

Ефективността на SILGARD срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани AIN 2/3 and HPV 16- или 18-свързани AIN 2/3 при MSM подизпитване е 54,2% (95 % CI 18,0, 75,3; 18/275 срещу 39/276) и съответно 57,5 % (95% CI: -1,8, 83,9; 8/275 срещу 19/276 случая).

Защита срещу общата тежест на HPV заболяване при мъже на възраст от 16 до 26 години

Въздействието на Silgard срещу общия риск от външни генитални лезии е оценен след първата доза при 2 545 участници, включени във фаза III изпитване за ефикасност (Протокол 020). При мъже, неинфектирани с 14 често срещани HPV типове, приложението на Silgard намалява честотата на външни генитални лезии, причинени от ваксинални или неваксинални HPV типове с 81,5 % (95 % CI: 58,0, 93,0). При пълния анализ (FAS) на популацията, ползата от ваксината по отношение на общата честота на външни генитални лезии (EGL) е по-малка, с понижение от

59,3 % (95 % CI: 40,0, 72,9), тъй като Silgard не въздейства върху хода на инфекциите или заболяванията, които са налични при поставяне на ваксината.

Въздействие върху биопсията и процедурите за дефинитивно лечение

Въздействието на Silgard върху качеството на биопсия и лечение на външните генитални лезии (EGL), независимо от HPV типове, причинили заболяването, е оценено при 2 545 лица включени в Протокол 020. При неинфектирана с HPV популация (неинфектирани към 14 често срещани HPV типове), в края на изпитването Silgard намалява процента мъже с взета биопсия с 54,2 % (95 % CI: 28,3, 71,4) и с проведено лечение 47,7 % (95 % CI: 18,4, 67,1). Във FAS популацията, съответното понижение е 45,7 % (95% CI: 29,0, 58,7) и 38,1% (95 % CI: 19,4, 52,6).

Имуногенност

Методи за измерване на имунния отговор

При HPV ваксините няма установено минимално ниво на антителата, което да осигурява предпазване от инфекция.

Имуногенността на Silgard е била оценена при 20 132 (Silgard n = 10 723; плацебо n = 9 409) момичета и жени на възраст 9 до 26 години, 5 417 (Silgard n = 3 109; плацебо n = 2 308) момчета и мъже на възраст от 9 до 26 години и 3 819 жени на възраст 24 до 45 години (Silgard n = 1 911, плацебо n = 1 908).

За оценка на имуногенността при всеки ваксинален тип са използвани типово-специфични имунологични тестове, конкурентен, основаващ се на Lumindex, имунологичен тест (cLIA), с типово-специфични стандарти. С този метод се измерват антитела срещу един неутрализиращ епитоп на всеки отделен HPV тип.

Имунни отговори при Silgard на първия месец след доза 3

В клиничните изпитвания при жени на възраст 16 до 26 години, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % и 99,5 % от получилите Silgard стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV-18 серопозитивни на 1 месец след доза 3. В клиничното изпитване при жени на възраст 24 до 45 години, 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % и 97,4 % от участниците получили Silgard стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни, към първия месец след доза 3. В клинично изпитване при мъже на възраст от 16 до 26 години, 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % и 97,4 % от участниците, които са получили Silgard стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни, до един месец след доза 3. Silgard индуцира високо ниво на анти-HPV средно геометрични титри (GMTs) 1 месец след доза 3 при всички изследвани групи.

Както се очаква, при жени на възраст 24 до 45 години (протокол 019), наблюдаваните титри на антителата са по-ниски в сравнение с жени на възраст 16 до 26 години.

Нивата на анти-HPV при участниците, на които е приложено плацебо, които са се изчистили от HPV инфекция (серопозитивни и PCR негативни) са били значително по-ниски от тези, индуцирани от ваксината. Освен това, анти-HPV нивата (GMTs) при ваксинираните участници остават равни или надвишаващи серумните гранични стойности при дългосрочното проследяване на клиничните изпитвания фаза III (вж. по-долу в „Персистирание на имунния отговор от Silgard в клинични изпитвания“).

Свързване на ефикасността на Silgard при жени към момичета

Едно клинично изпитване (Протокол 016) сравнява имуногенността на Silgard при 10- до 15-годишни момичета с тази при 16- до 23-годишни жени. При групата на ваксинираните, 99,1 до 100% са серопозитивни към всички ваксинални серотипове до 1 месец след доза 3.

В Таблица 6 се сравняват 1 месец след доза 3 анти-HPV 6, 11, 16 и 18 GMTs при 9- до 15-годишни момичета с тези при 16- до 26-годишни жени.

