

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Silgard szuszpenziós injekció  
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

## 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, víruszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

<sup>3</sup> amorf alumínium-hidroxi-foszfát-szulfát adjuvánsra (0,225 milligramm Al) adszorbeálva

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Silgard vakcina 9 éves kortól

- a humán papillómavírus bizonyos onkogén típusai által okozott premalignus genitális leziók (cervicalis, vulvalis és vaginalis), premalignus analis leziók, méhnyakrák és analis carcinomák, valamint
- specifikus HPV típusok által okozott genitális szemölcsök (condyloma acuminatum) megelőzésére szolgál.

Az indikációt alátámasztó adatokkal kapcsolatos fontos információkért lásd 4.4 és 5.1 pont.

A Silgard alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

*9-13 éves személyek (a 14. életév betöltéséig)*

A Silgard beadható 2 adagos oltási séma alapján (0,5 ml a 0. és 6. hónapban) (lásd 5.1 pont).

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Silgard beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is (0,5 ml a 0., 2., 6. hónapban). 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.

#### *14 éves és annál idősebb személyek*

A Silgard-ot egy 3 adagos oltási séma alapján kell beadni (0,5 ml a 0., 2., 6. hónapban).

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.

A Silgard alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

#### *Gyermekek*

A Silgard biztonságosságát és hatásosságát 9 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 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).

Az emlékeztető oltás szükségességét még nem állapították meg.

#### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával 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**

Az egyes személyek oltásával kapcsolatos döntés során figyelembe kell venni egy előzetes HPV-érintettség kockázatát, valamint az oltás által nyújtott potenciális előnyt.

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, illetve néha azt megelőzően is, a tüsszülésre adott pszichés válaszreakcióként, összeeséssel együtt járó ájulás következhet be, főként serdülőknél. Ezt számos neurológiai tünet kísérheti, például átmeneti látászavar, paraesthesia és a végtagok tónusos-klónusos mozgása az eszmélet visszanyerése során. Ennélfogva a beoltott személyeket a vakcinációt követően kb. 15 percig megfigyelés alatt kell tartani. Fontos, hogy olyan óvintézkedések legyenek életben, amelyek segítségével elkerülhetőek az ájulás miatt bekövetkező sérülések.

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 megfertőzött személyeknél (lásd 5.1 pont).

A Silgard felnőtt nőkben történő alkalmazása során figyelembe kell venni az egyes földrajzi térségekben elterjedt HPV-típusok variabilitását.

Az oltás nem helyettesíti a rutinszerű méhnyakrákszűrést. 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 cervicalis méhnyakrákszűrés továbbra is rendkívül fontos és a helyi követelmények szerint kell történnie.

A vakcina biztonságosságát és immunogenitását 7 és 12 év közötti, ismertén humán immundeficiencia (HIV) vírus által fertőzött egyéneken vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Erős immunszuppresszív kezelés, genetikai hiba vagy egyéb okból kifolyólag károsodott immunitású betegeknek 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 hosszú távú követéses vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak a védelem időtartamának megállapítására (lásd 5.1 pont).

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

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Nem végeztek a vakcinával specifikus vizsgálatokat terhes nőknél. A klinikai fejlesztési program során 3819 nő (1894 oltott és 1925 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. Ezek, a terhes nőkkel nyert adatok (több mint 1000 expozíció eredményei) nem jeleznek malformatív vagy föto-/neonatalis toxicitást.

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 a terhesség végéig el kell halasztani.

### Szoptatás

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 szoptatás alatt alkalmazható.

### Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Hím patkányoknál nem igazoltak termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### *A. A biztonságossági profil összegzése*

Hét klinikai vizsgálatban (6 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 (6 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, 10 088 személy (6995, a bevonáskor 9-45 éves leány vagy nő és 3093, a bevonáskor 9-26 éves fiú vagy férfi) kapott Silgard-ot, 7995 (5692 leány vagy nő és 2303 fiú vagy férfi) pedig placebót.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő mellékhatások (a beoltottak 77,1%-ánál, bármelyik vakcináció után 5 napon belül léptek fel) és a fejfájás voltak (a beoltottak 16,6%-ánál lépett fel). Ezek a mellékhatások általában enyhe-közepes intenzitásúak voltak.

### *B. A mellékhatások táblázatos összefoglalása*

#### **Klinikai vizsgálatok**

Az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre azok, a vakcina alkalmazásával összefüggő mellékhatások, melyeket a Silgard-dal oltottnál 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 ( $< 1/10\ 000$ )]

### A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Szintén az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre a forgalomba hozatalt követően, a Silgard világszerte történő alkalmazása során spontán jelentett nemkívánatos események. Mivel ezeket az eseményeket egy bizonytalan nagyságú betegcsoportból, önkéntesen jelentették, gyakoriságukat, illetve az összes eseményre vonatkozóan a vakcinációval való ok-okozati összefüggést nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni. Következésképpen, ezen nemkívánatos események gyakorisága a „nem ismert” kategóriába került besorolásra.

1. táblázat: A Silgard klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően történő beadása során megfigyelt nemkívánatos események

| Szervrendszer   | Gyakoriság     | Nemkívánatos események  |
|---|----------------|---|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                              | Nem ismert     | Cellulitis az injekció beadása helyén*  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Nem ismert     | Idiopathiás thrombocytopeniás purpura*, lymphadenopathia*   |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Nem ismert     | Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat*   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Nagyon gyakori | Fejfájás  |
|   | Nem ismert     | Szédülés <sup>1</sup> *, Guillain-Barré szindróma*, eszméletvesztés, némely esetben tónusos-klónusos mozgásokkal kísérve* |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Gyakori        | Hányinger   |
|   | Nem ismert     | Hányás*   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Gyakori        | Végtagfájdalom  |
|   | Nem ismert     | Arthralgia*, myalgia*   |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Nagyon gyakori | Az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, duzzanat   |
|   | Gyakori        | Láz<br>Az injekció beadásának helyén: haematoma, pruritus   |
|   | Nem ismert     | Asthenia*, hidegrázás*, fáradtság*, rossz közérzet*   |

\* A forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos események (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<sup>1</sup> Klinikai vizsgálatokban a szédülést gyakori mellékhatásként figyelték meg nőknél. Férfiaknál a placebót kapókkal összehasonlítva a szédülést nem figyelték meg nagyobb gyakorisággal, mint a vakcinát kapóknál.

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

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: bronchospasmus.

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Ritka: urticaria.

Kilenc esetben (0,06%) jelentettek urticariát a Silgard-csoportban és 20 eset (0,15%) került jelentésre az adjuvánst tartalmazó placebo-csoportban.

A klinikai vizsgálatok során a biztonságossági populációba tartozó vizsgálati személyek a követési időszak alatt minden, az egészségi állapotukat érintő eseményről beszámoltak. A Silgard-dal oltott

15 706 és a 13 617 placebóval oltott személy közül 39 esetben jelentettek nem specifikus arthritist/arthropathiát, 24-et a Silgard-csoportban és 15-öt 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 diphteria, 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.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

Beszámoltak olyan esetekről, amikor a Silgard ajánlott dózisainál magasabb dózisok kerültek alkalmazásra.

Általánosságban, a túlادagolás esetén jelentett mellékhatásprofil hasonló volt a Silgard javasolt egyszeri adagjainál tapasztaltnak.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Virális vakcinák, ATC kód: J07BM01

#### *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 betegségeket 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 és az anális carcinoma esetek 75-80%-áért, az in situ adenocarcinoma (AIS) esetek 80%-áért, a nagyfokú cervicális intraepithelialis neoplasia (CIN 2/3) esetek 45-70%-áért, a kisfokú cervicális 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, valamint a HPV-vel összefüggő nagyfokú anális intraepithelialis neoplasia (AIN 2/3) esetek 80%-áért. A 6-os és 11-es HPV felelős a genitális szemölcs megbetegedések körülbelül 90%-áért és a kisfokú cervicális intraepithelialis neoplasiás esetek (CIN 1) 10%-áért. A CIN 3 és az AIS, elfogadottan, az invazív méhnyakrákot közvetlenül megelőző állapotok.

A 4.1 pontban említett „pre malignus genitalis lesio” kifejezés a nagyfokú cervicális intraepithelialis neoplasia-t (CIN 2/3), nagyfokú vulvaris intraepithelialis neoplasia-t (VIN 2/3) és nagyfokú vaginális intraepithelialis neoplasia-t (VaIN 2/3) foglalja magában.

A 4.1 pontban említett „pre malignus anális lesio” kifejezés a nagyfokú anális intraepithelialis neoplasia-t (AIN 2/3) foglalja magában.

A javallat alapjául a Silgard 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak esetében mutatott hatásossága, valamint a Silgard 9-15 éves gyermekek és serdülők esetében mutatott immunogenitása szolgál.

## Klinikai vizsgálatok

### Hatásosság 16-26 éves nőknél

A Silgard hatásosságát 16-26 éves nőknél 4, placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált fázis II és III 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 típussal 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 medián időtartama 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 medián időtartama 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 fázis III vizsgálatba (013-as és 015-ös protokollok) bevont személyeket legfeljebb 4 évig (3,7 év középtérték) 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 medián időtartama = 3,6 év) kielemezett hatásossági eredményeit a 2. táblázatban tüntettük fel.

