

# SILGARD szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

összetett | ATC-kód: J07BM01 | Merck Sharp & Dohme

1x0,5 ml előretöltött fecskendő V Szabadáras EU/1/06/358 / 003 TTT-kód: 210294970-123

1x0,5 ml előretöltött fecskendő tűvédővel+1 db tű V Szabadáras EU/1/06/358 / 012 TTT-kód: 210295065-123

GRAV

## 2. Minőségi és mennyiségi összetétel

1 adag (0,5 ml) hozzávetőleg tartalmaz:

6-os típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjéje<sup>2,3</sup> 20 mikrogramm

11-es típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjéje<sup>2,3</sup> 40 mikrogramm

16-os típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjéje<sup>2,3</sup> 40 mikrogramm

18-as típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjéje<sup>2,3</sup> 20 mikrogramm

<sup>1</sup>Humán papillómavírus = HPV

<sup>2</sup>*Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba CANADE 3C-5 törzse (1895 törzs) által termelt L1 fehérje, vírusszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

<sup>3</sup> amorf alumínium-hidroxid-foszfát-szulfát adjuvánsra (225 mikrogramm Al) adszorbeálva

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. Gyógyszerforma

Szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.

Felrázás előtt a Silgard átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak tűnhet. Alapos felrázás után a Silgard fehér, zavaros folyadék.

## 4.1. Terápiás javallatok

A Silgard vakcina a humán papillómavírus (HPV) 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai által okozott premalignus genitális leziók (cervicalis, vulvalis és vaginalis), méhnyakrák, valamint a külső genitális szemölcsök (condyloma acuminatum) megelőzésére szolgál (lásd 5.1 pont).

A javallat alapjául a Silgard 16-26 éves nők esetében mutatott hatásossága, valamint a Silgard 9-15 éves gyermekek és serdülők esetében mutatott immunogenitása szolgál. A védelem hatásosságát férfiak esetében nem értékelték. (lásd 5.1 pont).

A Silgard alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

## 4.2. Adagolás és az alkalmazás módja

Az alapoltás 3 különálló, egyenként 0,5 ml-nyi adagból áll, mely a következő ütemezés szerint adandó be: 0., 2. és 6. hónapban.

Ha eltérő oltási sémára van szükség, a második adagot legalább egy hónappal az első adag után, a harmadik adagot legalább 3 hónappal a második adag után kell beadni. Mindhárom adagot egy éven belül kell beadni.

Az emlékeztető oltás szükségességét még nem állapították meg.

Gyermekpopuláció: Nincs tapasztalat a Silgard alkalmazásával kapcsolatban 9 évesnél fiatalabb gyermekek esetében (lásd 5.1 pont).

A vakcinát intramuscularis injekció formájában kell beadni. A javasolt terület a felkar deltoideus régiója vagy a comb felső anterolaterális régiója.

A Silgard-ot tilos intravascularisan beadni. Sem a subcutan, sem az intradermalis alkalmazást nem vizsgálták. Ezen alkalmazási módok nem javasoltak (lásd 6.6 pont).

Javasolt, hogy azok a személyek, akik megkapták a Silgard első adagját, a teljes, 3-adagos oltási sémát a Silgard-dal fejezzék be (lásd 4.4 pont).

## 4.3. Ellenjavallatok

A hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Azok a személyek, akiknél túlérzékenységre utaló tünetek léptek fel a Silgard egy dózisának beadását követően, nem kaphatják meg a Silgard további adagjait.

A Silgard beadását akut, magas lázzal járó megbetegedésben szenvedő egyéneknél el kell halasztani. Kisebb fertőzések, például enyhe felső légúti fertőzés vagy hőemelkedés esetén azonban az immunizáció nem kontraindikált.

## 4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mint minden injektálható vakcina esetében, megfelelő orvosi ellátásnak mindig rendelkezésre kell állnia a vakcina beadását követően, ritka esetben fellépő anafilaxiás reakciók kezelésére.

Bármely vakcina beadását követően ájulás következhet be, főként serdülőknél és fiatal felnőtteknél. Silgard-dal történt vakcináció után előfordult már ájulás, mely időnként összeeséssel járt együtt (lásd 4.8 pont). Ennélfogva a beoltott személyeket a Silgard-dal történt vakcinációt követően kb. 15 percig gondos megfigyelés alatt kell tartani.

Más oltásokhoz hasonlóan, a Silgard sem feltétlenül eredményez védettséget minden egyes beoltottnál. A Silgard csak olyan megbetegedések ellen fog védelmet nyújtani, amelyeket a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai okoznak, valamint korlátozott mértékben olyanok ellen, amelyeket bizonyos hasonló HPV-típusok okoznak (lásd 5.1 pont). Ezért a nemi úton terjedő betegségek ellen a továbbiakban is folytatni kell a megfelelő védekezést.

A Silgard csak profilaktikus alkalmazásra való, és nincs hatása aktív HPV-fertőzések vagy már megállapított klinikai betegség esetén. A Silgard terápiás hatásosságát nem mutatták ki. A vakcina ezért nem javallt a cervixcarcinoma, a nagyfokú cervicalis, vulváris és vaginális diszpláziás léziók, valamint a genitális szemölcsök kezelésére. Ugyancsak nem alkalmas az egyéb, már fennálló, humán papillómavírus által okozott léziók progressziójának megelőzésére.

A Silgard nem nyújt védelmet a vakcina HPV-típusok okozta léziók ellen az adott HPV-típussal az oltás időpontjában már megfertőzött nőkben (lásd 5.1 pont).

A Silgard felnőtt nőkben történő alkalmazása során figyelembe kell venni az egyes földrajzi

térségekben elterjedt HPV-típusok variabilitását. Egy (24-45 éves) felnőtt nőknél végzett klinikai vizsgálatban, melynek teljes elemzésébe a vizsgálat kezdetén megállapított HPV-státuszról függetlenül vonták be a nőket, a 2,2 éves követési időszak alatt nem észlelték a vakcina statisztikailag szignifikáns hatásosságát (lásd 5.1 pont). A 27-45 éves nők oltásával kapcsolatos döntés során figyelembe kell venni egy előzetes HPV-érintettség kockázatát, valamint az oltás által nyújtott potenciális előnyt.

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrák-szűrést. Mivel egy vakcina hatásossága sem 100%-os, és a Silgard nem nyújt védelmet mindazon HPV-típusok ellen, melyeket a vakcina nem tartalmaz, illetve a már fennálló HPV-fertőzések ellen, a rendszeres méhnyakrák-szűrés továbbra is rendkívül fontos és a helyi követelmények szerint kell történnie.

Nem áll rendelkezésre adat a Silgard alkalmazásáról károsodott immunitású betegek esetén. Erős immunszuppresszív kezelés, genetikai hiba, humán immundeficiencia vírus (HIV)-fertőzés, vagy egyéb okból kifolyólag károsodott immunitású betegeknél előfordulhat, hogy nem reagálnak a vakcinára.

Thrombocytopeniában vagy egyéb véralvadási rendellenességben szenvedő személyeknek körültekintéssel adandó a vakcina, mert az intramuscularis beadást követően vérzés léphet fel náluk. A védelem időtartama jelenleg ismeretlen. A 3 adagból álló oltási sorozat beadását követő 4,5 éven át figyelték meg a védettség hatásosságának fennmaradását. A hosszabb távú követéses vizsgálatok folyamatban vannak (lásd 5.1 pont).