Таблица 6: *Свързване на имуногенността при 9- до 15-годишни момичета и 16- до 26-годишни жени (популация по протокол) според титрите, определени с cLIA*

	Момичета на възраст 9-15 години (Протоколи 016 и 018)		Жени на възраст 16-26 години (Протоколи 013 и 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- Средно геометричен титър в mMU/ml (mMU= мили-Merck единици)

Анти-HPV отговорите на месец 7 при 9- до 15-годишните момичета не са били по-ниски от анти-HPV отговорите при 16- до 26-годишни жени, при които ефикасността е била определена в клинични изпитвания фаза III. Имуногенността е била свързана с възрастта и нивата на анти-HPV на месец 7 са били значително по-високи при по-младите лица на възраст под 12 години, отколкото при тези над тази възраст.

На основата на проучената връзка в имуногенността може да се предполага наличие на ефикасност на Silgard при 9- до 15-годишни момичета.

Свързване на ефикасността на Silgard при мъже към момчета

Три клинични проучвания (Протоколи 016, 018 и 020) са използвани, за сравняване на имуногенността на Silgard при момчета на възраст от 9 до 15 години и мъже на възраст от 16 до 26 години. При групата на ваксинираните, 97,4 до 99,9% са станали серопозитивни към всички ваксинални серотипове до 1 месец след доза 3.

В Таблица 7 се сравняват анти-HPV 6, 11, 16 и 18 GMTs 1 месец след доза 3, при 9- до 15-годишни момчета с тези при 16- до 26-годишни мъже.

Таблица 7: *Свързване на имуногенността при 9- до 15-годишни момчета и 16- до 26-годишни мъже (популация по протокол) според титрите, определени с cLIA*

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

GMT- Средно геометричен титър в mMU/ml (mMU= мили-Merck единици)

Анти-HPV отговорите на месец 7 при 9- до 15-годишните момчета не са били по-ниски от анти-HPV отговорите при 16- до 26-годишни мъже, при които ефикасността е била определена във фаза III проучвания. Имуногенността е била свързана с възрастта и нивата на анти-HPV на месец 7 са били значително по-високи при по-младите лица.

На основата на това сравняване на имуногенността, е определена ефикасността на Silgard при 9- до 15-годишни момчета.

Персистиране на имунния отговор на Silgard в клинични изпитвания

При жени на възраст 16 до 26 години, най-продължително проследената имуногенност е в Протокол 007, където пикови анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 GMTs са били наблюдавани на Месец 7. GMTs спадат до месец 24 и след това се стабилизират поне до месец 60. Точната продължителност на имунитета след сериите от 3 дози не е бил предмет на оценяване.

При изпитвания фаза III при жени на възраст 16 до 26 години, в края на изпитването 90 %, 95 %, 98 % и 60 % от участниците от имуногенната популация по протокол, получили Silgard, са съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни в cLIA.

Във фаза III проучвания при жени на възраст 24 до 45 години, след медиана на проследяване от 4,0 години, 91,5 %, 92,0 %, 97,4 % и 47,9 % от участниците получили Silgard в имуногенната популация по протокол са съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни по cLIA.

Във фаза III проучване при мъже на възраст 16 до 26 години, след медиана на проследяване от 2,9 години, 88,9%, 94,0%, 97,9% и 57,1% от участниците, получили Silgard, в имуногенната популация по протокол, са съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни по cLIA.

При дългосрочното проследяване на жени на възраст от 16 до 45 години и на мъже на възраст от 16 до 26 години, серонегативните за анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 участниците по cLIA в края на проучването, все още са били защитени от клинично заболяване.

Данни за анамнестичен (имунна памет) отговор

Данните за анамнестичен отговор са били наблюдавани при ваксинирани лица, които са били серопозитивни към съответния(ите) HPV тип(ове) преди ваксиниране. Освен това, една част от ваксинираните лица, получили пробна доза Silgard 5 години след първата ваксинация, са демонстрирали бърз и силен анамнестичен отговор, който превъзхожда анти-HPV GMTs наблюдавани 1 месец след доза 3.

НIV-инфектирани участници

Проведено е академично проучване за документиране на безопасността и имуногенността на Silgard при 126 участници, инфектирани с НIV на възраст от 7 до 12 години (96 от които са получили Silgard). Сероконверсия настъпва и към четирите антигена при повече от деветдесет и шест процента от участниците. GMT до известна степен са по-ниски от тези, съобщени при неинфектирани с НIV участници на същата възраст в други проучвания. Клиничната значимост на по-ниския отговор не е известна. Профилът на безопасност е подобен на този при неинфектирани с НIV участници в други проучвания. Процентът на CD4 или плазмената НIV РНК не се повлияват от ваксинацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при еднократно и многократно прилагане и за локална поносимост не показват наличие на специфични рискове при хора.