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

2. táblázat: A Silgard nagyfokú cervicalis leziók elleni hatásosságának elemzése a PPE populációban

|   | Silgard                          | Placebo                          | % -ban mért hatásosság 2 év után (95%-os CI) | Silgard                          | Placebo                          | % -ban mért hatásosság*** a vizsgálat végén (95%-os CI) |
|---|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|---|
|   | Esetek száma<br>Személyek száma* | Esetek száma<br>Személyek száma* |  | Esetek száma<br>Személyek száma* | Esetek száma<br>Személyek száma* |   |
| HPV 16/18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS | 0<br>8487                        | 53<br>8460                       | 100,0<br>(92,9; 100,0)                       | 2**<br>8493                      | 112<br>8464                      | 98,2<br>(93,5; 99,8)                                    |



|                                       | Silgard                          | Placebo                          | % -ban mért hatásosság 2 év után (95%-os CI) | Silgard                          | Placebo                          | % -ban mért hatásosság*** a vizsgálat végén (95%-os CI) |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|---|
|                                       | Esetek száma<br>Személyek száma* | Esetek száma<br>Személyek száma* |  | Esetek száma<br>Személyek száma* | Esetek száma<br>Személyek száma* |   |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3</b> | 0<br>8487                        | 29<br>8460                       | 100<br>(86,5; 100,0)                         | 2**<br>8493                      | 64<br>8464                       | 96,9<br>(88,4; 99,6)                                    |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő AIS</b>   | 0<br>8487                        | 6<br>8460                        | 100<br>(14,8; 100,0)                         | 0<br>8493                        | 7<br>8464                        | 100<br>(30,6; 100,0)                                    |

\*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 esetről 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 középérték)

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%-os 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%-os 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%-os CI: 67,2, 100) és 100% (95%-os CI: 55,4, 100) volt,

a Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta genitális szemölcsökkel szemben 99,0% (95%-os 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%-os CI: 95,1, 99,8) és a HPV 18 elleni hatásossága 100,0% (95%-os 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%-os CI: 93,9, 100,0) és a HPV 18 elleni hatásosság 100,0% (95%-os 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 védeltséget 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 3. táblázatban tüntettük fel.

3. táblázat: A Silgard hatásossága nagyfokú cervicalis leziók esetén a módosított ITT populációban, melybe a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV státuszról függetlenül vonták be a női résztvevőket

|   | Silgard          | Placebo          | % -ban mért hatásosság 2 év után** (95%-os CI) | Silgard          | Placebo          | % -ban mért hatásosság a vizsgálat végén** (95%-os CI) |
|---|------------------|------------------|--|------------------|------------------|--|
|   | Esetek száma     | Esetek száma     |  | Esetek száma     | Esetek száma     |  |
|   | Személyek száma* | Személyek száma* |  | Személyek száma* | Személyek száma* |  |
| <b>HPV 16-tal vagy HPV 18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS</b> | 122<br>9831      | 201<br>9896      | 39,0<br>(23,3;<br>51,7)                        | 146<br>9836      | 303<br>9904      | 51,8<br>(41,1;<br>60,7)                                |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3</b>                         | 83<br>9831       | 127<br>9896      | 34,3<br>(12,7;<br>50,8)                        | 103<br>9836      | 191<br>9904      | 46,0<br>(31,0;<br>57,9)                                |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő AIS</b>                           | 5<br>9831        | 11<br>9896       | 54,3<br>(<0; 87,6)                             | 6<br>9836        | 15<br>9904       | 60,0<br>(<0; 87,3)                                     |

\*Az 1. napot követő 30 nap után legalább egy ellenőrzésen részt vett személyek száma

\*\*A százaléokban 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 középtértek)

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%-os CI: 40,3,89,4), a HPV 6, 11, 16, 18 okozta VaIN 2/3-mal szemben 85,7% (95%-os CI: 37,6, 98,4) és a HPV 6, 11, 16, 18 okozta genitáliás szemölcsökkel szemben 80,3% (95%-os 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 teszthe. Azok között a nők között, akiknek Papanicolaou teszthe 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 cervicalis HPV-megbetegedések összes megnyilvánulási formája elleni védelem 16-26 éves nők esetében

A Silgard a cervicalis HPV-megbetegedések (azaz bármely HPV-típus által okozott megbetegedés) összesített kockázata elleni hatását két, fázis III 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%-os CI: 23,7, 57,3) és a genitáliás szemölcsök előfordulási arányát 82,8%-kal (95%-os CI: 74,3, 88,8) csökkentette.

A módosított ITT-populációban a vakcináció a (bármely HPV-típus okozta) CIN 2/3 vagy AIS illetve genitáliás szemölcsök összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása sokkal kisebb volt és sorrendben 18,4%-os (95%-os CI: 7,0%, 28,4%) és 62,5%-os (95%-os 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%-os CI: 27,7, 53,5) csökkentette a vizsgálat végén. Az ITT populációban az ennek megfelelő csökkenés 23,9%-os (95%-os 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 fázis III 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 populációban 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 4. 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.

4. táblázat: A típus-specifikus HPV-vel korábban nem fertőződött vizsgálati személyek CIN 2/3 vagy AIS-eredményei<sup>†</sup> (eredmények a vizsgálat végén)

| 1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy     |         |         |                |                         |
|---|---------|---------|----------------|-------------------------|
| Összetett végpont   | Silgard | Placebo | %os hatásosság | 95%-os CI               |
|   | esetek  | esetek  |                |                         |
| (HPV 31/45) <sup>‡</sup>                                    | 34      | 60      | 43,2%          | 12,1; 63,9              |
| (HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>                           | 111     | 150     | 25,8%          | 4,6; 42,5               |
| A vakcina által nem tartalmazott 10 HPV-típus <sup>  </sup> | 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 <sup>†</sup> |
| HPV 33  | 29      | 36      | 19,1%          | <0; 52,1 <sup>†</sup>   |
| HPV 35  | 13      | 15      | 13,0%          | <0; 61,9 <sup>†</sup>   |
| HPV 52  | 44      | 52      | 14,7%          | <0; 44,2 <sup>†</sup>   |
| HPV 58  | 24      | 35      | 31,5%          | <0; 61,0 <sup>†</sup>   |
| A HPV 18-cal rokon típusok (A7 fajták)                      | 34      | 46      | 25,9%          | <0; 53,9                |
| HPV 39  | 15      | 24      | 37,5%          | <0; 69,5 <sup>†</sup>   |
| HPV 45  | 11      | 11      | 0,0%           | <0; 60,7 <sup>†</sup>   |
| HPV 59  | 9       | 15      | 39,9%          | <0; 76,8 <sup>†</sup>   |
| A5 fajták (HPV 51)  | 34      | 41      | 16,3%          | <0; 48,5 <sup>†</sup>   |

| 1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy |         |         |                  |                       |
|---|---------|---------|------------------|-----------------------|
| Összetett végpont                                       | Silgard | Placebo | % -os hatásosság | 95%-os CI             |
|   | esetek  | esetek  |                  |                       |
| A6 fajták (HPV 56)                                      | 34      | 30      | -13,7%           | <0; 32,5 <sup>†</sup> |

<sup>†</sup> A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték.

<sup>‡</sup> A hatásosság alapja a HPV 31 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.

<sup>§</sup> A hatásosság alapja a HPV 31, 33, 52 és 58 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.

<sup>||</sup> 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, fázis III 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 medián időtartama e vizsgálat esetén 4,0 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 bevonásukkor 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 88,7% volt (95%-os CI: 78,1, 94,8).

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 84,7% volt (95%-os CI: 67,5, 93,7).

### 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 47,2% volt (95%-os CI: 33,5, 58,2).

A Silgard hatásossága 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 41,6% (95%-os CI: 24,3, 55,2) volt.

Hatásossága olyan nőknél (16-45 éves), akiknél a vakcinában lévő valamelyik HPV-típussal történt korábbi fertőzés bizonyított (szeropozitív), ami az oltás időpontjában már nem volt kimutatható (PCR negatív)

Egy post hoc analízis során, melyet olyan (legalább egy oltást kapó) (szeropozitív) személyeken végeztek, akik korábban bizonyítottan fertőződtek a vakcinában lévő valamelyik HPV-típussal, és ami az oltás időpontjában már nem volt kimutatható (PCR negatív), a Silgard hatásossága az ugyanazon HPV-típus ismételt megjelenése által okozott állapotok megelőzése terén 16-26 éves nők körében a HPV 6, 11, 16 és 18 típus okozta CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, valamint genitális szemölcsöket illetően 100%-os volt (95%-os CI: 62,8, 100,0; 0 eset szemben 12 esettel [n = 2572, fiatal nőknél végzett, összesített vizsgálatokból]). A hatásosság 16-45 éves nőknél a HPV 16 és 18 okozta perzisztens fertőzés ellen 68,2% volt (95%-os CI: 17,9, 89,5; 6 eset szemben 20 esettel [n = 832, fiatal, illetve felnőtt nőknél végzett kombinált vizsgálatokból]).

#### Hatásosság 16-26 éves férfiaknál

A hatásosságot HPV 6, 11, 16, 18 okozta külső genitális szemölcsök, 1/2/3 fokozatú penis-/perinealis/perianalis intraepithelialis neoplasia (PIN) és perzisztens fertőzés ellen értékelték.

A Silgard hatásosságát 16-26 éves férfiaknál egy placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált fázis III klinikai vizsgálatban (020 sz. protokoll) értékelték, összesen 4055 férfi részvételével, akiket előzetes humán papillómavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba és oltottak be. A követés medián időtartama 2,9 év volt.

A 020 sz. protokoll 598 olyan férfiból álló alcsoportjában (Silgard = 299; placebo = 299), akik állításuk szerint férfikkal folytatnak szexuális viszonyt, az (AIN 1/2/3 fokozatú) anális intraepithelialis neoplasia és végbélrák, valamint intra-anális perzisztens fertőzés elleni hatásosságát értékelték.

A férfikkal szexuális viszonyt folytató férfiak körében az átlagnépességgel összehasonlítva nagyobb az anális HPV-fertőzés kockázata. Az átlagpopulációban a végbélrák megelőzésére alkalmazott vakcináció abszolút előnye várhatóan igen alacsony.

A HIV-fertőzés kizárási kritérium volt (lásd még 4.4 pont).

#### Hatásosság az adott vakcina HPV-típusoknak ki nem tett férfiak esetében

A vakcina HPV-típusok (HPV 6, 11, 16 vagy 18) hatásosságának 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 követően 1 hónapig (7. hónap)). A hatásosság mérését a 7. hónapban történt vizitét követően kezdték el. A férfiak összesen 83%-a (aheteroszexuális vizsgálati személyek 87%-a és a férfikkal szexuális viszonyt folytató férfiak 61%-a) nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegatív volt) a vizsgálatba való bevonásukkor.

A klinikai vizsgálatok során az anális intraepithelialis neoplasia (AIN) 2/3 fokozatát (közepes - nagyfokú dysplasia) használták az anális carcinoma helyettesítő markereként.

A per protokoll populáció adott végpontjainak a vizsgálat végén (követés medián időtartama = 2,4 év) kielémetett hatásossági eredményei az 5. táblázatban kerültek feltüntetésre. A 1/2/3 fokozatú PIN elleni hatásosságot nem bizonyították.

