

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Silgard suspensija injekcijām  
Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē

Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

|   |               |
|---|---------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 6. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>  | 20 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 11. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 40 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 16. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 40 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 18. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 20 mikrogramu |

<sup>1</sup>Cilvēka papilomas vīruss = HPV (*Human Papillomavirus* – HPV).

<sup>2</sup>L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

<sup>3</sup>adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta adjuvanta (0,225 miligrami Al).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Silgard, suspensija injekcijām.  
Silgard, suspensija injekcijām pilnšļircē.

Pirms samaisīšanas Silgard var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas samaisīšanas Silgard ir balts, duļķains šķidrums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Silgard ir vakcīna, ko lieto no 9 gadu vecuma sekojošu stāvokļu profilaksē:

- dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi, anālās atveres pirmsvēža bojājumi, dzemdes kakla vēzis un anālās atveres vēzis, ko izraisa noteikti onkogēni cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi;
- dzimumorgānu smailās kondilomas (*condyloma acuminata*), ko izraisa specifiski HPV tipi.

Svarīgu informāciju par datiem, kas pamato šo indikāciju skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

Silgard lietošana jāordinē atbilstoši oficiālām rekomendācijām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Personas no 9 līdz 13 gadu vecumam ieskaitot*

Silgard var ievadīt pēc 2 devu shēmas (0,5 ml deva 0, 6 mēnesī) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja otrā vakcīnas deva ievadīta ātrāk kā 6 mēnešus pēc pirmās devas, noteikti jāievada arī trešā deva.

Alternatīvi Silgard var ievadīt pēc 3 devu shēmas ( 0,5 ml deva 0, 2, 6 mēnesī). Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā.

#### *Personas no 14 gadiem un vecāki*

Silgard jāievada atbilstoši 3 devu vakcinācijas shēmai (0,5 ml deva 0, 2, 6 mēnesī).

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā.

Silgard lietošanai ir jābūt saskaņā ar oficiālajām vadlīnijām.

#### *Pediatriskā populācija*

Silgard drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 9 gadiem nav noteikti. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Personām, kuras saņem pirmo Silgard devu, ieteicams pabeigt pilnu vakcinācijas kursu ar Silgard (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Revakcinācijas nepieciešamība nav noteikta.

#### Lietošanas veids

Vakcīna jāievada intramuskulāras injekcijas veidā. Ieteicamā ievadīšanas vieta ir augšdelma deltoīdais apvidus vai augšstilba augšējais anterolaterālais apvidus.

Silgard nedrīkst injicēt intravaskulāri. Nav pētīta ne subkutāna, ne intradermāla lietošana. Šīs lietošanas metodes nerekomendē (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai jebkuru no palīgvielām.

Personas, kurām pēc Silgard devas attīstās simptomi, kas liecina par paaugstinātu jutību, turpmākās Silgard devas nedrīkst saņemt.

Silgard ievadīšana jāatliek personām, kurām ir akūta, smaga slimība ar drudzi. Tomēr neliela infekcija, piemēram, viegla augšējo elpceļu infekcija vai neliels drudzis, nav kontrindikācija imunizācijai.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lēmumu vakcinēt jāpieņem katrai personai individuāli, ņemot vērā iepriekšējo HPV ietekmes risku un iespējamo ieguvumu no vakcinācijas.

Tāpat kā visu injicējamo vakcīnu gadījumā, vienmēr jābūt viegli pieejamai atbilstošai ārstēšanai, jo retos gadījumos pēc vakcīnas ievadīšanas var parādīties anafilaktiskas reakcijas.

Kā psihogēna reakcija uz injekciju, īpaši pusaudžiem, pēc jebkuras vakcinācijas vai pat pirms tās reizēm var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tam var sekot vairāki neiroloģiski simptomi, piemēram, pārejoši redzes traucējumi, parestēzija un toniski-kloniskas kustības atgūšanās laikā. Tādēļ, vakcinētās personas jānovēro apmēram 15 minūtes pēc vakcīnas ievadīšanas. Svarīgi nodrošināt apstākļus, lai izvairītos no kritiena laikā gūtajiem ievainojumiem.

Tāpat kā citu vakcīnu gadījumā, vakcinācija ar Silgard nenodrošina aizsardzību visiem tās saņēmējiem. Silgard pasargās tikai no tām slimībām, ko izraisa HPV 6., 11., 16. un 18. tipi, un daļēji

pasargās pret slimībām, ko izraisa noteikti HPV radniecīgi tipi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Silgard paredzēts tikai profilaktiskai lietošanai un tas neietekmē aktīvās HPV infekcijas vai klīniski manifestētas slimības. Silgard nav pierādītas terapeitiskās efektivitātes. Tādēļ vakcīna nav indicēta dzemdes kakla vēža, augstas pakāpes dzemdes kakla, vulvas un maksts displastisku bojājumu vai dzimumorgānu kondilomu ārstēšanai. Tā nav arī paredzēta, lai aizkavētu citu ar HPV saistītu diagnosticētu bojājumu progresēšanu.