Silgard индуцира специфичен антитяло отговор срещу HPV типове 6, 11, 16 и 18 при бременни плъхове, след еднократна или многократни интрамускулни инжекции. Антитела срещу всичките четири HPV типа са преминали в потомството през гестационния период и вероятно по време на кърменето. Не са наблюдавани свързани с третирането ефекти върху развитието, поведението, репродукцията или фертилитета на потомството.

Пълна доза за хора SILGARD (120 µg общ протеин), приложена на мъжки плъхове, не оказва ефект върху репродуктивните функции, в това число фертилитет, брой сперматозоиди и подвижност на сперматозоидите и няма свързани с ваксината макроскопски или хистоморфологични промени на тестисите, както и ефект върху теглото на тестисите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
L-хистидин
Полисорбат 80
Натриев борат
Вода за инжекции.

За адювант, виж точка 2.

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания върху съвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява. Предварително напълнената спринцовка да се съхранява във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло) с бутало (силиконизиран с покритие FluroTec бромбутилов еластомер или непокрит хлорбутилов еластомер) и капачка (бромбутил), без игла или с една или две игли в опаковки от 1, 10 или 20.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Silgard се предлага в предварително напълнена спринцовка, готова за прилагане на интрамускулна инжекция (i.m.), за предпочитане в делтоидната област на горната част на мишницата.
- Ако в опаковката има 2 игли с различна дължина, изберете подходящата игла, за да осигурите i.m. приложение в зависимост от големината и теглото на вашия пациент.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва преди прилагане трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна на цвета. Изхвърлете ваксината, ако съдържа частици или изглежда променена на цвят.
- Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Употреба на предварително напълнената спринцовка

Да се разклати добре преди употреба. Поставете иглата, като въртите по посока на часовниковата стрелка, докато иглата е прикрепени здраво към спринцовката. Приложете цялата доза съгласно стандартния протокол.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/358/003
EU/1/06/358/004
EU/1/06/358/005
EU/1/06/358/006
EU/1/06/358/007
EU/1/06/358/008
EU/1/06/358/019
EU/1/06/358/020
EU/1/06/358/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2006
Дата на последно подновяване: 15 септември 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб-сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРИТЕЖАТЕЛ/ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН/ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O.Box 4
West Point
PA 19486
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за проследяване и оценка на безопасността на лекарствения продукт

ПРУ трябва да осигури наличието на системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, която да функционира преди пускането на продукта на пазара и докато е на пазара.

План за проследяване на риска

ПРУ се задължава да проведе проучванията и допълнителните дейности по лекарствена безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност съгласно версия 7 на Плана за управление на риска (ПУР), представена в Модул. 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и във всички следващи актуализации на ПУР, съгласувани със СНМР.

Съгласно Указание на СНМР за Системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманната медицина, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичния доклад за безопасност (ПДБ). Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава:

- При получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата

ПДБ

ПРУ ще подава ежегодни ПДБ.

Официално освобождаване на партиди: в съответствие с изменения чл. 114 от Директива 2001/83/ЕС, официалното освобождаване на партиди се извършва от държавна лаборатория или от лаборатория, предназначена за тази цел.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА
Silgard инжекционна суспензия – еднодозов флакон, опаковка по 1, 10, 20**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard инжекционна суспензия.
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18] (Рекомбинантна)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 доза (0,5 ml) съдържа:
HPV Тип 6 L1 протеин 20 µg
HPV Тип 11 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 16 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 18 L1 протеин 20 µg

адсорбиран върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (225 µg Al).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, L-хистидин, полисорбат 80, натриев борат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия.
Еднодозов флакон, 0,5 ml.
10 еднодозови флакона по 0,5 ml.
20 еднодозови флакона по 0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) приложение.
Да се разклати добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/358/001 – опаковка по 1
EU/1/06/358/002 – опаковка по 10
EU/1/06/358/018 – опаковки по 20

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ТЕКСТ ВЪРХУ ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silgard инжекционна суспензия.
i.m. приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза, 0,5 ml.