5. táblázat: A Silgard külső genitális leziók elleni hatásossága a 16-26 éves férfiak PPE\* populációjában

| Végpont                                      | Silgard |              | Placebo |              | % -ban mért hatásosság (95%-os CI) |
|--|---------|--------------|---------|--------------|------------------------------------|
|  | N       | Esetek száma | N       | Esetek száma |                                    |
| HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók |         |              |         |              |                                    |
| Külső genitális leziók                       | 1394    | 3            | 1404    | 32           | 90,6 (70,1, 98,2)                  |
| Genitális szemölcsök                         | 1394    | 3            | 1404    | 28           | 89,3 (65,3, 97,9)                  |

| Végpont                                      | Silgard |              | Placebo |              | % -ban mért hatásosság<br>(95%-os CI) |
|--|---------|--------------|---------|--------------|---------------------------------------|
|  | N       | Esetek száma | N       | Esetek száma |                                       |
| HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók |         |              |         |              |                                       |
| 1/2/3 fokozatú PIN                           | 1394    | 0            | 1404    | 4            | 100,0 (-52,1, 100,0)                  |

\*A PPE populációba tartozó személyek mind a 3 oltást megkapták a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nem mutatkozott náluk jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és nem voltak kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követően 1 hónapig (7. hónap).

A férfiakal szexuális viszonyt folytató férfiak populációjában a vizsgálat végén az analis leziók vonatkozásában elvégzett elemzés alapján (a követés medián időtartama 2,15 év volt) a HPV 6, 11, 16, 18 okozta 2/3 fokozatú AIN megelőzése elleni hatásosság 74,9% (95%-os CI 8,8, 95,4; 3/194 szemben a 13/208-cal) volt, míg a HPV 16 vagy 18 okozta 2/3 fokozatú AIN megelőzése elleni hatásosság 86,6% (95%-os CI 0,0, 99,7; 1/194 szemben a 8/208-cal) volt.

Az analis carcinoma elleni védelem időtartama jelenleg nem ismert. A 16-26 éves férfiakra vonatkozó 020 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során az alapvizsgálatban Silgard-dal oltott férfiak PPE populációjában körülbelül legfeljebb 6 évig nem észleltek HPV okozta megbetegedéseket (HPV 6/11 típusok okozta genitális szemölcsök, HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók és HPV 6/11/16/18 okozta bármely fokú AIN a férfiakal szexuális viszonyt folytatóknál).

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

A teljeskörű analízisbe bevont populáció olyan férfiakból állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV státuszuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak, és az esetek összeszámolása az 1. napon kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából az általános férfi populációhoz hasonló.

A Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16, 18 okozta külső genitális szemölcsök ellen 68,1% (95%-os CI: 48,8, 79,3) volt.

A Silgard hatásossága a férfiakal szexuális viszonyt folytató férfiak alcsoportjában a HPV 6, 11, 16, 18 okozta AIN 2/3-mal szemben 54,2% (95%-os CI: -18,0, 75,3; 18/275 szemben a 39/276-tal) és a HPV 16 vagy 18 okozta AIN 2/3-mal szemben 57,5% (95%-os CI: -1,8, 83,9; 8/275 szemben 19/276 esettel) volt.

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

A Silgard külső genitális leziók összesített kockázata elleni hatását egy fázis III hatásossági vizsgálatba (020 sz. protokoll) bevont, 2545 vizsgálati személy részvételével, az első adagot követően értékelték. A 14, gyakori HPV-típussal korábban nem fertőzött férfiaknál a Silgard beadása a vakcina- vagy a vakcinában nem megtalálható HPV-típusok okozta külső genitális leziók előfordulási arányát 81,5%-kal (95%-os CI: 58,0, 93,0) csökkentette. A teljeskörű analízisbe bevont populációban a vakcinációnak a külső genitális leziók összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása kisebb volt, és 59,3%-os (95%-os CI: 40,0, 72,9) csökkenést mutatott, mivel a Silgard a vakcináció időpontjában már fennálló fertőzések vagy megbetegedések lefolyását nem befolyásolja.

#### A biopsziára és definitív terápiás beavatkozásokra gyakorolt hatás

A Silgard-nak a biopsziák arányára és a külső genitális leziók kezelésére gyakorolt hatását az előidéző HPV-típusoktól függetlenül a 020 sz. protokollba bevont, 2545 vizsgálati személynél értékelték. A HPV-nek ki nem tett populációban (a 14 gyakori HPV-típusnak ki nem tett személyek körében) a Silgard a vizsgálat végén 54,2%-kal (95%-os CI: 28,3, 71,4) csökkentette azon férfiak arányát, akik biopszián estek át és 47,7%-kal (95%-os CI: 18,4, 67,1) csökkentette azok arányát, akik kezelésben részesültek. A teljeskörű elemzésbe bevont populációban az ennek megfelelő csökkenés 45,7%-os (95%-os CI: 29,0, 58,7) és 38,1% (95%-os CI: 19,4, 52,6) volt.

## Immunogenitás

### Az immunválasz mérésére irányuló vizsgálatok

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

A Silgard immunogenitását 20 132, 9-26 éves lánynál és nőnél (Silgard n = 10 723; placebo n = 9409), valamint 5417, 9-26 éves fiúnál és férfinél (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) és 3817 és 3819, 24-45 éves nőnél (Silgard n = 1911; placebo n = 1908) 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 16-26 éves férfiakon végzett klinikai vizsgálatok során a Silgard-dal oltott személyek 98,9%-a vált anti-HPV-6, 99,2% 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 átlagtiter (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 fázis III vizsgálat hosszú távú utánkövetési ideje alatt a szerostátusz határértéken vagy fölötté maradt (lásd lent, *A Silgard-ra adott immunválasz perzisztenciája klinikai vizsgálatokban* alatt).

### A Silgard hatásosságának extrapolációja nők és lányok között

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

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

*6. táblázat: 9-15 éves lányok immunogenitásának összehasonlítása 16-26 éves nőkével (per protokoll populáció) a cLIA segítségével mért titer alapján*

|        | 9-15 éves lányok<br>(016 és 018 sz. protokoll) |                   | 16-26 éves nők<br>(013 és 015 sz. protokoll) |                   |
|--------|--|-------------------|--|-------------------|
|        | n  | GMT (95%-os CI)   | n  | GMT (95%-os 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- Geometriai átlagtiter mMU/ml-ben kifejezve (mMU= milli-Merck egység)

A 9-15 éves lányokban a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV válaszok nem maradtak alul a 16-26 éves felnőttnél megfigyeltékhöz képest, melyek hatékonyságát a fázis III 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 Silgard hatásosságának extrapolációja férfiak és fiúk között

Három klinikai vizsgálat (016, 018 és 020 sz. protokoll) összehasonlította a Silgard 9-15 éves fiúknál mutatott immunogenitását a 16-26 éves férfiaknál mutatottakkal. A vakcina csoport 97,4-99,9%-a vált szeropozitívá minden vakcina szerotípusra a 3. adag után 1 hónappal.

A 7. táblázat a 9-15 éves fiúknál a 3. adag beadását követő 1 hónapon belül kialakult anti-HPV 6, 11, 16 és 18 GMT-eket hasonlítja össze a 16-26 éves férfiaknál kialakultakkal.

*7. táblázat: 9-15 éves fiúk immunogenitásának összehasonlítása 16-26 éves férfiakéval (per protokoll populáció) a cLIA segítségével mért titer alapján*

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

GMT- Geometriai átlagtiter mMU/ml-ben kifejezve (mMU= milli-Merck egység)

A 9-15 éves fiúknál a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV válaszok nem maradtak alul a 16-26 éves férfiaknál megfigyeltékhöz képest, melyek hatásosságát a fázis III vizsgálatok során állapították meg. Az immunogenitás összefüggésben állt az életkorral és a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a fiatalabb személyek között.

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

#### 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 csúcértékeket 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 fázis III 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 24-45 éves nőknél végzett fázis III vizsgálatban a 4,0 éves medián követési időtartam után a per protokoll módszerrel értékelt immunogenitási vizsgálatokban szereplő populációba tartozó, Silgard-dal beoltott személyek 91,5%-a volt anti-HPV-6, 92,0%-a volt anti-HPV-11, 97,4%-a volt anti-HPV-16 és 47,9%-a volt anti-HPV-18 szeropozitív a cLIA alapján.

A 020 sz. protokoll alapvizsgálat során Silgard-dal oltott 16-26 éves férfiak követését legfeljebb 10 évig folytatják egy kibővített vizsgálat keretében. A HPV típusától függően a vizsgálati alanyok 48-97%-a, illetve 82-100%-a volt szeropozitív a cLIA és az IgG LIA alapján, az oltás után 6 évvel.



A 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak hosszabb távú követése során a vizsgálat végén a cLIA alapján anti-HPV-6-ra, anti-HPV-11-re, anti-HPV-16-ra és anti-HPV-18-ra szeronegatív személyek is védettek voltak a klinikai betegséggel szemben.

#### Anamnesztikus válaszok (immunmemória) kialakulásának bizonyítása

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

#### HIV-vel fertőzött alanyok

Százhuszonhat, 7-12 éves HIV-fertőzött egyéneken (akik közül 96-an kaptak Silgard-ot) végeztek egy tudományos vizsgálatot, mely a Silgard biztonságosságát és immunogenitását dokumentálta. A szerokonverzió a résztvevők több mint kilencvenhat százalékában bekövetkezett mind a négy antigén esetében. A geometria átlag-titerek (GMT) valamivel alacsonyabbak voltak, mint az azonos korú, nem HIV-fertőzött résztvevőknél, más vizsgálatok során megfigyelt értékek. A csökkent válasz klinikai jelentősége ismeretlen. A biztonságossági profil hasonló volt más, nem HIV-fertőzött egyéneken elvégzett vizsgálatokban észleltekhöz. A vakcináció nem volt hatással a CD4<sup>+</sup> és a plazma HIV RNS-re.

#### A Silgard-ra adott immunválaszok 9-13 éves személyeknél 2 adagos oltási séma alkalmazásakor

Egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy azoknál a lányoknál, akiknek 6 hónapos eltéréssel 2 adag HPV vakcinát adtak be, a 4 HPV-típusra adott antitest-válasz egy hónappal az utolsó adag után nem volt gyengébb, mint azoknál a fiatal nőknél, akik 3 adag vakcinát kaptak 6 hónapon belül.