Nincsenek biztonságossági, immunogenitási vagy hatásossági adatok, melyek alátámasztanák, hogy a Silgard helyettesíthető más HPV-vakcinákkal.

## 4.5. Gyógyszerkölsönhatások és az interakciók egyéb formái

Minden klinikai vizsgálatból kizárták azokat a résztvevőket, akik az első adag vakcinát megelőző 6 hónap során immunglobulint vagy vérkészítményt kaptak.

*Egyéb vakcinákkal való együttes alkalmazás*

A Silgard hepatitis B (rekombináns) vakcinával történő egyidejű, de - injektált vakcinákról lévén szó - különböző beadási helyeken történő alkalmazása a HPV-típusokra adott immunválaszt nem befolyásolta. A szeroprotekciós arányok ( $\geq 10$  mNE/ml anti-HB szeroprotektív szintet elérő beoltottak száma) nem változtak (96,5% egyidejű oltás, míg 97,5% csak hepatitis B oltás esetén). Az anti-HB antitest geometriai átlagtitere együttes alkalmazáskor lecsökkent, de e megfigyelés klinikai jelentősége még nem ismeretes.

A Silgard együtt adható olyan kombinált emlékeztető oltással, amely diphtériát (d) és tetanust (t) tartalmaz pertussisszal (acelluláris, komponens) (ap), és/vagy poliomyelitisszel (inaktivált) (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinák) együtt vagy anélkül, hogy az bármely vakcina bármely komponensére adott immunválaszra szignifikáns hatást gyakorolna. Mindazonáltal a vakcinákat együtt kapó csoportban rendszeresen alacsonyabb anti-HPV GMT szintet figyeltek meg. E megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert. Az eredmények egy klinikai vizsgálatból származnak, amelyben egy kombinált dTap-IPV vakcinát adtak együtt a Silgard első adagjával (lásd 4.8 pont). A Silgard a fent említett vakcináktól eltérő vakcinával történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

*Hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazás*

A klinikai vizsgálatokban Silgard-dal beoltott 16-26 éves nők 57,5%-a, és a 24-45 éves nők 31,2%-a szedett hormonális fogamzásgátlót az oltási időszak során. Úgy tűnik, a hormonális fogamzásgátlók nem befolyásolták a Silgard-ra adott immunválaszt.

## 4.6. Terhesség és szoptatás

Nem végeztek a vakcinával specifikus vizsgálatokat terhes nőknél. A klinikai fejlesztési program

során 3620 nő (1796 oltott és 1824 placebót kapó) jelentett legalább egy terhességet. A rendellenességek típusai és a mellékhatással kísért terhességek aránya terén sem volt szignifikáns különbség a Silgard-ot és a placebót kapó személyek csoportja között.

Az állatkísérletek nem igazolták az oltás terhességre, embrionális/foetalis fejlődésre, szülésre, illetve a postnatalis fejlődésre gyakorolt, közvetlen vagy közvetett káros hatását (lásd 5.3 pont).

A terhesség ideje alatt beadott Silgard esetében semmilyen ártalmassági jelzés nem mutatkozott.

Azonban ezek az adatok nem elegendők ahhoz, hogy a Silgard alkalmazása terhességben is javasolt legyen. Az oltást tehát a terhesség végéig el kell halasztani.

Klinikai vizsgálatok vakcinációs szakasza során, szoptató anyáknak Silgard vagy placebo adása mellett az édesanyáknál és a szoptatott csecsemőknél jelentkező mellékhatások aránya hasonló volt a vakcinát és a placebót kapó csoportban. Továbbá, a vakcina immunogenitása hasonlóan bizonyult a szoptató anyáknál és azoknál a nőknél, akik a vakcina beadásakor nem szoptattak. A Silgard ennélfogva beadható szoptató nőknek.

## 4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

## 4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Hat klinikai vizsgálatban (5 placebo-kontrollos) a vizsgálati személyek a vizsgálatba való bevonásuk napján, és mintegy 2 és 6 hónappal azután Silgard-ot, vagy placebót kaptak. Kevés vizsgálati személy (0,2%) hagyta abba a vizsgálatot mellékhatások miatt. A biztonságosságot a teljes vizsgálati populációban (5 vizsgálat) vagy a vizsgálati populáció előzetesen kiválasztott alcsoportjában (egy vizsgálat) vakcinációs mellékhatás-jelentő lapok segítségével értékelték a Silgard, illetve a placebo minden egyes dózisának beadását követő 14 nap során. Azok közül, akiket vakcinációs mellékhatás-jelentő lapok segítségével monitoroztak, 8068 személy (6996, a bevonáskor 9-45 éves leány vagy nő és 1072, a bevonáskor 9-15 éves fiú) kapott Silgard-ot, 5966 pedig placebót.

A következő, vakcina alkalmazásával összefüggő mellékhatások, melyeket a Silgard-dal oltottaknál legalább 1,0%-os gyakorisággal figyeltek meg, és többször fordultak elő, mint a placebóval oltottak esetében. Az alábbi konvenció szerint került a gyakoriságuk meghatározásra:

(Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); Gyakori ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Nem gyakori ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Ritka ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), beleértve az elszigetelt eseteket is)

*A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:*

Gyakori: végtagfájdalom.

*Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:*

Nagyon gyakori: pyrexia.

Nagyon gyakori: Az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, duzzanat.

Gyakori: Az injekció beadásának helyén: véraláfutás, pruritus.

A klinikai vizsgálatok során további, a vizsgálóorvos megítélése szerint vakcinával vagy placebóval összefüggő mellékhatásokat figyeltek meg 1%-nál alacsonyabb előfordulási aránnyal:

*Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:*

Nagyon ritka: bronchospasmus.

*A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei:*

Ritka: urticaria.

Kilenc esetben (0,07%) jelentettek urticariát a Silgard-csoportban és 16 eset (0,14%) került

jelentésre az adjuvánst tartalmazó placebo-csoportban.

A klinikai vizsgálatok során a biztonságossági populációba tartozó vizsgálati személyek a legfeljebb 4 évig tartó utánkövetési időszak alatt minden, az egészségi állapotukat érintő eseményről beszámoltak. A Silgard-dal oltott 13 686 és a 11 588 placeboval oltott személy közül 35 esetben jelentettek nem specifikus arthritist/arthropathiát, 22-t a Silgard-csoportban és 13-at a placebo-csoportban.

Egy 843, egészséges, 11-17 éves serdülő fiú és lány bevonásával végzett klinikai vizsgálat, amely során a Silgard első dózisát együtt adták be egy kombinált diphtheria, tetanus, pertussis (acelluláris, komponens) és poliomyelitis (inaktivált) emlékeztető vakcinával, azt mutatta, hogy az együttes alkalmazást követően többször jelentettek az injekció beadásának helyén fellépő duzzanatot, illetve fejfájást. A megfigyelt különbség < 10% volt, és a legtöbb beoltott személy esetében a jelentések szerint a mellékhatások intenzitása az enyhétől a közepes fokúig terjedt.

*A forgalomba hozatalt követő tapasztalat*

*A forgalomba hozatalt követően Silgard-dal összefüggésben jelentett mellékhatásokat spontán jelentésekben tették közzé, így ezek fent nem kerültek feltüntetésre.*

Mivel ezen eseményeket ismeretlen nagyságú betegcsoportban, önkéntesen jelentették, gyakoriságukat megbízhatóan nem lehet megbecsülni, illetve az összes eseményre vonatkozóan a vakcinációval való ok-okozati összefüggést nem lehet megállapítani.

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:* idiopathiás thrombocytopeniás purpura, lymphadenopathia

*Immunrendszeri betegségek és tünetek:* túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat.