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme, Ltd

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**
Silgard инжекционна суспензия – предварително напълнена спринцовка без игла,
опакровка по 1, 10, 20

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18] (Рекомбинантна)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 доза (0,5 ml) съдържа:
HPV Тип 6 L1 протеин 20 µg
HPV Тип 11 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 16 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 18 L1 протеин 20 µg

адсорбиран върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (225 µg Al).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, L-хистидин, полисорбат 80, натриев борат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
1 доза, 0,5 ml предварително напълнена спринцовка без игла.
10 единични дози, 0,5 ml предварително напълнени спринцовки без игли.
20 единични дози, 0,5 ml предварително напълнени спринцовки без игли.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) приложение.
Да се разклати добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/358/003 – опаковка по 1
EU/1/06/358/004 – опаковка по 10
EU/1/06/358/019 – опаковка по 20

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**
Silgard инжекционна суспензия – предварително напълнена спринцовка с 1 игла,
опакровка по 1, 10, 20

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18] (Рекомбинантна)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 доза (0,5 ml) съдържа:
HPV Тип 6 L1 протеин 20 µg
HPV Тип 11 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 16 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 18 L1 протеин 20 µg

адсорбиран върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (225 µg Al).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, L-хистидин, полисорбат 80, натриев борат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
1 доза, 0,5 ml предварително напълнена спринцовка с 1 игла.
10 единични дози, 0,5 ml предварително напълнени спринцовки с 1 игла всяка.
20 единични дози, 0,5 ml предварително напълнени спринцовки с 1 игла всяка.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) приложение.
Да се разклати добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/358/005 – опаковка по 1
EU/1/06/358/006 – опаковка по 10
EU/1/06/358/020 – опаковка по 20

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ ВТОРИЧНАТА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**
Silgard инжекционна суспензия – предварително напълнена спринцовка с 2 игли,
упаковка по 1, 10, 20

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18] (Рекомбинантна)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 доза (0,5 ml) съдържа:
HPV Тип 6 L1 протеин 20 µg
HPV Тип 11 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 16 L1 протеин 40 µg
HPV Тип 18 L1 протеин 20 µg

адсорбиран върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат (225 µg Al).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, L-хистидин, полисорбат 80, натриев борат, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
1 доза, 0,5 ml предварително напълнена спринцовка с 2 игли.
10 единични дози, 0,5 ml предварително напълнени спринцовки с 2 игли всяка.
20 единични дози, 0,5 ml предварително напълнени спринцовки с 2 игли всяка.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно (i.m.) приложение.
Да се разклати добре преди употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/358/007 – опаковка по 1
EU/1/06/358/008 – опаковка по 10
EU/1/06/358/021 – опаковка по 20

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Текст върху етикета на предварително напълнената спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Silgard инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
i.m. приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 доза, 0,5 ml.

6. ДРУГО

Merck Sharp & Dohme, Ltd

**Б. ЛИСТОВКА
(ФЛАКОН)**

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Silgard инжекционна суспензия

Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [тип 6, 11, 16, 18] (рекомбинантна)
(Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да се ваксинирате.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте вашия лекар или фармацевт.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Silgard и за какво се използва
2. Преди да получите Silgard
3. Как се прилага Silgard
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Silgard
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SILGARD И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Silgard е ваксина. Ваксинирането със Silgard има за цел да Ви предпази от заболявания, причинявани от човешки папиломавирус (HPV) тип 6, 11, 16 и 18.

Тези заболявания включват карцином на шийката на матката, преканцерозни лезии на женските гениталии (шийка, вулва и вагина) и генитални кондиломи при мъже и жени. HPV тип 16 и 18 причиняват приблизително 70 % от случаите на карцином на шийката на матката и 70 % от HPV-свързаните преканцерозни лезии на вулвата и вагината. HPV тип 6 и 11 са отговорни за приблизително 90 % от случаите на генитални кондиломи.

Silgard е предназначен да предотвратява тези заболявания. Ваксината не се използва за лечение на HPV-свързани заболявания. Silgard няма ефект при лица, които вече са имали персистираща инфекция или заболяване, свързано с някой от HPV типове във ваксината. Обаче при лица, които вече са инфектирани с един или повече от ваксиналните типове HPV, Silgard може все още да предпази от заболяване, свързано с другите HPV типове във ваксината.

Silgard не може да причини заболяванията, от които предпазва.

Silgard продуцира типово-специфични антитела и по време на клинични изпитвания е показал, че предотвратява HPV 6 - ,11-, 16- и 18- свързани заболявания при жени на възраст 16 - 45 години и при мъже на възраст 16-26 години. Ваксината изработва видово-специфични антитела и при 9- до 15-годишни деца и юноши.

Silgard трябва да се използва в съответствие с официалните указания.