A per protokoll populációban a 7. hónapban értékelt immunválasz olyan 9-13 éves lányoknál (n = 241), akik (a 0., 6. hónapban) 2 adag Silgard-ot kaptak, nem volt gyengébb, és számszerűen nagyobb volt a 16-26 éves (n = 246), (a 0., 2., 6. hónapban) 3 adag Silgard-ot kapó nőknél megfigyelt immunválasznál.

A 36 hónapos követés után a lányoknál a 4 HPV típusra vonatkozó GMT (2 adag, n = 86) továbbra sem volt gyengébb, mint a nőknél megfigyelt GMT (3 adag, n = 86).

Ugyanebben a vizsgálatban a 9-13 éves lányoknál megfigyelt immunválasz a 2 adagos oltási sémát követően számszerűen kisebb volt, mint a 3 adagos oltási séma után (n = 248 a 7. hónapban; n = 82 a 36. hónapban). E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

A 2 adagból álló Silgard oltási sorozatot követő immunitás pontos időtartama még nem került megállapításra.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem értelmezhető.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az egyszeri és ismételt dózis-toxicitási, valamint a lokális tolerancia vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

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 termékenységre.

A teljes humán dózisban (120 mcg összfehérje) hím patkányoknak beadott Silgard nem volt hatással a reprodukív teljesítményre, ide értve a termékenységet, a spermium mennyiségét és motilitását, valamint a vakcinával összefüggésben nem léptek fel nagymértékű vagy histomorphologiai változások a herékben, és nem változott meg a herék súlya sem.

## **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 gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.  
Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

0,5 ml-es szuszpenzió injekciós üvegben (üveg), dugóval (FluroTec bevonatú vagy Teflon bevonatú klórbutil elasztomer) és lepattintható műanyag kupakkal (rollnizott alumínium szalag), 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 vakcinát eredeti formájában kell felhasználni, nem szükséges hígítani vagy feloldani. A vakcina teljes javasolt adagját fel kell használni.

Használat előtt alaposan felrázandó. A vakcina közvetlenül az alkalmazás előtti felrázása a szuszpenzió megőrzéséhez szükséges.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmazzanak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék vagy elszíneződés látható benne.

#### *Az egyadagos injekciós üveg használata*

Szívja fel a vakcina 0,5 ml-es adagját az egyadagos injekciós üvegből. Steril tűt, valamint tartósítószer-től, antiszeptikumoktól és detergensektől mentes fecskendőt használjon. Az egyadagos injekciós üveg átszúrását követően a felszívott vakcinát azonnal fel kell használni, az injekciós üveget pedig meg kell semmisíteni.

## Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Nagy-Britannia

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. szeptember 15.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

{HH/ÉÉÉÉ}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.hu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Silgard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben.  
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

## 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, víruszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

<sup>3</sup> amorf alumínium-hidroxi-foszfát-szulfát adjuvánsra (0,225 milligramm 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. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Silgard vakcina 9 éves kortól

- a humán papillómavírus bizonyos onkogén típusai által okozott premalignus genitális leziók (cervicalis, vulvalis és vaginalis), premalignus anális leziók, méhnyakrák és anális carcinomák, valamint
- specifikus HPV típusok által okozott genitális szemölcsök (condyloma acuminatum) megelőzésére szolgál.

Az indikációt alátámasztó adatokkal kapcsolatos fontos információkért lásd 4.4 és 5.1 pont.

A Silgard alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

*9-13 éves személyek (a 14. életév betöltéséig)*

A Silgard beadható 2 adagos oltási séma alapján (0,5 ml a 0. és 6. hónapban) (lásd 5.1 pont).

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Silgard beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is (0,5 ml a 0., 2., 6. hónapban). 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.

#### *14 éves és annál idősebb személyek*

A Silgard-ot egy 3 adagos oltási séma alapján kell beadni (0,5 ml a 0., 2., 6. hónapban).

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.

A Silgard alkalmazásának a hivatalos ajánlások szerint kell történnie.

#### *Gyermekek*

A Silgard biztonságosságát és hatásosságát 9 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 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).

Az emlékeztető oltás szükségességét még nem állapították meg.

#### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Azok a személyek, akiknél túlérzékenységre utaló tünetek léptek fel a Silgard egy dózisének 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**

Az egyes személyek oltásával kapcsolatos döntés során figyelembe kell venni egy előzetes HPV-érintettség kockázatát, valamint az oltás által nyújtott potenciális előnyt.

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, illetve néha azt megelőzően is, a tűszúrásra adott pszichés válaszreakcióként, összeeséssel együtt járó ájulás következhet be, főként serdülőknél. Ezt számos neurológiai tünet kísérheti, például átmeneti látászavar, paraesthesia és a végtagok tónusos-klónusos mozgása az eszmélet visszanyerése során. Ennélfogva a beoltott személyeket a vakcinációt követően kb. 15 percig megfigyelés alatt kell tartani. Fontos, hogy olyan óvintézkedések legyenek életben, amelyek segítségével elkerülhetőek az ájulás miatt bekövetkező sérülések.

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 megfertőzött személyeknél (lásd 5.1 pont).

A Silgard felnőtt nőkben történő alkalmazása során figyelembe kell venni az egyes földrajzi térségekben elterjedt HPV-típusok variabilitását.

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.

A vakcina biztonságosságát és immunogenitását 7 és 12 év közötti, ismertén humán immundeficiencia (HIV) vírus által fertőzött egyéneken vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Erős immunszuppresszív kezelés, genetikai hiba vagy egyéb okból kifolyólag károsodott immunitású betegeknek 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 hosszú távú követéses vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak a védelem időtartamának megállapítására (lásd 5.1 pont).

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

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Nem végeztek a vakcinával specifikus vizsgálatokat terhes nőknél. A klinikai fejlesztési program során 3819 nő (1894 oltott és 1925 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. Ezek a terhes nőkkel nyert adatok (több mint 1000 expozíció eredményei) nem jeleznek malformatív vagy föto-/neonatalis toxicitást.

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 a terhesség végéig el kell halasztani.

### Szoptatás

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 szoptatás alatt alkalmazható.

### Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Hím patkányoknál nem igazoltak termékenységre gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### *A. A biztonságossági profil összegzése*

Hét klinikai vizsgálatban (6 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 (6 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, 10 088 személy (6995, a bevonáskor 9-45 éves leány vagy nő és 3093, a bevonáskor 9-26 éves fiú vagy férfi) kapott Silgard-ot, 7995 (5692 leány vagy nő és 2303 fiú vagy férfi) pedig placebót.

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az injekció beadásának helyén fellépő mellékhatások (a beoltottak 77,1%-ánál, bármelyik vakcináció után 5 napon belül léptek fel) és a fejfájás voltak (a beoltottak 16,6%-ánál lépett fel). Ezek a mellékhatások általában enyhe-közepes intenzitásúak voltak.

### *B. A mellékhatások táblázatos összefoglalása*

#### **Klinikai vizsgálatok**

Az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre azok, a 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 ( $< 1/10\ 000$ )]

### A forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Szintén az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre a forgalomba hozatalt követően, a Silgard világszerte történő alkalmazása során spontán jelentett nemkívánatos események. Mivel ezeket az eseményeket egy bizonytalan nagyságú betegcsoportból, önkéntesen jelentették, gyakoriságukat, illetve az összes eseményre vonatkozóan a vakcinációval való ok-okozati összefüggést nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni. Következésképpen, ezen nemkívánatos események gyakorisága a „nem ismert” kategóriába került besorolásra.

1. táblázat: A Silgard klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően történő beadása során megfigyelt nemkívánatos események

| Szervrendszer   | Gyakoriság     | Nemkívánatos események  |
|---|----------------|---|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                              | Nem ismert     | Cellulitis az injekció beadása helyén*  |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek               | Nem ismert     | Idiopathiás thrombocytopeniás purpura*, lymphadenopathia*   |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                                  | Nem ismert     | Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat*   |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                                   | Nagyon gyakori | Fejfájás  |
|   | Nem ismert     | Szédülés <sup>1</sup> *, Guillain-Barré szindróma*, eszméletvesztés, némely esetben tónusos-klónusos mozgásokkal kísérve* |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Gyakori        | Hányinger   |
|   | Nem ismert     | Hányás*   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Gyakori        | Végtagfájdalom  |
|   | Nem ismert     | Arthralgia*, myalgia*   |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Nagyon gyakori | Az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, duzzanat   |
|   | Gyakori        | Láz<br>Az injekció beadásának helyén: haematoma, pruritus   |
|   | Nem ismert     | Asthenia*, hidegrázás*, fáradtság*, rossz közérzet*   |

\* A forgalomba hozatalt követően jelentett nemkívánatos események (gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<sup>1</sup> Klinikai vizsgálatokban a szédülést gyakori mellékhatásként figyelték meg nőknél. Férfiaknál a placebót kapókkal összehasonlítva a szédülést nem figyelték meg nagyobb gyakorisággal, mint a vakcinát kapóknál.

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

#### Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Nagyon ritka: bronchospasmus.

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Ritka: urticaria.

Kilenc esetben (0,06%) jelentettek urticariát a Silgard-csoportban és 20 eset (0,15%) került jelentésre az adjuvánst tartalmazó placebo-csoportban.

A klinikai vizsgálatok során a biztonságossági populációba tartozó vizsgálati személyek a követési időszak alatt minden, az egészségi állapotukat érintő eseményről beszámoltak. A Silgard-dal oltott



15 706 és a 13 617 placebóval oltott személy közül 39 esetben jelentettek nem specifikus arthritist/arthropathiát, 24-et a Silgard-csoportban és 15-öt 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 diphteria, 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.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

Beszámoltak olyan esetekről, amikor a Silgard ajánlott dózisainál magasabb dózisok kerültek alkalmazásra.