*Idegrendszeri betegségek és tünetek:* Guillain-Barré szindróma, szédülés, fejfájás, eszméletvesztés, némely esetben tónusos-klónusos mozgással kísérve.

*Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:* hányinger, hányás.

*A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei:* arthralgia, myalgia.

*Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:* asthenia, hidegrázás, fáradtság, rossz közérzet

## 4.9. Túladagolás

Beszámoltak olyan esetekről, amikor a Silgard ajánlott dózisainál magasabb dózisok kerültek alkalmazásra. Általánosságban, a túladagolás esetén jelentett mellékhatásprofil hasonló volt a Silgard javasolt egyszeri adagjainál tapasztaltnak.

## 5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

*Hatásmechanizmus*

A Silgard adjuvánssal adszorbeált, nem fertőző, rekombináns, kvadrivalens vakcina, amely a 6-os, 11-es, 16-os és 18-as HPV típusok L1-es fő kapszidfehérjéjének nagy tisztaságú vírusszerű részecskéiből (VLP-k) készül. A VLP-k nem tartalmaznak vírus DNS-t, így nem képesek a sejteket megfertőzni, reprodukálódni, illetve betegséget okozni. A HPV csak embereket fertőz meg, de az analóg papillómavírussal végzett állatkísérletek arra utalnak, hogy az L1 VLP vakcinák hatékonysága a humoralis immunválaszok kialakulásának hatására jön létre.

A becslések szerint a HPV 16 és HPV 18 felelős a méhnyakrák esetek körülbelül 70%-áért, az in situ adenocarcinoma (AIS) esetek 80%-áért, a nagyfokú cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN 2/3) esetek 45-70%-áért, a kismélységi cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN 1) esetek 25%-áért, valamint a HPV-vel összefüggő nagyfokú vulvaris (VIN 2/3) és vaginális (VaIN 2/3) intraepithelialis neoplasia esetek hozzávetőleg 70%-áért. A 6-os és 11-es HPV felelős a genitális szemölcs megbetegedések körülbelül 90%-áért és a kismélységi cervicalis intraepithelialis neoplasia esetek (CIN

1) 10%-áért. A CIN 3 és az AIS elfogadottan az invazív méhnyakrák közvetlen prekursorai. A 4.1 pontban említett "prealignus genitalis lesio" kifejezés a nagyfokú cervicalis intraepithelialis neoplasia-t (CIN 2/3), nagyfokú vulvalis intraepithelialis neoplasia-t (VIN 2/3) és nagyfokú vaginalis intraepithelialis neoplasia-t (VaIN 2/3) foglalja magában.

*Klinikai vizsgálatok*

### **Hatásosság 16-26 éves nőknél**

A Silgard hatásosságát 16-26 éves nőknél 4, placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált II. és III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, 20 541 nő részvételével, akiket előzetes humán papillómavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba és oltottak be.

Az elsődleges hatásossági végpontok a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as okozta vulváris és vaginális léziók (genitális szemölcsök, VIN, VaIN) és bármely fokú CIN és cervix carcinoma (013 sz. protokoll, Future I), a HPV 16-os vagy 18-as okozta CIN 2/3 és AIS és cervix carcinoma (015 sz. protokoll, FUTURE II), a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai okozta perzisztens fertőzés és megbetegedés (007 sz. protokoll) valamint a HPV 16-os típusa okozta perzisztens fertőzés (005 sz. protokoll) voltak.

A hatásossági eredmények a vizsgálati protokollok összesített analiziséből származnak. A HPV 16/18 okozta CIN 2/3 vagy AIS elleni hatásosságát a 005 (csak a 16-os típusal összefüggő végpontok), a 007, a 013 és a 015 sz. protokollok adatai támasztják alá. A hatásosság a többi végpontra vonatkozóan a 007, 013 és 015 sz. protokollokon alapul. E vizsgálatoknál a követés időtartamának középértéke a 005-ös protokoll esetén 4 év, míg a 007-es, 013-as és 015-os protokollok esetén 3 év volt. Az összevont 005, 007, 013 és 015 protokollok esetén a követés időtartamának középértéke 3,6 év volt. Az egyes vizsgálatok eredményei alátámasztják az összesített analizis eredményeit. A Silgard a vakcina mind a négy HPV-típusa által okozott HPV-megbetegedés ellen hatásos volt. A vizsgálat végén a két III. fázisú vizsgálatba (013-as és 015-ös protokollok) bevont személyeket legfeljebb 4 évig (3,7 év középérték) követték.

A klinikai vizsgálatok során a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN) 2/3-as fokozatát (középfokútól magas fokúig terjedő dysplasia) és az in situ adenocarcinómát (AIS) használták a cervicalis carcinoma klinikai helyettesítő végpontjaként.

### **Hatásosság az adott vakcina HPV-típus(ok)nak ki nem tett nők esetében**

A vakcina HPV-típusok (HPV 6, 11, 16 vagy 18) hatékonyságának elsődleges elemzéseit a per protokoll hatékonyság (PPE) populációban végezték el (vagyis mind a 3 oltás beadása megtörtént a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nincs jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és a beteg nincs kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követő 1 hónapig (7. hónap) bezárólag). A hatásosság mérését a 7. hónapban történt vizitét követően kezdték el. A résztvevők 73%-a nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegatív volt) a vizsgálatba való bevonásukkor.

A per protokoll populáció adott végpontjainak a vizsgálatba történő belépést követő 2 év után, illetve a vizsgálat végén (követés középértéke=3,6 év) kielemezett hatásossági eredményeit az 1. táblázatban tüntettük fel.

Egy kiegészítő elemzés során értékelték a Silgard-nak a HPV 16/18 okozta CIN 3 és AIS elleni hatásosságát.

1. táblázat: A Silgard nagyfokú cervicális lesiók elleni hatásosságának elemzése a PPE populációban			
	Silgard	Placebo	% -ban mért hatásosság 2 év után (95% CI)
	Esetek száma *	Esetek száma *	
	Személyek száma	Személyek száma	
HPV 16/18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS	0	53	100,0 (92,9; 100,0)
	8487	8460	
HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3	0	29	100 (86,5; 100,0)
	8487	8460	
HPV 16/18-cal összefüggő AIS	0	6	100 (14,8; 100,0)
	8487	8460	

	Silgard	Placebo	% -ban mért hatásosság*** a vizsgálat végén (95% CI)
	Esetek száma *	Esetek száma *	
	Személyek száma	Személyek száma	
HPV 16/18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS	2**	112	98,2 (93,5; 99,8)
	8493	8464	
HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3	2**	64	98,9 (88,4; 99,8)
	8493	8464	
HPV 16/18-cal összefüggő AIS	0	7	100 (30,6; 100,0)
	8493	8464	

\*7 hónap után legalább egy ellenőrzésen részt vett személyek száma  
\*\*Virologiai bizonyíték alapján krónikus HPV 52-fertőzésben szenvedő beteg esetén az első CIN 3 eset valószínűleg ok-okozati összefüggésben áll a HPV 52-vel. 11 minta közül csak 1-ben találtak HPV 16-ot (a 32,5 hónapban), mely a LEEP (loop elektro-excisziós beavatkozás) során kimetszett szövetben nem volt kimutatható. Egy HPV 51-gyel fertőzött betegben az első napon (9 minta közül 2-ben) megfigyelt második CIN 3 esetén az 51. hónapban elvégzett biopszia során (9 minta közül 1-ben) kimutatták a HPV 16-ot és az 52. hónapban a LEEP során kimetszett 9 szövetminta közül 3-ban kimutatták a HPV 56-ot.  
\*\*\* A betegeket legfeljebb 4 évig követték (3,6 év középpérték)  
Megjegyzés: A becült értékeket és a konfidencia-intervallumokat a beoltott személyek követési idejéhez igazították.