2. ПРЕДИ ДА ПОЛУЧИТЕ SILGARD

Не трябва да получавате Silgard, ако:

- Вие или Вашето дете сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки на Silgard (изброени в “други съставки” – виж точка 6).

- Вие или Вашето дете сте получили алергична реакция, след като е била приложена доза Silgard.
- Вие или Вашето дете страдате от заболяване с висока температура. В същото време, леко повишената температура или инфекция на горните дихателни пътища (например, настинка) сама по себе си не е причина за отлагане на ваксинацията.

Обърнете специално внимание при употребата на Silgard:

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете:

- имате нарушение на кръвосъсирването (заболяване, поради което кръвенето е повече от нормалното), например хемофилия
- имате отслабена имунна система, например поради генетичен дефект, HIV инфекция или лекарства, които влияят върху имунната система.

След всяка инжекция с игла може да настъпи припадък, понякога съпроводен с падане (най-вече при юноши). Затова кажете на лекаря или на медицинската сестра, ако сте имали припадък при минала инжекция.

Както при всяка друга ваксина, Silgard може да не осигури 100 % защита на тези, които се ваксинират.

Silgard не предпазва от всички типове човешки папиломавирус. Поради това трябва да продължи вземането на мерки срещу предаването на болести по полов път.

Silgard не предпазва от всички останали заболявания, които не са причинени от човешки папиломавирус.

Ваксинирането не замества редовните прегледи на шийката на матката. Трябва да продължите да следвате съветите на лекаря за изследване с цитонамазка от шийката на матката, както и предпазните и защитните мерки.

Каква друга съществена информация за Silgard следва Вие или Вашето дете да знаете

Продължителността на защитата засега не е известна. Провеждат се продължителни клинични изпитвания, за да се определи дали е необходима подсилваща (бустер) доза.

Прием на други лекарства:

Silgard може да се прилага с ваксина срещу хепатит В или бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус (T), комбинирана или с коклюш [ацелуларна компонентна] (ap), и/или с полиомиелит (инактивирана) (IPV) (dTар, dT-IPV, dTар-IPV ваксини) на друго място на инжектиране (друга част от тялото, напр. другата ръка или крак) при едно и също посещение.

Silgard може да няма оптимален ефект, ако:

- се използва едновременно с лекарства, които потискат имунната система.

В клинични изпитвания прилагането на орални или други контрацептиви не намалява осигурената от Silgard защита.

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене:

Консултирайте се с Вашия лекар, ако жената, която ще се ваксинира, е бременна, опитва се да забременее или забременее в периода на ваксиналния курс.

Silgard може да се прилага на жени, които кърмят или възнамеряват да кърмят.

Шофиране и работа с машини:

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране или работа с машини.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА SILGARD

Silgard се прилага от Вашия лекар под формата на инжекция. Silgard е предназначен за юноши и възрастни над 9 години. Ваксинираният получава три дози от ваксината.

Първа инжекция: на определена дата

Втора инжекция: в идеалния случай 2 месеца след първата инжекция

Трета инжекция: в идеалния случай 6 месеца след първата инжекция

Ако е необходимо планирането на допълнителна ваксинация, втората доза трябва да се прилага най-малко един месец след първата доза, а третата доза трябва да се прилага най-малко 3 месеца след втората доза. Трите дози трябва да се приложат в рамките на 1 година. Моля говорете с вашия лекар за допълнителна информация.

Ваксинираният трябва да завърши пълния курс на ваксиниране с три дози; като в противен случай защитата от ваксинирането може да се окаже непълна.

Silgard се прилага като инжекция през кожата в мускул (за предпочитане мускул в горната част на ръката или крака).

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с никакви други ваксини или разтвори.

Ако сте пропуснали да приложите Silgard:

Ако пропуснете запланувана инжекция, Вашият лекар ще реши кога да приложи пропуснатата доза.

Важно е да следвате указанията на Вашия лекар или медицинската сестра относно следващите посещения за прилагане на поредната доза. Ако забравите или не можете да посетите Вашия лекар на определената дата, потърсете съвет от него. Когато Silgard се прилага като първа доза, следващите две дози за завършване на курса на ваксиниране с 3 дози трябва също да бъдат Silgard, а не друга HPV ваксина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Silgard може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При прилагането на Silgard могат да бъдат наблюдавани следните нежелани реакции:

Много чести (повече от 1 на 10 пациенти), нежеланите реакции на мястото на инжектиране включват: болка, подуване и зачервяване. Наблюдавано е и главоболие.

Чести (повече от 1 на 100 пациенти), нежеланите реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядане, сърбеж, болка в крайник. Съобщени са също повишена температура и гадене.