Általánosságban, a túlادagolás esetén jelentett mellékhatásprofil hasonló volt a Silgard javasolt egyszeri adagjainál tapasztaltnak.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Virális vakcinák, ATC kód: J07BM01

#### *Hatásmechanizmus*

A Silgard adjuvánszal 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 betegségeket 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 és az anális carcinoma esetek 75-80%-áért, az in situ adenocarcinoma (AIS) esetek 80%-áért, a nagyfokú cervicális intraepithelialis neoplasia (CIN 2/3) esetek 45-70%-áért, a kisfokú cervicális 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, valamint a HPV-vel összefüggő nagyfokú anális intraepithelialis neoplasia (AIN 2/3) esetek 80%-áért. A 6-os és 11-es HPV felelős a genitális szemölcs megbetegedések körülbelül 90%-áért és a kisfokú cervicális intraepithelialis neoplasias esetek (CIN 1) 10%-áért. A CIN 3 és az AIS, elfogadottan, az invazív méhnyakrákot közvetlenül megelőző állapotok.

A 4.1 pontban említett „pre malignus genitalis lesio” kifejezés a nagyfokú cervicális intraepithelialis neoplasia-t (CIN 2/3), nagyfokú vulvaris intraepithelialis neoplasia-t (VIN 2/3) és nagyfokú vaginális intraepithelialis neoplasia-t (VaIN 2/3) foglalja magában.

A 4.1 pontban említett „pre malignus anális lesio” kifejezés a nagyfokú anális intraepithelialis neoplasia-t (AIN 2/3) foglalja magában.

A javallat alapjául a Silgard 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak esetében mutatott hatásossága, valamint a Silgard 9-15 éves gyermekek és serdülők esetében mutatott immunogenitása szolgál.

## Klinikai vizsgálatok

### Hatásosság 16-26 éves nőknél

A Silgard hatásosságát 16-26 éves nőknél 4, placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált fázis II és III 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 medián időtartama 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 medián időtartama 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 fázis III 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 medián időtartama = 3,6 év) kielemezett hatásossági eredményeit a 2. táblázatban tüntettük fel.

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

2. táblázat: A Silgard nagyfokú cervicalis leziók elleni hatásosságának elemzése a PPE populációban

|   | Silgard          | Placebo          | % -ban mért hatásosság 2 év után (95%-os CI) | Silgard          | Placebo          | % -ban mért hatásosság*** a vizsgálat végén (95%-os CI) |
|---|------------------|------------------|--|------------------|------------------|---|
|   | Esetek száma     | Esetek száma     |  | Esetek száma     | Esetek száma     |   |
|   | Személyek száma* | Személyek száma* |  | Személyek száma* | Személyek száma* |   |
| HPV 16/18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS | 0<br>8487        | 53<br>8460       | 100,0<br>(92,9; 100,0)                       | 2**<br>8493      | 112<br>8464      | 98,2<br>(93,5; 99,8)                                    |

|                                       | Silgard                          | Placebo                          | % -ban mért hatásosság 2 év után (95%-os CI) | Silgard                          | Placebo                          | % -ban mért hatásosság*** a vizsgálat végén (95%-os CI) |
|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|---|
|                                       | Esetek száma<br>Személyek száma* | Esetek száma<br>Személyek száma* |  | Esetek száma<br>Személyek száma* | Esetek száma<br>Személyek száma* |   |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3</b> | 0<br>8487                        | 29<br>8460                       | 100<br>(86,5; 100,0)                         | 2**<br>8493                      | 64<br>8464                       | 96,9<br>(88,4; 99,6)                                    |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő AIS</b>   | 0<br>8487                        | 6<br>8460                        | 100<br>(14,8; 100,0)                         | 0<br>8493                        | 7<br>8464                        | 100<br>(30,6; 100,0)                                    |

\*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 esetről 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 középérték)

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%-os 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%-os 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%-os CI: 67,2, 100) és 100% (95%-os CI: 55,4, 100) volt,

a Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16 és 18 okozta genitális szemölcsökkel szemben 99,0% (95%-os 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%-os CI: 95,1, 99,8) és a HPV 18 elleni hatásossága 100,0% (95%-os 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%-os CI: 93,9, 100,0) és a HPV 18 elleni hatásosság 100,0% (95%-os 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 védeltséget 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 3. táblázatban tüntettük fel.

3. táblázat: A Silgard hatásossága nagyfokú cervicalis leziók esetén a módosított ITT populációban, melybe a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV státuszról függetlenül vonták be a női résztvevőket

|   | Silgard          | Placebo          | % -ban mért hatásosság 2 év után** (95%-os CI) | Silgard          | Placebo          | % -ban mért hatásosság a vizsgálat végén** (95%-os CI) |
|---|------------------|------------------|--|------------------|------------------|--|
|   | Esetek száma     | Esetek száma     |  | Esetek száma     | Esetek száma     |  |
|   | Személyek száma* | Személyek száma* |  | Személyek száma* | Személyek száma* |  |
| <b>HPV 16-tal vagy HPV 18-cal összefüggő CIN 2/3 vagy AIS</b> | 122<br>9831      | 201<br>9896      | 39,0<br>(23,3; 51,7)                           | 146<br>9836      | 303<br>9904      | 51,8<br>(41,1; 60,7)                                   |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő CIN 3</b>                         | 83<br>9831       | 127<br>9896      | 34,3<br>(12,7; 50,8)                           | 103<br>9836      | 191<br>9904      | 46,0<br>(31,0; 57,9)                                   |
| <b>HPV 16/18-cal összefüggő AIS</b>                           | 5<br>9831        | 11<br>9896       | 54,3<br>(<0; 87,6)                             | 6<br>9836        | 15<br>9904       | 60,0<br>(<0; 87,3)                                     |

\*Az 1. napot követő 30 nap után legalább egy ellenőrzésen részt vett személyek száma

\*\*A százalékbán 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 középtértek)

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%-os CI: 40,3,89,4), a HPV 6, 11, 16, 18 okozta VaIN 2/3-mal szemben 85,7% (95%-os CI: 37,6, 98,4) és a HPV 6, 11, 16, 18 okozta genitáliás szemölcsökkel szemben 80,3% (95%-os 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 teszthe. Azok között a nők között, akiknek Papanicolaou teszthe 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 cervicalis HPV-megbetegedések összes megnyilvánulási formája elleni védelem 16-26 éves nők esetében

A Silgard a cervicalis HPV-megbetegedések (azaz bármely HPV-típus által okozott megbetegedés) összesített kockázata elleni hatását két, fázis III 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%-os CI: 23,7, 57,3) és a genitáliás szemölcsök előfordulási arányát 82,8%-kal (95%-os CI: 74,3, 88,8) csökkentette.

A módosított ITT-populációban a vakcináció a (bármely HPV-típus okozta) CIN 2/3 vagy AIS illetve genitáliás szemölcsök összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása sokkal kisebb volt és sorrendben 18,4%-os (95%-os CI: 7,0%, 28,4%) és 62,5%-os (95%-os 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%-os CI: 27,7, 53,5) csökkentette a vizsgálat végén. Az ITT populációban az ennek megfelelő csökkenés 23,9%-os (95%-os 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 fázis III 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 4. 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.

4. táblázat: A típus-specifikus HPV-vel korábban nem fertőződött vizsgálati személyek CIN 2/3 vagy AIS-eredményei<sup>†</sup> (eredmények a vizsgálat végén)

| 1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy     |         |         |                |                         |
|---|---------|---------|----------------|-------------------------|
| Összetett végpont   | Silgard | Placebo | %os hatásosság | 95%-os CI               |
|   | esetek  | esetek  |                |                         |
| (HPV 31/45) <sup>‡</sup>                                    | 34      | 60      | 43,2%          | 12,1; 63,9              |
| (HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>                           | 111     | 150     | 25,8%          | 4,6; 42,5               |
| A vakcina által nem tartalmazott 10 HPV-típus <sup>  </sup> | 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 <sup>†</sup> |
| HPV 33  | 29      | 36      | 19,1%          | <0; 52,1 <sup>†</sup>   |
| HPV 35  | 13      | 15      | 13,0%          | <0; 61,9 <sup>†</sup>   |
| HPV 52  | 44      | 52      | 14,7%          | <0; 44,2 <sup>†</sup>   |
| HPV 58  | 24      | 35      | 31,5%          | <0; 61,0 <sup>†</sup>   |
| A HPV 18-cal rokon típusok (A7 fajták)                      | 34      | 46      | 25,9%          | <0; 53,9                |
| HPV 39  | 15      | 24      | 37,5%          | <0; 69,5 <sup>†</sup>   |
| HPV 45  | 11      | 11      | 0,0%           | <0; 60,7 <sup>†</sup>   |
| HPV 59  | 9       | 15      | 39,9%          | <0; 76,8 <sup>†</sup>   |

| 1 vagy több HPV-típussal korábban nem fertőzött személy |         |         |                  |                       |
|---|---------|---------|------------------|-----------------------|
| Összetett végpont                                       | Silgard | Placebo | % -os hatásosság | 95%-os CI             |
|   | esetek  | esetek  |                  |                       |
| A5 fajták (HPV 51)                                      | 34      | 41      | 16,3%            | <0; 48,5 <sup>†</sup> |
| A6 fajták (HPV 56)                                      | 34      | 30      | -13,7%           | <0; 32,5 <sup>†</sup> |

<sup>†</sup> A vizsgálatokat statisztikai szempontból nem az egyes HPV-típusok által okozott megbetegedések elleni hatásosság megállapítására tervezték.

<sup>‡</sup> A hatásosság alapja a HPV 31 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.

<sup>§</sup> A hatásosság alapja a HPV 31, 33, 52 és 58 okozta CIN 2/3 vagy AIS csökkenése volt.

<sup>||</sup> 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, ázis III 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 medián időtartama e vizsgálat esetén 4,0 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 bevonásokkor 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 88,7% volt (95%-os CI: 78,1, 94,8).

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 84,7% volt (95%-os CI: 67,5, 93,7).

### 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 47,2% volt (95%-os CI: 33,5, 58,2).

A Silgard hatásossága 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 41,6% (95%-os CI: 24,3, 55,2) volt.