### A vizsgálat végén és az összevont protokollok alapján

a Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta CIN 1-gyel szemben 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4) volt, a Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta CIN (1, 2, 3-mal) vagy AIS-sel szemben 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2) volt, a Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta VIN 2/3-mal és VaIN 2/3-mal szemben egyenként 100% (95% CI: 67,2, 100) és 100% (95% CI: 55,4, 100) volt, a Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta genitális szemölcsökkel szemben 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9) volt.

A perzisztens fertőzés 6-hónapos definíciója alapján (pozitív minta 2 vagy ennél több, egymást követő vizit során, melyek 6 hónappal ( $\pm 1$  hónap) vagy ennél hosszabb időeltéréssel követték egymást) a 012 sz. protokollban a Silgard HPV 16 elleni hatásossága 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) és a HPV 18 elleni hatásossága 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) volt, legfeljebb 4 év (átlagosan 3,6 év) követés után. A perzisztens fertőzés 12-hónapos definíciója alapján a HPV 16 elleni hatásosság 100,0% (95% CI: 93,9, 100,0) és a HPV 18 elleni hatásosság 100,0% (95% CI: 79,9, 100,0) volt.

### Hatásosság az 1. napon már bizonyítottan fennálló HPV 6, 11, 16 vagy 18-fertőzésben illetve megbetegedésben szenvedő nők esetén

Azon vakcina HPV-típusok által okozott betegségek esetén, melyekre a vizsgált nők az 1. napon PCR pozitívnak bizonyultak, a védőhatás nem bizonyított. A vakcinációt megelőzően a vakcina egy vagy több HPV-típusával fertőzött nők azonban védettséget élveztek a vakcina többi HPV-típusa okozta betegség kialakulásával szemben.

### Hatásosság korábbi HPV 6, 11, 16 vagy 18 fertőzés vagy megbetegedés fennállása illetve hiánya

## esetén

A kezelési szándék szerinti (intention to treat - ITT), módosított populáció olyan nőkből állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV státuszuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak és az esetek összeszámolása az 1. dózist követő 1. hónap után kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából az általános női populációhoz hasonló. Az összesített eredményeket a 2. táblázatban tüntettük fel.

2. táblázat: A Silgard hatásossága nagyfokú cervicális leziók esetén a módosított ITT populációban, melybe a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV státuszától függetlenül vonták be a női résztvevőket			
	Silgard	Placebo	% -ban mért hatásosság 2 év után** (95% CI)
	Esetek száma	Esetek száma	
	Személyek száma*	Személyek száma*	
HPV 16-tal vagy HPV 18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS	122	201	39,0 (23,3; 51,7)
HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3	83	127	34,3 (12,7; 50,8)
HPV 16/18-cal összefüggő AIS	5	11	54,3 (<0; 87,8)
	9831	9896	

	Silgard	Placebo	% -ban mért hatásosság a vizsgálat végén** (95% CI)
	Esetek száma	Esetek száma	
	Személyek száma*	Személyek száma*	
HPV 16-tal vagy HPV 18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS	146	303	51,8 (41,1; 60,7)
HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3	103	191	46,0 (31,0; 57,9)
HPV 16/18-cal összefüggő AIS	6	15	60,0 (<0; 87,3)
	9836	9904	

\*Az 1. napot követő 30 nap után legalább egy ellenőrzésen részt vett személyek száma \*\*A százalékban mért hatásosság megállapítása a kombinált protokollok alapján történt. A HPV 16/18 okozta CIN 2/3 vagy AIS elleni hatásosság megállapítása a 005 (csak a 16-os típusal összefüggő végpontok), 007, 013 és 015 sz. protokollok alapján történt. A betegeket legfeljebb 4 évig követték (3,6 év középpérték)  
Megjegyzés: a becült értékeket és a konfidencia-intervallumokat a beoltott személyek követési idejéhez igazították.

A hatásosság a HPV 6, 11, 16, 18 okozta VIN 2/3-mal szemben 73,3% (95% CI: 40,3,89,4), a HPV 6, 11, 16, 18 okozta VaIN 2/3-mal szemben 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4) és a HPV 6, 11, 16, 18 okozta genitális szemölcsökkel szemben 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3) volt a vizsgálat végén a kombinált protokollok alapján.

Mindent egybevetve, a vizsgálat első napján az összesített vizsgálati populáció 12%-ának volt rendellenes, CIN-re utaló Papanicolaou tesztje. Azok között a nők között, akiknek Papanicolaou tesztje a vizsgálat első napján rendellenes volt és az adott vakcina HPV típusokkal szemben naivak voltak, a vakcina magas hatásosságot mutatott. Az első napon rendellenes Papanicolaou teszttel rendelkező azon nők körében, akik már megfertőződtek az adott vakcina HPV típusokkal, a vakcina hatásossága nem volt megfigyelhető.

## A cervicális HPV-megbetegedések összes megnyilvánulási formája elleni védelem 16-26 éves nők esetében

A Silgard a cervicális HPV-megbetegedések (azaz bármely HPV-típus által okozott megbetegedés) összesített kockázata elleni hatását két, III. fázisú hatásossági vizsgálatba (013 és 015 sz.



protokollok) bevont 17 599 vizsgálati személy részvételével, az első adagot követő 30 nap után értékelték. A 14, gyakori HPV-típussal korábban nem fertőzött és az 1. napon negatív Papanicolaou teszteredményt elért nőknél a Silgard beadása a vizsgálat végén a vakcina- vagy a vakcinában nem megtalálható HPV-típusok okozta CIN 2/3 vagy AIS előfordulási arányát 42,7%-kal (95% CI: 23,7, 57,3) és a genitális szemölcsök előfordulási arányát 82,8%-kal (95% CI: 74,3, 88,8) csökkentette. A módosított ITT-populációban a vakcináció a (bármely HPV-típus okozta) CIN 2/3 vagy AIS illetve genitális szemölcsök összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása sokkal kisebb volt és sorrendben 18,4%-os (95% CI: 7,0%, 28,4%) és 62,5%-os (95% CI: 54,0, 69,5) csökkenést mutatott, mivel a Silgard a vakcináció időpontjában már fennálló fertőzések vagy megbetegedések lefolyását nem befolyásolja.

#### A cervixen elvégzett definitív terápiás beavatkozásokra gyakorolt hatás

A Silgard-nak a cervixen elvégzett definitív cervicalis terápiás beavatkozások arányára gyakorolt hatását az előidéző HPV-típusoktól függetlenül a 007, 013 és 015 sz. protokollokba bevont 18 150 vizsgálati személyben értékelték. A HPV-naiv populációban (a 14 gyakori HPV-típussal szemben naiv és az 1. napon negatív Papanicolaou teszt értékkel bíró személyek körében) a Silgard a cervixen elvégzett definitív terápiás beavatkozáson (loop elektro-excisio beavatkozás vagy hidegkések conisatio) átesett nők arányát 41,9%-kal (95% CI: 27,7, 53,5) csökkentette a vizsgálat végén. Az ITT populációban az ennek megfelelő csökkenés 23,9%-os (95% CI: 15,2, 31,7) volt. A keresztvédelem hatásossága A Silgard hatásosságát a vakcina által nem tartalmazott és felépítése alapján a HPV 16-tal vagy HPV 18-cal rokon 10 HPV típus (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) által okozott (bármely fokú) CIN és CIN 2/3 vagy AIS ellen az összesített III. fázisú hatásossági adatbázis (N = 17 599) alapján, középértéken számolva 3,7 év követés után (a vizsgálat végén) értékelték. Meghatározták a vakcina által nem tartalmazott HPV-típusok előre megadott kombinációi által okozott megbetegedés-végpontok elleni hatásosságot. A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték.