Редки (по-малко от 1 на 1 000 пациенти): копривна треска (уртикария).

Много рядко (по-малко от 1 на 10 000 пациенти) се съобщава за затруднено дишане (bronхоспазъм).

Когато Silgard се прилага с комбинирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (ацелуларна компонентна) и полиомиелит (инактивирана) по време на същата визита, има повече случаи на главоболие и оток на мястото на приложение.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани през периода, в който продуктът е на пазара, включват:

Съобщено е за припадък, понякога съпроводен с треперене и вцепеняване. Въпреки че припадъците не са чести, пациентите трябва да се наблюдават за около 15 минути след поставянето на HPV ваксината.

Съобщени са алергични реакции, които могат да включват затруднено дишане, хрипове (bronхоспазъм), копривна треска и обрив. Някои от тези реакции са тежки.

Както при други ваксини, наблюдаваните при обща употреба нежелани реакции включват: подуване на лимфни възли (шия, подмишнична ямка или слабини), синдром на Гилен-Баре (мускулна слабост, променена чувствителност, изтръпване на ръцете, краката и горната част на тялото) замаяност, повръщане, ставна болка, мускулни болки, необичайна умора или слабост, втрисане, общо неразположение, кървене или посиняване, по-лесно от обичайно, и инфекции на кожата на мястото на инжектиране.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SILGARD

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ваксината след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка (след "Годен до"). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2⁰C - 8⁰C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6 ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани със Silgard, моля, попитайте вашия лекар или фармацевт.

Какво съдържа Silgard

Активните вещества са: високопречистен, неинфекциозен протеин за всеки тип човешки папиломавирус (6, 11, 16 и 18).

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус¹ тип 6 L1 протеин^{2,3} 20 микрограма

Човешки папиломавирус¹ тип 11 L1 протеин^{2,3} 40 микрограма

Човешки папиломавирус¹ тип 16 L1 протеин^{2,3} 40 микрограма

Човешки папиломавирус¹ тип 18 L1 протеин^{2,3} 20 микрограма

¹Човешки папиломавирус = HPV.

²L1 протеин под формата на вирусоподобни частици произведени върху дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

³адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (225 микрограма Al).

Останалите съставки във ваксиналната суспензия са:
натриев хлорид, L-хистидин, полисорбат 80, натриев борат и вода за инжекции.

Как изглежда Silgard и какво съдържа опаковката

1 доза Silgard инжекционна суспензия съдържа 0,5 ml.

Преди разклащане Silgard може да изглежда като бистра течност с бял преципитат. След старателно разклащане, ваксината представлява бяла, мътна течност.

Silgard се предлага в опаковки от 1, 10 или 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg, Danmark,
Nederland, Deutschland, Norge, Österreich,
Ελλάδα, España, Portugal, France, Ireland,
Ísland, Italia, Suomi/Finland, Sverige, United
Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700

България

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

Česká republika

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372.6144 200
msdeesti@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@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 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ваксината трябва да се използва както се доставя; не е необходимо да се разрежда или разтваря. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Да се разклати добре преди употреба. Ваксината трябва да се поддържа суспендирана чрез енергично разклащане непосредствено преди употреба .

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва преди прилагане да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Изхвърлете продукта, ако съдържа частици или изглежда променен на цвят.

Б ЛИСТОВКА
(ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА)

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Silgard инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [тип 6, 11, 16, 18] (рекомбинантна)
(Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed))

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или вашето дете да се ваксинирате.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте вашия лекар или фармацевт.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Silgard и за какво се използва
2. Преди да получите Silgard
3. Как се прилага Silgard
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Silgard
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА SILGARD И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Silgard е ваксина. Ваксинирането със Silgard има за цел да Ви предпази от заболявания причинявани от човешки папиломавирус (HPV) тип 6, 11, 16 и 18.

Тези заболявания включват карцином на шийката на матката, преинвазивни лезии на женските гениталии (шийка, вулва и вагина) и генитални кондиломи при мъже и жени. HPV тип 16 и 18 причиняват приблизително 70 % от случаите на карцином на шийката на матката и 70 % от HPV-свързаните преинвазивни лезии на вулвата и вагината. HPV тип 6 и 11 са отговорни за приблизително 90 % от случаите на генитални кондиломи.

Silgard е предназначен да предотвратява тези заболявания. Ваксината не се използва за лечение на HPV-свързани заболявания. Silgard няма ефект при лица, които вече са имали персистираща инфекция или заболяване, свързано с някой от HPV типове във ваксината. Обаче при лица, които вече са инфектирани с един или повече от ваксиналните типове HPV, Silgard може все още да предпази от заболяване, свързано с другите HPV типове във ваксината.