Hatásossága olyan nőknél (16-45 éves), akiknél a vakcinában levő valamelyik HPV-típussal történt korábbi fertőzés bizonyított (szeropozitív), ami az oltás időpontjában már nem volt kimutatható (PCR negatív)

Egy post hoc analízis során, melyet olyan (legalább egy oltást kapó) (szeropozitív) személyeken végeztek, akik korábban bizonyítottan fertőződtek a vakcinában lévő valamelyik HPV-típussal, és ami az oltás időpontjában már nem volt kimutatható (PCR negatív), a Silgard hatásossága az ugyanazon HPV-típus ismételt megjelenése által okozott állapotok megelőzése terén 16-26 éves nők körében a HPV 6, 11, 16 és 18 típus okozta CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, valamint genitális szemölcsöket illetően 100%-os volt (95%-os CI: 62,8, 100,0; 0 eset szemben 12 esettel [n = 2572, fiatal nőknél végzett, összesített vizsgálatokból]). A hatásosság 16-45 éves nőknél a HPV 16 és 18 okozta perzisztens fertőzés ellen 68,2% volt (95%-os CI: 17,9, 89,5; 6 eset szemben 20 esettel [n = 832, fiatal, illetve felnőtt nőknél végzett kombinált vizsgálatokból]).

#### Hatásosság 16-26 éves férfiaknál

A hatásosságot HPV 6, 11, 16, 18 okozta külső genitális szemölcsök, 1/2/3 fokozatú penis-/perinealis/perianalis intraepithelialis neoplasia (PIN) és perzisztens fertőzés ellen értékelték.

A Silgard hatásosságát 16-26 éves férfiaknál egy placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált fázis III klinikai vizsgálatban (020 sz. protokoll) értékelték, összesen 4055 férfi részvételével, akiket előzetes humán papillómavírus-szűrés nélkül vontak be a vizsgálatba és oltottak be. A követés medián időtartama 2,9 év volt.

A 020 sz. protokoll 598 olyan férfiból álló alcsoportjában (Silgard = 299; placebo = 299), akik állításuk szerint férfikkal folytatnak szexuális viszonyt, az (AIN 1/2/3 fokozatú) anális intraepithelialis neoplasia és végbélrák, valamint intra-anális perzisztens fertőzés elleni hatásosságát értékelték.

A férfikkal szexuális viszonyt folytató férfiak körében az átlagnépességgel összehasonlítva nagyobb az anális HPV-fertőzés kockázata. Az átlagpopulációban a végbélrák megelőzésére alkalmazott vakcináció abszolút előnye várhatóan igen alacsony.

A HIV-fertőzés kizárási kritérium volt (lásd még 4.4 pont).

#### Hatásosság az adott vakcina HPV-típusoknak ki nem tett férfiak esetében

A vakcina HPV-típusok (HPV 6, 11, 16 vagy 18) hatásosságának 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 követően 1 hónapig (7. hónap)). A hatásosság mérését a 7. hónapban történt vizitét követően kezdték el. A férfiak összesen 83%-a (a heteroszexuális vizsgálati személyek 87%-a és a férfikkal szexuális viszonyt folytató férfiak 61%-a) nem volt kitéve a 4 HPV-típus egyikének sem (PCR negatív és szeronegatív volt) a vizsgálatba való bevonásukkor.

A klinikai vizsgálatok során az anális intraepithelialis neoplasia (AIN) 2/3 fokozatát (közepes - nagyfokú dysplasia) használták az anális carcinoma helyettesítő markereként.

A per protokoll populáció adott végpontjainak a vizsgálat végén (követés medián időtartama = 2,4 év) kielégett hatásossági eredményei az 5. táblázatban kerültek feltüntetésre. A 1/2/3 fokozatú PIN elleni hatásosságot nem bizonyították.

5. táblázat: A Silgard külső genitális leziók elleni hatásossága a 16-26 éves férfiak PPE\* populációjában

| Végpont                                      | Silgard |              | Placebo |              | % -ban mért hatásosság (95%-os CI) |
|--|---------|--------------|---------|--------------|------------------------------------|
|  | N       | Esetek száma | N       | Esetek száma |                                    |
| HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók |         |              |         |              |                                    |
| Külső genitális leziók                       | 1394    | 3            | 1404    | 32           | 90,6 (70,1, 98,2)                  |
| Genitális szemölcsök                         | 1394    | 3            | 1404    | 28           | 89,3 (65,3, 97,9)                  |

| Végpont                                      | Silgard |              | Placebo |              | % -ban mért hatásosság<br>(95%-os CI) |
|--|---------|--------------|---------|--------------|---------------------------------------|
|  | N       | Esetek száma | N       | Esetek száma |                                       |
| HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók |         |              |         |              |                                       |
| 1/2/3 fokozatú PIN                           | 1394    | 0            | 1404    | 4            | 100,0 (-52,1, 100,0)                  |

\*A PPE populációba tartozó személyek mind a 3 oltást megkapták a vizsgálatba való bevonástól számított 1 éven belül, nem mutatkozott náluk jelentős eltérés a vizsgálati protokolltól és nem voltak kitéve az adott HPV-típus(ok)nak az 1. dózis beadását megelőzően és a 3. dózis beadását követően 1 hónapig (7. hónap).

A férfiakkal szexuális viszonyt folytató férfiak populációjában a vizsgálat végén az analis leziók vonatkozásában elvégzett elemzés alapján (a követés medián időtartama 2,15 év volt) a HPV 6, 11, 16, 18 okozta 2/3 fokozatú AIN megelőzése elleni hatásosság 74,9% (95%-os CI 8,8, 95,4; 3/194 szemben a 13/208-cal) volt, míg a HPV 16 vagy 18 okozta 2/3 fokozatú AIN megelőzése elleni hatásosság 86,6% (95%-os CI 0,0, 99,7; 1/194 szemben a 8/208-cal) volt.

Az analis carcinoma elleni védelem időtartama jelenleg nem ismert. A 16-26 éves férfiakra vonatkozó 020 sz. protokoll hosszú távú, kibővített vizsgálata során az alapvizsgálatban Silgard-dal oltott férfiak PPE populációjában körülbelül legfeljebb 6 évig nem észleltek HPV okozta megbetegedéseket (HPV 6/11 típusok okozta genitális szemölcsök, HPV 6/11/16/18 okozta külső genitális leziók és HPV 6/11/16/18 okozta bármely fokú AIN a férfiakkal szexuális viszonyt folytatóknál).

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

A teljeskörű analízisbe bevont populáció olyan férfiakból állt, akik a vizsgálat 1. napján fennálló HPV státuszuktól függetlenül legalább egy adag vakcinát kaptak, és az esetek összeszámolása az 1. napon kezdődött. Ez a populáció a vizsgálat kezdetekor fennálló HPV-fertőzés vagy megbetegedések szempontjából az általános férfi populációhoz hasonló.

A Silgard hatásossága a HPV 6, 11, 16, 18 okozta külső genitális szemölcsök ellen 68,1% (95%-os CI: 48,8, 79,3) volt.

A Silgard hatásossága a férfiakkal szexuális viszonyt folytató férfiak alcsoportjában a HPV 6, 11, 16, 18 okozta AIN 2/3-mal szemben 54,2% (18,0, 75,3; 18/275 szemben a 39/276-tal) és a HPV 16 vagy 18 okozta AIN 2/3-mal szemben 57,5% (95%-os CI: -1,8, 83,9; 8/275 szemben 19/276 esettel) volt.

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

A Silgard külső genitális leziók összesített kockázata elleni hatását egy fázis III hatásossági vizsgálatba (020 sz. protokoll) bevont, 2545 vizsgálati személy részvételével, az első adagot követően értékelték. A 14, gyakori HPV-típussal korábban nem fertőzött férfiaknál a Silgard beadása a vakcina- vagy a vakcinában nem megtalálható HPV-típusok okozta külső genitális leziók előfordulási arányát 81,5%-kal (95%-os CI: 58,0, 93,0) csökkentette. A teljeskörű analízisbe bevont populációban a vakcinációnak a külső genitális leziók összesített incidenciájára gyakorolt előnyös hatása kisebb volt, és 59,3%-os (95%-os CI: 40,0, 72,9) csökkenést mutatott, mivel a Silgard a vakcináció időpontjában már fennálló fertőzések vagy megbetegedések lefolyását nem befolyásolja.

#### A biopsziára és definitív terápiás beavatkozásokra gyakorolt hatás

A Silgard-nak a biopsziák arányára és a külső genitális leziók kezelésére gyakorolt hatását az előidéző HPV-típusoktól függetlenül a 020 sz. protokollba bevont, 2545 vizsgálati személynél értékelték. A HPV-nek ki nem tett populációban (a 14 gyakori HPV-típusnak ki nem tett személyek körében) a Silgard a vizsgálat végén 54,2%-kal (95%-os CI: 28,3, 71,4) csökkentette azon férfiak arányát, akik biopszián estek át és 47,7%-kal (95%-os CI: 18,4, 67,1) csökkentette azok arányát, akik kezelésben részesültek. A teljeskörű elemzésbe bevont populációban az ennek megfelelő csökkenés 45,7%-os (95%-os CI: 29,0, 58,7) és 38,1% (95%-os CI: 19,4, 52,6) volt.



## Immunogenitás

### Az immunválasz mérésére irányuló vizsgálatok

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

A Silgard immunogenitását 20 132, 9-26 éves lánynál és nőnél (Silgard n = 10 723; placebo n = 9409), valamint 5417, 9-26 éves fiúnál és férfinél (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) és 3817 és 3819, 24-45 éves nőnél (Silgard n = 1911; placebo n = 1908) 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 16-26 éves férfiakon végzett klinikai vizsgálatok során a Silgard-dal oltott személyek 98,9%-a vált anti-HPV-6, 99,2% 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 átlagtiter (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 fázis III 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 nők és lányok között

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

A 6. táblázat a 9-15 éves 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 nőkben kialakultakkal.

*6. táblázat: 9-15 éves lányok immunogenitásának összehasonlítása 16-26 éves nőkével (per protokoll populáció) a cLIA segítségével mért titer alapján*

|        | 9-15 éves lányok<br>(016 és 018 sz. protokoll) |                   | 16-26 éves nők<br>(013 és 015 sz. protokoll) |                   |
|--------|--|-------------------|--|-------------------|
|        | n  | GMT (95%-os CI)   | n  | GMT (95%-os 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- Geometriai átlagtiter mMU/ml-ben kifejezve (mMU= milli-Merck egység)

A 9-15 éves lányokban a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV válaszok nem maradtak alul a 16-26 éves felnőtt nőkben megfigyeltékhez képest, melyek hatékonyságát a fázis III 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 Silgard hatásosságának extrapolációja férfiak és fiúk között

Három klinikai vizsgálat (016, 018 és 020 sz. protokoll) összehasonlította a Silgard 9-15 éves fiúknál mutatott immunogenitását a 16-26 éves férfiaknál mutatottakkal. A vakcina csoport 97,4-99,9%-a vált szeropozitívá minden vakcina szerotípusra a 3. adag után 1 hónappal.