Az elsődleges analízist olyan típus-specifikus populációkban végezték el, melyek követelményei alapján a női résztvevőknek az elemzett típus szempontjából negatívnak kellett lenniük, de az egyéb HPV-típusokat illetően lehetett pozitív eredményük (a teljes populáció 96%-a). A 3 év után elvégzett elsődleges időpont-analízis nem minden előre meghatározott végpont vonatkozásában ért el statisztikai szignifikanciát. Az ebben a populációban középértéken számolva 3,7 év követés után a CIN 2/3 vagy AIS összesített incidenciájára vonatkozó végső, vizsgálat végén kapott eredményeket a 3. táblázat tünteti fel. Az összetett végpontokat illetően statisztikailag szignifikáns betegség elleni hatásosság mutatkozott a HPV 16-tal filogenetikailag rokon HPV-típusok (főként a HPV 31) vonatkozásában, míg a HPV 18-cal filogenetikailag rokon HPV-típusok (ide értve a HPV 45-öt) vonatkozásában statisztikailag szignifikáns hatásosságot nem figyeltek meg. A 10 egyedi HPV-típust illetően statisztikai szignifikancia csak a HPV 31 esetében mutatkozott.

3. táblázat: A típus-specifikus HPV-vel korábban nem fertőződött vizsgálati személyek CIN 2/3 vagy AIS-eredményei* (eredmények a vizsgálat végén)				
1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy				
Összetett végpont	Silgard	Placebo	% -os hatásosság	95% CI
	esetek	esetek		
(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
A vakcina által nem tartalmazott 10 HPV-típus	162	211	23,0%	5,1; 37,7
A HPV 16-tal rokon típusok (A9 fajták)	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†
A HPV 18-cal rokon típusok (A7 fajták)	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 fajták (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
A6 fajták (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5†
† A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték.				
‡ A hatásosság alapja a HPV 31 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.				
§ A hatásosság alapja a HPV 31, 33, 52 és 58 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.				
Ide értve a laboratóriumi vizsgálattal azonosított, vakcina által nem tartalmazott HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 és 59 típusokat.				

### **Hatásosság 24-45 éves nőknél**

A Silgard hatásosságát 24-45 éves nőknél egy placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban (Protokoll 019, FUTURE III) vizsgálták, összesen 3817 nő részvételével, akiket előzetes humán papillomavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba, és oltottak be.

Az elsődleges hatásossági végpontok a HPV 6-os, 11-es, 16-os vagy 18-as okozta, valamint a HPV 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés (6 hónapos definíció), genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulásából tevődtek össze. A követés időtartamának középértéke e vizsgálat esetén 2,2 év volt.

### **Hatásosság az adott vakcina HPV-típus(ok)nak ki nem tett nők esetében**

A hatásosság elsődleges elemzéseit a per protokoll hatásosság (PPE) populációban végezték el (vagyis mind a 3 oltás beadása megtörtént a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nincs jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és a beteg nincs kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követő 1 hónapig (7. hónap) bezárólag). A hatásosság mérését a

7. hónapban történt kontrollt követően kezdték el. A vizsgálatba való bevonásokkur a résztvevők 67%-a nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegatív volt).

A Silgardnak a HPV 6-os, 11-es, 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása elleni hatásossága 90,5% volt (95% CI: 73,7, 97,5).

A Silgardnak a HPV 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása elleni hatásossága 83,1% volt (95% CI: 50,6, 95,8).

Hatásosság korábbi HPV 6, 11, 16 vagy 18 fertőzés vagy megbetegedés fennállása illetve hiánya esetén

A kezelési szándék szerinti (intention to treat - ITT), módosított populáció olyan nőkből állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV-státuszuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak és az esetek összeszámolása az 1. dózist követő 1. hónap után kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából a női átlagpopulációhoz hasonló.

A Silgardnak a HPV 6-os, 11-es, 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása elleni hatásossága 30,9% volt (95% CI: 11,1, 46,5).

A Silgard nem mutatott statisztikailag szignifikáns hatásosságot a HPV 16-os vagy 18-as okozta perzisztens fertőzés, genitális szemölcsök, vulváris és vaginális léziók, bármely fokú CIN, AIS és cervix carcinoma összesített előfordulása ellen (becsült hatásosság 22,6% (95% CI: -2,9, 41,9)).

*Immunogenitás*

Az immunválasz mérésére irányuló vizsgálatok

A HPV vakcinák esetében a védőhatással összefüggő minimális antitest-szintet még nem határoztak meg.

A Silgard immunogenitását 8915, 18-26 éves nőben (Silgard n = 4666; placebo n = 4249), valamint 3400, 9-17 éves serdülő lányban (Silgard n = 1471; placebo n = 583), serdülő fiúban (Silgard n = 1471; placebo n = 275) és 3817, 24-45 éves nőben (Silgard n = 1910; placebo n = 1907) értékelték. Egy típus-specifikus immunoassay, a típus-specifikus standardokhoz kalibrált kompetitív Luminex-alapú immunoassay (cLIA) segítségével értékelték a vakcina egyes HPV-típusainak immunogenitását. Ezek a vizsgálatok az egyes HPV-típusok egyedi neutralizáló epitópja elleni antitesteket mérték.

A Silgard-ra adott immunválaszok egy hónappal a 3. dózis beadását követően

A 16-26 éves nőknél végzett klinikai vizsgálatok során a Silgard-dal oltott személyek 99,8%-a vált anti-HPV-6, 99,8% anti-HPV-11, 99,8%-a anti-HPV-16 és 99,5%-a anti-HPV-18 szeropozitívvá 1. hónappal a 3. dózis beadását követően. A 24-45 éves nőknél végzett klinikai vizsgálatok során a Silgard-dal oltott személyek 98,4%-a vált anti-HPV-6, 98,1% anti-HPV-11, 98,8%-a anti-HPV-16 és 97,4%-a anti-HPV-18 szeropozitívvá 1. hónappal a 3. dózis beadását követően. A Silgard magas anti-HPV geometriai átlagtitert (GMT) eredményezett 1 hónappal a 3. dózis beadása után az összes vizsgált korcsoportban.

A várakozásoknak megfelelően, a 24-45 éves nőknél megfigyelt antitest-titer (Protokoll 019) alacsonyabb volt a 16-26 éves nőknél megfigyeltnél.

A placebo-csoportba tartozó azon személyek körében, akik már áttestek a HPV-fertőzésen (szeropozitív és PCR negatív személyek), az anti-HPV-szint lényegesen alacsonyabb volt, mint a vakcina hatására kialakuló szint. A beoltott személyekben kialakult anti-HPV-szint (GMT) ezenkívül a III. fázisú vizsgálat hosszú távú utánkövetési ideje alatt a szerostátusz határértéken vagy fölötte maradt (lásd lent, *A Silgard-ra adott immunválasz perzisztenciája klinikai vizsgálatokban* alatt).