Silgard не може да причини заболяванията, от които предпазва.

Silgard продуцира типове-специфични антитела и по време на клинични изпитвания е показал, че предотвратява HPV 6-, 11-, 16- и 18- свързани заболявания при жени на възраст 16 - 45 години и при мъже на възраст 16-26 години. Ваксината изработва видово-специфични антитела и при 9- до 15-годишни деца и юноши.

Silgard трябва да се използва в съответствие с официалните указания.

2. ПРЕДИ ДА ПОЛУЧИТЕ SILGARD

Не трябва да получавате Silgard, ако:

- Вие или Вашето дете сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки на Silgard (изброени в “други съставки” – виж точка 6).

- Вие или Вашето дете сте получили алергична реакция след като е била приложена доза Silgard.
- Вие или Вашето дете страдате от заболяване с висока температура. В същото време, леко повишената температура или инфекция на горните дихателни пътища (например, настинка) сама по себе си не е причина за отлагане на ваксинацията.

Обърнете специално внимание при употребата на Silgard:

Трябва да уведомите вашия лекар, Вие или Вашето дете:

- имате нарушение на кръвосъсирването (заболяване, поради което кръвенето е повече от нормалното), например хемофилия
- имате отслабена имунна система, например поради генетичен дефект, HIV инфекция или лекарства, които влияят върху имунната система

След всяка инжекция с игла може да настъпи припадък, понякога съпроводен с падане (най-вече при юноши). Затова кажете на лекаря или на медицинската сестра, ако сте имали припадък при минала инжекция.

Както при всяка друга ваксина, Silgard може да не осигури 100% защита на тези, които се ваксинират.

Silgard не предпазва от всички типове човешкия папиломавирус. Поради това трябва да продължи вземането на мерки срещу предаването на болести по полов път.

Silgard не предпазва от всички останали заболявания, които не са причинени от човешки папиломавирус.

Ваксинирането не замества редовните прегледи на шийката на матката. Трябва да продължите да следвате съветите на лекаря за изследване с цитонамазка от шийката на матката, както и предпазните и защитните мерки.

Каква друга съществена информация за Silgard следва Вие или Вашето дете да знаете

Продължителността на защитата засега не е известна. Провеждат се продължителни клинични изпитвания, за да се определи дали е необходима подсилваща (бустер) доза.

Прием на други лекарства:

Silgard може да се прилага с ваксина срещу хепатит В или бустер ваксина срещу дифтерия (d) и тетанус(T), комбинирана или с коклюш [ацелуларна компонентна] (ap), и/или с полиомиелит (инактивирана) (IPV) (dTар, dT-IPV, dTap-IPV ваксини) на друго място на инжектиране (друга част от тялото, напр. другата ръка или крак) при едно и също посещение.

Silgard може да няма оптимален ефект, ако:

- се използва едновременно с лекарства, които потискат имунната система.

В клинични изпитвания прилагането на перорални или други контрацептиви не намалява осигурената от Silgard защита.

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене:

Консултирайте се с Вашия лекар, ако жената, която ще се ваксинира е бременна, опитва се да забременее или забременее в периода на ваксиналния курс.

Silgard може да се прилага на жени, които кърмят или възнамеряват да кърмят.

Шофиране и работа с машини:

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране или работа с машини.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА SILGARD

Silgard се прилага от Вашия лекар под формата на инжекция. Silgard е предназначен за юноши и възрастни над 9 години. Ваксинираният получава три дози от ваксината.

Първа инжекция: на определена дата

Втора инжекция: в идеалния случай 2 месеца след първата инжекция

Трета инжекция: в идеалния случай 6 месеца след първата инжекция

Ако е необходимо планирането на допълнителна ваксинация, втората доза трябва да се прилага най-малко един месец след първата доза, а третата доза трябва да се прилага най-малко 3 месеца след втората доза. Трите дози трябва да се приложат в рамките на 1 година. Моля говорете с вашия лекар за допълнителна информация.

Ваксинираният трябва да завърши пълния курс на ваксиниране с три дози; като в противен случай защитата от ваксинирането може да се окаже непълна.

Silgard се прилага като инжекция през кожата в мускул (за предпочитане мускул в горната част на ръката или крака).

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с никакви други ваксини или разтвори.

Ако сте пропуснали да приложите Silgard:

Ако пропуснете запланувана инжекция, Вашият лекар ще реши кога да приложи пропуснатата доза.