A 7. táblázat a 9-15 éves fiúknál a 3. adag beadását követő 1 hónapon belül kialakult anti-HPV 6, 11, 16 és 18 GMT-eket hasonlítja össze a 16-26 éves férfiaknál kialakultakkal.

*7. táblázat: 9-15 éves fiúk immunogenitásának összehasonlítása 16-26 éves férfiakéval (per protokoll populáció) a cLIA segítségével mért titer alapján*

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

GMT- Geometriai átlagtiter mMU/ml-ben kifejezve (mMU= milli-Merck egység)

A 9-15 éves fiúknál a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV válaszok nem maradtak alul a 16-26 éves férfiaknál megfigyeltékhez képest, melyek hatásosságát a fázis III vizsgálatok során állapították meg. Az immunogenitás összefüggésben állt az életkorral és a 7. hónapban megfigyelt anti-HPV-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a fiatalabb személyek között.

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

#### 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 csúcértékeket 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 fázis III 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 24-45 éves nőknél végzett fázis III vizsgálatban a 4,0 éves medián követési időtartam után a per protokoll módszerrel értékelt immunogenitási vizsgálatokban szereplő populációba tartozó, Silgard-dal beoltott személyek 91,5%-a volt anti-HPV-6, 92,0%-a volt anti-HPV-11, 97,4%-a volt anti-HPV-16 és 47,9%-a volt anti-HPV-18 szeropozitív a cLIA alapján.

A 020 sz. protokoll alapvizsgálat során Silgard-dal oltott 16-26 éves férfiak követését legfeljebb 10 évig folytatják egy kibővített vizsgálat keretében. A HPV típusától függően a vizsgálati alanyok 48-97%-a, illetve 82-100%-a volt szeropozitív a cLIA és az IgG LIA alapján, az oltás után 6 évvel.

A 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak hosszabb távú követése során a vizsgálat végén a cLIA alapján anti-HPV-6-ra, anti-HPV-11-re, anti-HPV-16-ra és anti-HPV-18-ra szeronegatív személyek is védettek voltak a klinikai betegséggel szemben.

#### Anamnesztikus válaszok (immunmemória) kialakulásának bizonyítása

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

#### HIV-vel fertőzött alanyok

Százhuszonhat, 7-12 éves HIV-fertőzött egyéneken (akik közül 96-an kaptak Silgard-ot) végeztek egy tudományos vizsgálatot, mely a Silgard biztonságosságát és immunogenitását dokumentálta. A szerokonverzió a résztvevők több mint kilencvenhat százalékában bekövetkezett mind a négy antigén esetében. A geometria átlag-titerek (GMT) valamivel alacsonyabbak voltak, mint az azonos korú, nem HIV-fertőzött résztvevőknél, más vizsgálatok során megfigyelt értékek. A csökkent válasz klinikai jelentősége ismeretlen. A biztonságossági profil hasonló volt más, nem HIV-fertőzött egyéneken elvégzett vizsgálatokban észleltekhöz. A vakcináció nem volt hatással a CD4<sup>+</sup> és a plazma HIV RNS-re.

#### A Silgard-ra adott immunválaszok 9-13 éves személyeknél 2 adagos oltási séma alkalmazásakor

Egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy azoknál a lányoknál, akiknek 6 hónapos eltéréssel 2 adag HPV vakcinát adtak be, a 4 HPV-típusra adott antitest-válasz egy hónappal az utolsó adag után nem volt gyengébb, mint azoknál a fiatal nőknél, akik 3 adag vakcinát kaptak 6 hónapon belül.

A per protokoll populációban a 7. hónapban értékelt immunválasz olyan 9-13 éves lányoknál (n = 241), akik (a 0., 6. hónapban) 2 adag Silgard-ot kaptak, nem volt gyengébb, és számszerűen nagyobb volt a 16-26 éves (n = 246), (a 0., 2., 6. hónapban) 3 adag Silgard-ot kapó nőknél megfigyelt immunválasznál.

A 36 hónapos követés után a lányoknál a 4 HPV típusra vonatkozó GMT (2 adag, n = 86) továbbra sem volt gyengébb, mint a nőknél megfigyelt GMT (3 adag, n = 86).

Ugyanebben a vizsgálatban a 9-13 éves lányoknál megfigyelt immunválasz a 2 adagos oltási sémát követően számszerűen kisebb volt, mint a 3 adagos oltási séma után (n = 248 a 7. hónapban; n = 82 a 36. hónapban). E megfigyelések klinikai jelentősége nem ismert.

A 2 adagból álló Silgard oltási sorozatot követő immunitás pontos időtartama még nem került megállapításra.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem értelmezhető.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az egyszeri és ismételt dózis-toxicitási, valamint a lokális tolerancia vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

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 termékenységre.

A teljes humán dózisban (120 mcg összfehérje) hím patkányoknak beadott Silgard nem volt hatással a reprodukív teljesítményre, ide értve a termékenységet, a spermium mennyiségét és motilitását, valamint a vakcinával összefüggésben nem léptek fel nagymértékű vagy histomorphologiai változások a herékben, és nem változott meg a herék súlya sem.

## **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 gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.  
Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

0,5 ml-es szuszpenzió előretöltött fecskendőben (üveg), tolorúddal ellátott dugóval (szilikonos FluroTec bevonatú brómbutil elasztomer vagy bevonat nélküli klórbutil elasztomer) és zárósapkával (brómbutil), 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.) injekcióként használandó.
- Ha a csomagolás 2 különböző hosszúságú tűt tartalmaz, akkor a beteg termete és testsúlya alapján válassza ki az im. beadást biztosító, arra alkalmas tűt.
- A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék vannak benne vagy elszíneződöttnek látszik. Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

### **Az 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.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Nagy-Britannia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. szeptember 15.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

{HH/ÉÉÉÉ}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.hu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA  
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

**Silgard szuszpenziós injekció – egyadagos injekciós üveg, 1, 10 és 20 adag**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Silgard szuszpenziós injekció  
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 6-os típusú HPV L1 fehérjéje  | 20 µg |
| 11-es típusú HPV L1 fehérjéje | 40 µg |
| 16-os típusú HPV L1 fehérjéje | 40 µg |
| 18-as típusú HPV L1 fehérjéje | 20 µg |

amorf alumínium-hidroxí-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

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

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Szuszenziós injekció.  
Egyadagos injekciós üveg, 0,5 ml.  
10 db egyadagos injekciós üveg, adagonként 0,5 ml.  
20 db egyadagos injekciós üveg, adagonként 0,5 ml.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intramuscularis (im.) alkalmazás.  
Használat előtt alaposan felrázandó.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt tájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/358/001 – 1 adag  
EU/1/06/358/002 – 10 adag  
EU/1/06/358/018 – 20 adag

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJÉNEK SZÖVEGE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Silgard szuszpenziós injekció  
Im. alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 adag, 0,5 ml.

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

**Silgard szuszpenziós injekció – előretöltött fecskendő tű nélkül, 1, 10 és 20 adag**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Silgard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben  
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy adag (0,5 ml) tartalma:  
6-os típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg  
11-es típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg  
16-os típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg  
18-as típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg

amorf alumínium-hidroxí-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

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

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Szuszenziós injekció előretöltött fecskendőben.  
1 adag, 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, tű nélkül.  
10 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, tű nélkül.  
20 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, tű nélkül.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intramuscularis (im.) alkalmazás.  
Használat előtt alaposan felrázandó.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt tájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/358/003 – 1 adag  
EU/1/06/358/004 – 10 adag  
EU/1/06/358/019 – 20 adag

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

**Silgard szuszpenziós injekció – előretöltött fecskendő 1 db tűvel, 1, 10 és 20 adag**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Silgard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben  
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 6-os típusú HPV L1 fehérjéje  | 20 µg |
| 11-es típusú HPV L1 fehérjéje | 40 µg |
| 16-os típusú HPV L1 fehérjéje | 40 µg |
| 18-as típusú HPV L1 fehérjéje | 20 µg |

amorf alumínium-hidroxí-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

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

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Szuszenziós injekció előretöltött fecskendőben.  
1 adag, 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, 1 db tűvel.  
10 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 1 db tűvel.  
20 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 1 db tűvel.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intramuscularis (im.) alkalmazás.  
Használat előtt alaposan felrázandó.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt tájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/358/005 – 1 adag

EU/1/06/358/006 – 10 adag

EU/1/06/358/020 – 20 adag

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
A KÜLSŐ DOBOZ SZÖVEGE**

**Silgard szuszpenziós injekció – előretöltött fecskendő, 2 db tűvel, 1, 10 és 20 adag**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Silgard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben  
Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os, 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy adag (0,5 ml) tartalma:

6-os típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg  
11-es típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg  
16-os típusú HPV L1 fehérjéje 40 µg  
18-as típusú HPV L1 fehérjéje 20 µg

amorf alumínium-hidroxi-foszfát-szulfátra (0,225 mg alumínium) adszorbeálva.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

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

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Szuszenziós injekció előretöltött fecskendőben.

1 adag, 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, 2 db tűvel.

10 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 2 db tűvel.

20 adag, adagonként 0,5 ml, előretöltött fecskendőben, minden adag 2 db tűvel.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intramuscularis (im.) alkalmazás.

Használat előtt alaposan felrázandó.

Használat előtt olvassa el a mellékelt tájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható: HH/ÉÉÉÉ

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőket tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/358/007 – 1 adag

EU/1/06/358/008 – 10 adag

EU/1/06/358/021 – 20 adag

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Az előretöltött fecskendő címkéjének szövege

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Silgard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben

Im. alkalmazás.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.: HH/ÉÉÉÉ

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

1 adag, 0,5 ml.

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Merck Sharp & Dohme Ltd.