A Silgard hatásosságának extrapolációja fiatal felnőtt nők és fiatal serdülők között

Egy klinikai vizsgálat (016 sz. protokoll) összehasonlította a Silgard 10-15 éves fiúkban és lányokban mutatott immunogenitását a 16-23 éves serdülőkben és fiatal felnőtt nőkben mutatottakkal. A vakcina csoport 99,1-100%-a vált szeropozitívvá minden vakcina szerotípusra a 3. adag után 1 hónappal.

A 4. táblázat a 9-15 éves fiúkban és lányokban a 3. adag beadását követő 1 hónapon belül kialakult anti-HPV 6, 11, 16 és 18 GMT-eket hasonlítja össze a 16-26 éves fiatal nőkben kialakultakkal.

3. táblázat: A típus-specifikus HPV-vel korábban nem fertőződött vizsgálati személyek CIN 2/3 vagy AIS-eredményei* (eredmények a vizsgálat végén)				
1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy				
Osszetett végpont	Silgard	Placebo	% -os hatásosság	95% CI
	esetek	esetek		
(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
A vakcina által nem tartalmazott 10 HPV-típus	162	211	23,0%	5,1; 37,7
A HPV 16-tal rokon típusok (A9 fajták)	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†
A HPV 18-cal rokon típusok (A7 fajták)	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 fajták (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
A6 fajták (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5†
† A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték. ‡ A hatásosság alapja a HPV 31 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt. § A hatásosság alapja a HPV 31, 33, 52 és 58 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.    Ide értve a laboratóriumi vizsgálattal azonosított, vakcina által nem tartalmazott HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 és 59 típusokat.				

A 9-15 éves lányokban és fiúkban a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV válaszok nem maradtak alul a 16-26 éves fiatal felnőtt nőkben megfigyeltekhez képest, melyek hatékonyságát a III. fázisú vizsgálatok során állapították meg.

Az immunogenitás összefüggésben állt az életkorral és a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a 12 évesnél fiatalabbak között, mint az ennél idősebbek körében.

Az immunogenitás alapján extrapolálva a Silgard hatásossága 9-15 éves lányokban bizonyított.

A 9-15 éves fiúkban a Silgard immunogenitása és biztonságossága megállapításra került. Férfiak esetében protektív hatásossági vizsgálatokat nem folytattak.

#### A Silgard-ra adott immunválasz perzisztenciája klinikai vizsgálatokban

A 16-26 éves nők között az immunogenitás leghosszabb követési időtartama a 007 sz. protokollban volt, ahol az anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 és anti-HPV 18 GMT csúcserkéket a 7. hónapban figyelték meg. A GMT-k 24 hónapon át csökkentek, majd ezt követően állandó szinten maradtak legalább a 60. hónapig. A 3 adagból álló oltási sorozatot követő immunitás pontos időtartama még nem került megállapításra.

A 16-26 éves nőknél végzett III. fázisú vizsgálatokban a vizsgálat végén a per protokoll módszerrel értékelt immunogenitási vizsgálatokban szereplő populációba tartozó, Silgard-dal beoltott személyek 90%-a volt anti-HPV-6, 95%-a volt anti-HPV-11, 98%-a volt anti-HPV-16 és 60%-a volt anti-HPV-18 szeropozitív a cLIA alapján. A fiatal nők hosszabb távú követése során a klinikai betegséggel szemben még a cLIA alapján a vizsgálat végén anti-HPV-6, anti-HPV-11, anti-HPV-16

és anti-HPV-18 szeronegatív személyek is védettek voltak.

A 24-45 éves nőknél végzett III. fázisú vizsgálatban a 2,2 éves medián követési időtartam után a per protokoll módszerrel értékelt immunogenitási vizsgálatokban szereplő populációba tartozó, Silgarddal beoltott személyek 89,2%-a volt anti-HPV-6, 92,4%-a volt anti-HPV-11, 96,5%-a volt anti-HPV-16 és 54,7%-a volt anti-HPV-18 szeropozitív a cLIA alapján.

#### Anamnesztikus válaszok (immunmemória) kialakulásának bizonyítása

A vakcinációt megelőzően az adott humán papillómavírus típus(ok)ra szeropozitív nőkben az anamnesztikus válasza utaló bizonyítékot észleltek. Ezen kívül a beoltott nők azon alcsoportja, akik a vakcináció megkezdését követő 5 éven belül Silgard emlékeztető oltást kaptak, gyors és erős anamnesztikus választ mutatott, amely meghaladta a 3. dózis után 1 hónappal mért anti-HPV geometrikus átlagtitert.

## 5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetikai tulajdonságok értékelése vakcinák esetében nem szükséges.

## 5.3. A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és ismételt dózis-toxicitási, valamint a lokális tolerancia vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a készítmény különleges veszélyt jelentene az emberre.

A Silgard hatására specifikus ellenanyagválasz alakult ki a HPV 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusokkal szemben vemhes patkányokban egy vagy több intramuscularis injekciót követően. Mind a négy HPV-típus esetében az ellenanyagok átkerültek az utódokba a vemhesség és valószínűleg a szoptatás ideje alatt. A készítménynek nem voltak a kezeléssel összefüggő hatásai a fejlődésre, a viselkedésre, a reprodukciós képességre vagy az utódok termékenységére.

## 6. Gyógyszerészeti jellemzők

### 6.1. Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid

L-hisztidin

Poliszorbát 80

Nátrium-tetraborát

Injekcióhoz való víz.

Az adjuvánsra vonatkozó részt lásd a 2. pontban.

**6.2. Inkompatibilitások** Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a készítmény nem keverhető más gyógyszerkészítményekkel.

**6.3. Felhasználhatósági időtartam** 3 év.

**6.4. Különleges tárolási előírások** Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható. Az előretöltött fecskendő a külső csomagolásban, fénytől védve tartandó.

**6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése** 0,5 ml-es szuszpenzió előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), tolóruddal ellátott dugóval (szilikonos FluroTec bevonatú brómbutil elasztomer vagy bevonat nélküli klórbutil elasztomer) és zárósapkával (brómbutil), tűvédő (biztonsági) szerkezettel, injekciós tű nélkül, illetve egy vagy két tűvel, 1 db-os, 10 db-os vagy 20 db-os csomagolásban.

0,5 ml-es szuszpenzió előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), tolóruddal ellátott dugóval (szilikonos FluroTec bevonatú brómbutil elasztomer vagy bevonat nélküli klórbutil elasztomer) és zárósapkával (brómbutil), tűvédő (biztonsági) szerkezet nélkül, injekciós tű nélkül, illetve egy vagy két tűvel, 1 db-os, 10 db-os, illetve 20 db-os csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény**

### kezelésével kapcsolatos információk

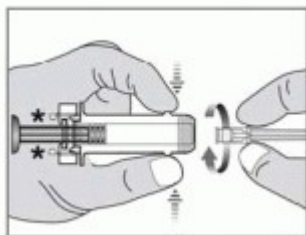
- A Silgard alkalmazásra kész, előretöltött fecskendőben kapható, ami lehetőleg a felkar deltoideus régiójában intramuscularis (im.) injekciószerűen használandó.
- Ha a csomagolás 2 különböző hosszúságú tűt tartalmaz, akkor a betege termete és testsúlya alapján válassza ki az im. beadást biztosító, arra alkalmas tűt.
- A parenterális gyógyszerkészítményeket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A terméket meg kell semmisíteni, ha részecskék vannak benne vagy elszíneződöttnek látszik. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

### **A tűvédő (biztonsági) szerkezettel ellátott előretöltött fecskendő használata**

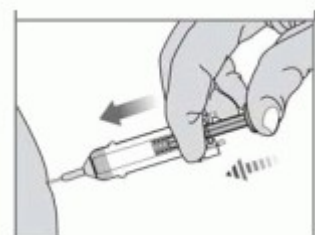
A tűvédő (biztonsági) szerkezet egy műanyag hengerből (tűvédőből) áll, ami az injekció beadása előtt a fecskendő hengerét borítja. A tűvédő az injekciós tű által okozott sérülések megelőzése érdekében az injektálást követően elfedi a tűt. Amikor az injekció beadása megtörtént, a dugattyú teljes benyomásakor a dugattyú működésbe hozza a kioldókarokat. A dugattyú felengedését követően a műanyag henger gyorsan elfedi az injekciós tűt. Ha a doboz nem tartalmaz injekciós tűt, egy maximum 25 mm hosszúságú tűt használjon annak érdekében, hogy a tűvédő az injekciós tűt teljesen el tudja fedni.