Важно е да следвате указанията на Вашия лекар или медицинската сестра относно следващите посещения за прилагане на поредната доза. Ако забравите или не можете да посетите Вашия лекар на определената дата, потърсете съвет от него. Когато Silgard се прилага като първа доза, следващите две дози за завършване на курса на ваксиниране с 3 дози трябва също да бъдат Silgard, а не друга HPV ваксина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Silgard може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При прилагането на Silgard могат да бъдат наблюдавани следните нежелани реакции:

Много чести (повече от 1 на 10 пациенти), нежеланите реакции на мястото на инжектиране включват: болка, подуване и зачервяване. Наблюдавано е и главоболие.

Чести (повече от 1 на 100 пациенти), нежеланите реакции на мястото на инжектиране включват: кръвонасядане, сърбеж, болка в крайник. Съобщени са също повишена температура и гадене.

Редки (по-малко от 1 на 1 000 пациенти): копривна треска (уртикария).

Много редки (по-малко от 1 на 10 000 пациенти) се съобщава за затруднено дишане (bronхоспазъм).

Когато Silgard се прилага с комбинирана ваксина срещу дифтерия, тетанус, коклюш (ацелуларна компонента) и полиомиелит (инактивирана) по време на същата визита, има повече случаи на главоболие и оток на мястото на приложение.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани през периода, в който продукта е на пазара включват:

Съобщено е за припадък, понякога съпроводен с треперене и вцепняване. Въпреки че припадъците не са чести, пациентите трябва да се наблюдават за около 15 минути след поставянето на HPV ваксината.

Както при други ваксини, наблюдаваните при обща употреба нежелани реакции включват: подуване на лимфни възли (шия, подмишнична ямка или слабини), синдром на Гилен-Баре (мускулна слабост, променена чувствителност, изтръпване на ръцете, краката и горната част на тялото) замаяност, повръщане, ставна болка, мускулни болки, необичайна умора или слабост, втрисане, общо неразположение, кървене или посиняване, по-лесно от обичайно, и инфекции на кожата на мястото на инжектиране.

Съобщени са алергичните реакции, които могат да включват затруднено дишане, хрипове (bronхоспазъм), копривна треска и обриви. Някои от тези реакции са тежки.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ SILGARD

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте ваксината след срока на годност, отбелязан върху етикета на спринцовката и картонената опаковка (след Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани със Silgard, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Какво съдържа Silgard

Активните вещества са: високо пречистен, неинфекциозен протеин за всеки тип човешкия папиломавирус (6, 11, 16 и 18).

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус¹ тип 6 L1 протеин^{2,3} 20 микрограма
Човешки папиломавирус¹ тип 11 L1 протеин^{2,3} 40 микрограма
Човешки папиломавирус¹ тип 16 L1 протеин^{2,3} 40 микрограма
Човешки папиломавирус¹ тип 18 L1 протеин^{2,3} 20 микрограма

¹Човешки папиломавирус = HPV.

²L1 протеин под формата на вирусоподобни частици, произведени върху дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

³адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (225 микрограма Al).

Останалите съставки във ваксиналната суспензия са:
натриев хлорид, L-хистидин, полисорбат 80, натриев борат и вода за инжекции.

Как изглежда Silgard и какво съдържа опаковката

1 доза Silgard инжекционна суспензия съдържа 0,5 ml.

Преди разклащане Silgard може да изглежда като бистра течност с бяла утайка. След старателно разклащане, ваксината представлява бяла, мътна течност.

Silgard се предлага в опаковки от 1, 10 или 20 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Обединено кралство

Производител: Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg, Danmark,
Nederland, Deutschland, Norge, Österreich,
Ελλάδα, España, Portugal, France, Ireland,
Ísland, Italia, Suomi/Finland, Sverige, United
Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700

България

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

Magyarország

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

Česká republika

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

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372.6144 200
msdeesti@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@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 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- Silgard се предлага в предварително напълнена спринцовка готова за прилагане на интрамускулна инжекция (i.m.), за предпочитане в делтоидната област на горната част на мишницата.
- Ако в опаковката има 2 игли с различна дължина, изберете подходящата игла, за да осигурите i.m. приложение в зависимост от големината и теглото на вашия пациент.
- Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва преди прилагане да се проверяват визуално за наличие на частици и промяна в цвета. Изхвърлете продукта, ако съдържа частици или изглежда променен на цвят. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Да се разклати добре преди употреба. Поставете иглата, като въртите по посока на часовниковата стрелка, докато иглата е прикрепени здраво към спринцовката. Приложете цялата доза съгласно стандартния протокол.