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ  
(INJEKCIÓS ÜVEG)**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Silgard szuszpenziós injekció

Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os és 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

#### **Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja az oltóanyagot, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Silgard és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Silgard alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Silgard-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Silgard-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **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 tartoznak a női nemi szervek (méhnyak, szeméremtest és hüvely) rák megelőző állapotai, a végbélnyílás rák megelőző állapotai és a nemiszervek szemölcssei férfiaknál és nőknél, valamint a méhnyakrák és a végbélnyílás rákja. A HPV 16-os és 18-as típusai felelősek a méhnyakrákos megbetegedések hozzávetőleg 70%-áért, a végbélnyílás rák esetek 75-80%-áért, a szeméremtest és hüvely HPV okozta rák megelőző állapotának 70%-áért, valamint a végbélnyílás HPV okozta rák megelőző állapotainak 75%-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 személyekre, akik már az oltóanyag bármelyik HPV típusa által okozott makacs fertőzésben vagy megbetegedésben szenvednek. Azon személyek számára azonban, akik már megfertőződtek az oltóanyagban foglalt egy vagy több HPV típusal, a Silgard védelmet nyújt az oltóanyagban lévő többi HPV típusal összefüggő betegségekkel 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 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak 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 típus-specifikus ellenanyagok termelődnek.

A Silgard-ot a hivatalos ajánlások alapján kell használni.

## 2. Tudnivalók a Silgard alkalmazása előtt

### Ne alkalmazza a Silgard-ot, ha:

- Ön vagy gyermeke allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy a Silgard egyéb összetevőjére (felsorolásukat lásd „Egyéb összetevők” alatt – 6. pont).
- Ön vagy gyermeke allergiás reakciókat tapasztalt, miután megkapta a Silgard egy adagját.
- Ön vagy gyermeke bármilyen lázas megbetegedésben szenved. A hőemelkedés vagy felső légúti fertőzés (például a megfázás) önmagában még nem indokolja az oltás elhalasztását.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Silgard alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön vagy gyermeke

- véralvadási rendellenességben (olyan megbetegedésben, mely a normálnál erősebb vérzéssel jár), például hemofiliában (vérzékenység) szenved
- ha Önnek vagy gyermekének legyengült az immunrendszere, pl. genetikai hiba, HIV-fertőzés (humán immundeficiencia vírus-fertőzés) vagy az immunrendszerre ható gyógyszerek miatt

Bármilyen injekció beadása után (főként serdülőknél) előfordulhat néha összeeséssel együttjáró ájulás. Ezért kérjük, közölje kezelőorvosával vagy a szakszeméllyel, ha Ön elájult már egy korábbi oltás során.

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 Önnek vagy gyermekének a Silgard-ról

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

### Egyéb gyógyszerek vagy oltóanyagok és a Silgard

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 [inaktívált](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 az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Silgard beadható szoptató vagy szoptatni szándékozó nőknek.

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

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

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Silgard-ot?**

A Silgard-ot orvosa adja be injekció formájában. A Silgard 9 éves kortól kezdve serdülőknek és felnőtteknek adható.

#### **Amennyiben Ön 9-13 éves személy (de még nem töltötte be a 14. életévét)**

A Silgard egy 2 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 6 hónappal

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Silgard beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció beadása után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció beadása után 6 hónappal

A második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb 3 hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

#### **Amennyiben Ön 14 év feletti személy**

A Silgard egy 3 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció után 6 hónappal

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.

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).

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 dózisát:**

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 sorozatot szintén a Silgard-dal, és nem egy másfajta HPV-oltóanyaggal kell befejezni.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.



#### 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 fejfájást is.

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

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, köztük nehézlégzést, zihálást (hörgőgörcsöt), 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, lábokban vagy felsőtesten), szédülés, hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalmak, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hidegrázás, általános rossz közérzet, szokásosnál könnyebben fellépő vérzés vagy véraláfutás, valamint bőrfertőzés az injekció beadása helyén.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell a Silgard-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:) után ne alkalmazza a vakcinát. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 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 fehérjéi.

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, víruszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

<sup>3</sup>amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátra (0,225 milligramm Al) adszorbeálva

A vakcina szuszpenzió egyéb összetevői:

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

### Milyen a Silgard 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, 10, illetve 20 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

#### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road  
Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

#### Gyártó

Merck Sharp and Dohme  
B.V., Waarderweg, 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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: 8007 4433 (+356 99917558)

**България**

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

**Česká republika**

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

**Eesti**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@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  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}.**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.hu>) található.

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

A vakcinát eredeti formájában kell felhasználni; nem szükséges hígítani vagy feloldani. A vakcina teljes javasolt adagját fel kell használni.

Használat előtt alaposan felrázandó. A vakcina közvetlenül az alkalmazás előtti felrázása a szuszpenzió megőrzéséhez szükséges.

A parenterális gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmazznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A vakcinát meg kell semmisíteni, ha részecskék vagy elszíneződés látható benne.

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ  
(ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ)**

## **Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára**

### **Silgard szuszpenziós injekció előretöltött fecskendőben**

Humán papillómavírus vakcina [6-os, 11-es, 16-os és 18-as típus] (Rekombináns, adszorbeált)

#### **Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja az oltóanyagot, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Silgard és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Silgard alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Silgard-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Silgard-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **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 tartoznak a női nemi szervek (méhnyak, szeméremtest és hüvely) rák megelőző állapotai, a végbélnyílás rák megelőző állapotai és a nemiszervek szemölcssei férfiaknál és nőknél, valamint a méhnyakrák és a végbélnyílás rákja. A HPV 16-os és 18-as típusai felelősek a méhnyakrákos megbetegedések hozzávetőleg 70%-áért, a végbélnyílás rák esetek 75-80%-áért, a szeméremtest és hüvely HPV okozta rák megelőző állapotának 70%-áért, valamint a végbélnyílás HPV okozta rák megelőző állapotainak 75%-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 személyekre, akik már az oltóanyag bármelyik HPV típusa által okozott makacs fertőzésben vagy megbetegedésben szenvednek. Azon személyek számára azonban, akik már megfertőződtek az oltóanyagban foglalt egy vagy több HPV típusal, a Silgard védelmet nyújt az oltóanyagban lévő többi HPV típusal összefüggő betegségekkel 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 16-45 éves nők és 16-26 éves férfiak 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 típus-specifikus ellenanyagok termelődnek.

A Silgard-ot a hivatalos ajánlások alapján kell használni.

## 2. Tudnivalók a Silgard alkalmazása előtt

### Ne alkalmazza a Silgard-ot, ha:

- Ön vagy gyermeke allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy a Silgard egyéb összetevőjére (felsorolásukat lásd „Egyéb összetevők” alatt – 6. pont).
- Ön vagy gyermeke allergiás reakciókat tapasztalt, miután megkapta a Silgard egy adagját.
- Ön vagy gyermeke bármilyen lázas megbetegedésben szenved. A hőemelkedés vagy felső légúti fertőzés (például a megfázás) önmagában még nem indokolja az oltás elhalasztását.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Silgard alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Ön vagy gyermeke

- véralvadási rendellenességben (olyan megbetegedésben, mely a normálnál erősebb vérzéssel jár), például hemofiliában (vérzékenység) szenved
- ha Önnek vagy gyermekének legyengült az immunrendszere, pl. genetikai hiba, HIV-fertőzés (humán immundeficiencia vírus-fertőzés) vagy az immunrendszerre ható gyógyszerek miatt

Bármilyen injekció beadása után (főként serdülőknél) előfordulhat néha összeeséssel együttjáró ájulás. Ezért kérjük, közölje kezelőorvosával vagy a szakszeméllyel, ha Ön elájult már egy korábbi oltás során.

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 Önnek vagy gyermekének a Silgard-ról

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

### Egyéb gyógyszerek vagy oltóanyagok és a Silgard

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 [inaktívált](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 az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

### Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Silgard beadható szoptató vagy szoptatni szándékozó nőknek.

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

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

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Silgard-ot?**

A Silgard-ot orvosa adja be injekció formájában. A Silgard 9 éves kortól kezdve serdülőknek és felnőtteknek adható.

#### **Amennyiben Ön 9-13 éves személy (de még nem töltötte be a 14. életévét)**

A Silgard egy 2 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 6 hónappal

Ha a vakcina második adagja az első adag után kevesebb, mint 6 hónappal kerül beadásra, minden esetben be kell adni egy harmadik adagot is.

A Silgard beadható másképpen, egy 3 adagos oltási séma alapján is:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció beadása után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció beadása után 6 hónappal

A második adagot leghamarabb egy hónappal az első adag beadását követően, a harmadik adagot pedig leghamarabb 3 hónappal a második adag beadását követően szabad beadni. Mindhárom adagot egy éven belül be kell adni. További információért kérjük, forduljon kezelőorvosához.

#### **Amennyiben Ön 14 év feletti személy**

A Silgard egy 3 adagos oltási séma szerint adható be:

- Első injekció: egy kiválasztott időpontban
- Második injekció: az első injekció után 2 hónappal
- Harmadik injekció: az első injekció után 6 hónappal

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.

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).

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 dózisát:**

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 sorozatot szintén a Silgard-dal, és nem egy másfajta HPV-oltóanyaggal kell befejezni.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 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 fejfájást is.

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

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, köztük nehézlégzést, zihálást (hörgőgörcsöt), 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, lábokban vagy felsőtesten), szédülés, hányás, ízületi fájdalom, izomfájdalmak, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, hidegrázás, általános rossz közérzet, szokásosnál könnyebben fellépő vérzés vagy véraláfutás, valamint bőrfertőzés az injekció beadása helyén.

#### Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell a Silgard-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.



## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 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 fehérjéi.

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 rekombináns törzse (1895 törzs) által termelt L1 fehérje, vírusszerű részecskék formájában, rekombináns DNS technológiával előállítva

<sup>3</sup>amorf alumínium-hidroxifoszfát-szulfátra (0,225 milligramm Al) adszorbeálva

A vakcina szuszpenzió egyéb összetevői:

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

### Milyen a Silgard 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 kiszerelési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

#### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road  
Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Nagy-Britannia

#### Gyártó

Merck Sharp and Dohme  
B.V., Waarderweg, 39  
2031 BN Haarlem  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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: 8007 4433 (+356 99917558)

**България**

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

**Česká republika**

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

**Eesti**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@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  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {HH/ÉÉÉÉ}.**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.hu>) található.

**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 gyógyszereket alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e látható részecskéket és nincsenek-e elszíneződve. A vakcinát 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.