**Figyelmeztetés:** Az injekció beadását megelőzően ne érintse meg a szerkezet kioldókarjait (az első képen csillaggal \* jelöltük). Ezzel elkerülheti, hogy a tűvédő idő előtt elfedje az injekciós tűt.

Megjegyzés: Győződjön meg róla, hogy az injekció beadása előtt a levegőbuborékokat eltávolította a fecskendőből. A címkét csak a vakcina beadása után lehet eltávolítani, amikor a tűvédő elfedi a tűt.

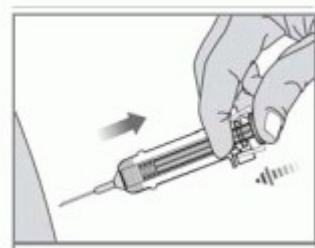


**Használat előtt alaposan rázza fel.** Távolítsa el a fecskendő végének és a tűnek a zárókupakját. Csavarja rá a fecskendőre az injekciós tűt az óramutató járásának megfelelő irányban miközben a két műanyag gombot benyomva tartja, hogy a tű biztonságosan rögzítse a fecskendőn.

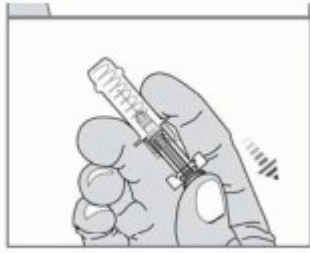


Távolítsa el a tűvédőt. Adja be a **teljes adagot**, ehhez addig nyomja lassan a dugattyút, míg az már nem nyomható tovább.

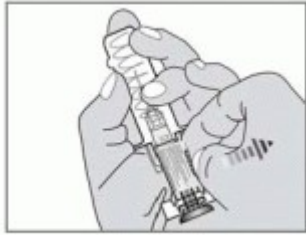
**Megjegyzés:** Ne engedje fel a dugattyút.



A dugattyút továbbra is lenyomva tartva húzza ki a tűt a betegből.



Lassan engedje fel a dugattyút. A tűvédő gyorsan el fogja fedni a tűt.  
A leválasztható címkék eltávolításához forgassa el a dugattyút amíg a színes fülecske láthatóvá válik. Forgassa tovább a dugattyút, és a színes fülecskével húzza le a címkét.



### **A tűvédő (biztonsági) szerkezettel nem rendelkező előretöltött fecskendő használata**

Használat előtt alaposan felrázandó. A tűt az óramutató járásának megfelelő irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőre, míg a tű szorosan nem illeszkedik a fecskendőre. A szabályos eljárásnak megfelelően adja be a teljes adagot.

## **Betegtájékoztató**

### **1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A SILGARD ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?**

A Silgard egy vakcina. A Silgard-oltás a humán papillómavírus (HPV) 6-os, 11-es, 16-os és 18-as típusai által okozott megbetegedések ellen nyújt védelmet.

Ezen megbetegedések közé tartozik a méhnyakrák; a női nemi szervek (méhnyak, szeméremtest és hüvely) rákmegelőző állapotai és a nemiszervek szemölcssei. A HPV 16-os és 18-as típusai felelősek a méhnyakrákos megbetegedések hozzávetőleg 70%-áért és a szeméremtest és hüvely HPV okozta rákmegelőző állapotának 70%-áért. A HPV 6-os és 11-es típusai felelősek a genitális szemölcs megbetegedések kb. 90%-áért.

A Silgard ezeknek a betegségeknek a megelőzésére szolgál. Az oltás nem a HPV okozta megbetegedések kezelésére használatos. A Silgard-nak semmilyen hatása nincs olyan nőkre, akik már az oltóanyag bármelyik HPV típusa által okozott makacs fertőzésben vagy megbetegedésben szenvednek. Azon nők számára azonban, akik már megfertőződtek az oltóanyagban foglalt egy vagy több HPV típusal, a Silgard védelmet nyújt az oltóanyagban lévő többi HPV típusal szemben.

A Silgard nem okozhatja azokat a betegségeket, amelyek ellen védelmet nyújt.

A Silgard hatására ellenanyagok képződnek a vírus egyes, meghatározott típusai ellen (típus-specifikus antitestek), és 16-26 éves felnőtt nők számára a Silgard klinikai vizsgálatokban bizonyított védelmet nyújtott a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta megbetegedések ellen. A vakcina hatására 9-15 éves gyermekekben és serdülőkben is ellenanyagok termelődnek. Nem értékelték, hogy ezek a típus-specifikus antitestek a felnőtt férfiakat is megvédik-e a megbetegedésektől.

A Silgard-ot a hivatalos ajánlások alapján kell használni.

### **2. TUDNIVALÓK A SILGARD ALKALMAZÁSA ELŐTT**

**Ne alkalmazza a Silgard-ot, ha**

a beoltandó személy

- allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy a Silgard egyéb összetevőjére (felsorolásukat lásd "Egyéb összetevők" alatt - 6. pont).

- allergiás reakciókat tapasztalt, miután megkapta a Silgard egy adagját.

- bármilyen lázas megbetegedésben szenved. A hőemelkedés vagy felső légúti fertőzés (például a megfázás) önmagában még nem indokolja az oltás elhalasztását.

#### **A Silgard fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:**

Közölje kezelőorvosával, ha a beoltandó személy:

- véralvadási rendellenességben (olyan megbetegedésben, mely a normálisnál erősebb vérzéssel jár), például hemofiliában (vérzékenység) szenved

- legyengült az immunrendszere, pl. genetikai hiba vagy HIV-fertőzés (humán immundeficiencia vírus-fertőzés) miatt

A többi vakcinához hasonlóan, a Silgard sem minden beoltott személynél nyújt 100%-os védelmet.

A Silgard a humán papillómavírus nem minden típusa ellen nyújt védelmet. Ezért a szexuális úton terjedő betegségek elleni megfelelő védekezést továbbra is folytatni kell.

A Silgard nem véd egyéb, nem a humán papillómavírus által okozott megbetegedések ellen.

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrák-szűrést. Ajánlatos követnie orvosa útmutatásait a rendszeres vizsgálatokat (kenet vétele a méhnyakból/Papanicolau-féle teszt), valamint a megelőzésre és védekezésre vonatkozó óvintézkedéseket illetően.

*Milyen egyéb fontos ismeretekkel kell rendelkeznie a Silgard-ról?*

A védelem időtartama jelenleg nem ismeretes. Hosszú távú utánkövető vizsgálatokat folytatnak annak megállapítására, hogy szükséges-e emlékeztető adag beadása.

#### **A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek:**

A Silgard-ot ugyanazon alkalommal be lehet adni egy hepatitisz B (B típusú májgyulladás elleni) vakcinával, vagy egy kombinált emlékeztető oltással együtt, amely diftériát (d), és tetanuszt (T) tartalmaz, pertusszisszal (acelluláris, komponens) (aP) és/vagy poliomielitisszel (inaktivált)(IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinák) együtt vagy anélkül, de más beadási helyet (másik testrészt, pl.: másik kart vagy lábat) választva.

Előfordulhat, hogy a Silgard nem fejt ki optimális hatást, ha

- immunrendszert gátló gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

A klinikai vizsgálatok során a Silgard által nyújtott védelem nem csökkent szájon át szedhető vagy egyéb fogamzásgátló szerekkel (pl. fogamzásgátló tablettával) együtt alkalmazva.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a beoltandó személy által szedni kívánt vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

#### **Terhesség és szoptatás:**

Közölje orvosával, ha a beoltandó személy terhes, teherbe kíván esni vagy teherbe esik az oltássorozat ideje alatt.

A Silgard beadható szoptató vagy szoptatni szándékozó nőknek.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre:**

Nem áll rendelkezésre arra utaló adat, hogy a Silgard befolyásolná a gépjárművezetéshez, illetve munkagépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A SILGARD-OT?**

A Silgard-ot orvosa adja be injekció formájában. A Silgard 9-15 éves serdülőknek, valamint 16 éves és ennél idősebb nőknek adható. A beoltandó személy a vakcina három adagját fogja megkapni.

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban

- Második injekció: lehetőleg az első injekció beadása után 2 hónappal

- Harmadik injekció: lehetőleg az első injekció beadása után 6 hónappal



Ha ettől eltérő oltási sémára lenne szükség, a második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb három hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

A beoltandó személynek az oltási sorozat mindhárom dóziszát meg kell kapnia, különben nem biztos, hogy kialakul benne a teljes védettség.

A Silgard-ot injekció formájában, a bőrön keresztül az izomba adják be (lehetőleg a felkar vagy a comb izomzatába).

A vakcinát tilos ugyanabban a fecskendőben összekeverni egyéb vakcinákkal vagy oldatokkal.

#### **Ha elmulasztotta a Silgard egy dóziszát:**

Amennyiben elmulasztott egy beütemezett oltást, orvosa dönti el, mikor fogja megkapni az elmaradt adagot. Fontos, hogy kövesse orvosa vagy a nővér utasításait a soron következő adagok beadásának időpontját illetően. Ha elfelejti, vagy nem tudja orvosát a beütemezett időpontban felkeresni, kérje ki orvosa tanácsát. Az első Silgard dózis beadását követően a 3 oltásból álló sorozat következő két dóziszát szintén a Silgard-ból, és nem egy másfajta HPV-oltóanyagból kell beadni.

Amennyiben további kérdései vannak a termék alkalmazását illetően, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK**

Mint minden vakcina és gyógyszer, így a Silgard is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Silgard alkalmazását követően az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

Nagyon gyakran (10 betegből több mint 1-nél) mellékhatások léptek fel az injekció beadásának helyén, beleértve a következőket: fájdalom, duzzanat és bevörösödés.

Megfigyeltek lázat is.

Gyakran (100 betegből több mint 1-nél) mellékhatások léptek fel az injekció beadásának helyén, beleértve a következőket: véraláfutás, viszketés, végtagfájdalom.

Ritkán (1000 betegből kevesebb mint 1-nél) csalánkiütés (urtikária) lépett fel.

Nagyon ritkán (10 000 betegből kevesebb mint 1-nél) légzési nehézség (a hörgők görcsös összehúzódása) lépett fel.

A Silgard-ot kombinált diftéria, tetanusz, pertusszisz (acelluláris, komponens) és poliomielitisz (inaktivált) emlékeztető oltással egy időben adva többször fordult elő fejfájás és duzzanat az injekció beadásának helyén.

*A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások közé az alábbiak tartoznak:*

Jelentettek ájulást, amelyet némely esetben remegés vagy merevség kísér. Noha az ájulás ritkán fordul elő, a betegeket a HPV vakcina beadása után 15 percig megfigyelés alatt kell tartani.

Jelentettek allergiás reakciókat, közöttük nehézlégzést, zihálást (hörgögörcsöt), csalánkiütést és kiütéseket. E reakciók közül néhány súlyos volt.

Más vakcinához hasonlóan az általános felhasználás során jelentett mellékhatások közé tartoznak: nyirokcsomó-duzzanatok (nyak, hónalj vagy ágyék), Guillain-Barré-szindróma (izomgyengeség, szokatlan érzések, bizsergés a karokban, lábakban vagy felsőtesten), szédülés és fejfájás, hányinger és hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalmak, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hidegrázás, általános rossz közérzet és a szokásosnál könnyebben fellépő vérzés vagy véraláfutás.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

#### **5. HOGYAN KELL A SILGARD-OT TÁROLNI?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza a vakcinát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) között tárolandó. Nem fagyasztható. A fecskendő a külső csomagolásban, fénytől védve tartandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Ezek az intézkedések a környezet védelmét szolgálják.

## **6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK**

Kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha a betegájékoztató elolvasása után további kérdései merülnek fel.

### **Mit tartalmaz a Silgard**

A készítmény hatóanyagai: az egyes humán papillómavírus típusok (6-os, 11-es, 16-os és 18-as) nagy tisztaságú, nem fertőző fehérjei.

1 adag (0,5 ml) hozzávetőleg tartalmaz:

6-os típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjeje<sup>2,3</sup> 20 mikrogramm

11-es típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjeje<sup>2,3</sup> 40 mikrogramm

16-os típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjeje<sup>2,3</sup> 40 mikrogramm

18-as típusú humán papillómavírus<sup>1</sup> L1 fehérjeje<sup>2,3</sup> 20 mikrogramm

<sup>1</sup>Humán Papillómavírus = HPV

<sup>2</sup>*Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba CANADE 3C-5 rekombináns törzse (1895 törzs) által termelt L1 fehérje, víruszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

<sup>3</sup>amorf alumínium-hidroxid-foszfát-szulfátra (225 mikrogramm Al) adszorbeálva

A vakcina szuszpenzió egyéb összetevői:

Nátrium-klorid, L-hisztidin, poliszorbát 80, nátrium-borát, injekcióhoz való víz.

### **Milyen a Silgard készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Silgard szuszpenziós injekció 1 adagja 0,5 ml.

Felrázás előtt a Silgard átlátszó, fehér üledéket tartalmazó folyadéknak látszik. Alapos felrázás után a Silgard fehér, zavaros folyadék.

A Silgard csomagolása: 1 db, 10 db, illetve 20 db előretöltött fecskendő.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

### **Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:**

- A Silgard alkalmazásra kész, előretöltött fecskendőben kapható, ami lehetőleg a felkar deltoideus régiójában intramuscularis (im.) injekcióként használandó.

- Ha a csomagolás 2 különböző hosszúságú tűt tartalmaz, akkor a betege termete és testsúlya alapján válassza ki az im. beadást biztosító, arra alkalmas tűt.

- A parenterális gyógyszerkészítményeket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A terméket meg kell semmisíteni, ha részecskék vannak benne vagy elszíneződöttnek látszik. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Használat előtt alaposan felrázandó. A tűt az óramutató járásának megfelelő irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőre, míg a tű szorosan nem illeszkedik a fecskendőre. A szabályos eljárásnak megfelelően adja be a teljes adagot.