Silgard nepasargā no bojājumiem ar vakcīnas sastāvā esošo HPV tipu personas, kuras inficētas ar šo HPV tipu pirms vakcinācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietojot Silgard pieaugušām sievietēm, jāņem vērā atšķirīga HPV tipu izplatība dažādos ģeogrāfiskos apgabalos.

Vakcīna nevar aizstāt rutīnas dzemdes kakla skrīningu. Tā kā nav 100% efektīvu vakcīnu un Silgard nepasargās no visiem HPV tipiem vai pret esošu HPV infekciju, rutīnas dzemdes kakla skrīninga nepieciešamība saglabājas, un tā jāveic saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

Tika vērtēta vakcīnas drošība un imūnogenitāte 7 līdz 12 gadus veciem indivīdiem, kuri bija inficēti ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Personām ar imūnreakcijas traucējumiem spēcīgas imūnsupresīvas terapijas, ģenētiska defekta vai citu iemeslu dēļ var nebūt reakcijas pret vakcīnu.

Šī vakcīna ar piesardzību jāordinē personām ar trombocitopēniju vai jebkuriem koagulācijas traucējumiem, jo pēc intramuskulāras injekcijas šiem indivīdiem var parādīties asiņošana.

Aizsardzības ilgums pašlaik nav zināms. Aizsardzības efektivitāte novērota 4,5 gadus pēc 3 devu vakcinācijas sērijas pabeigšanas. Ilgtermiņa papildus pētījumi tiek veikti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pašlaik notiek ilgstoši novērojuma pētījumi aizsardzības ilguma noteikšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav datu par lietošanas drošumu, imūnogenitāti vai efektivitāti, kas apstiprinātu iespējamu Silgard aizstāšanu vakcinācijas periodā ar citu HPV vakcīnu, kas neietver tos pašus HPV tipus. Tādēļ ir svarīgi, lai tāda pati vakcīna būtu izrakstīta pilnam vakcinācijas kursam.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Visos klīniskos pētījumos personas, kuras 6 mēnešu laikā pirms pirmās vakcīnas devas bija saņēmušas imūnglobulīnu vai no asinīm iegūtus produktus, tika izslēgtas.

##### Lietošana kopā ar citām vakcīnām

Silgard ordinēšana vienlaicīgi (bet injicējamām vakcīnām atšķirīgās injekcijas vietās) ar B hepatīta (rekombinanto) vakcīnu HPV tipu imūnās atbildes reakciju neietekmēja. Seroprotekcijas rādītāji (proporcionālais personu skaits, kuras sasniedza protektīvo anti-HBs seroprotekcijas līmeni  $\geq 10$  mSV/ml) nemainījās (96,5% vienlaicīgai vakcinācijai un 97,5% tikai B hepatīta vakcīnai). Anti-HBs ģeometriski vidējie antivielu titri vienlaicīgas lietošanas gadījumā nedaudz samazinājās, bet šī novērojuma klīniskā nozīme nav noskaidrota.

Silgard var ordinēt vienlaikus ar kombinēto, revakcinācijai paredzētu vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomiēlīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcīnas), nenovērojot nozīmīgu ietekmi uz imūnās atbildes reakciju pret jebkuru no šīm vakcīnām. Tomēr vienlaicīgas lietošanas gadījumā novēroja tendenci samazināties anti-HPV ģeometriski vidējam antivielu titram (GMTs). Šī novērojuma klīniskā

nozīme nav noskaidrota. To pamato rezultāti, kas iegūti klīniskajā pētījumā, kurā kombinētā dTap-IPV vakcīna tika ievadīta kopā ar pirmo Silgard devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga Silgard lietošana ar citām vakcīnām, izņemot iepriekš minētās, nav pētīta.

#### Lietošana kopā ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos 57,5% sieviešu vecumā no 16 līdz 26 gadiem un 31,2% sieviešu vecumā no 24 līdz 45 gadiem, kuras saņēma Silgard, lietoja hormonālos kontraceptīvos līdzekļus vakcinācijas periodā. Izrādījās, ka hormonālo kontraceptīvo līdzekļu lietošana neietekmēja imūnreakciju pret Silgard.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Specifiski pētījumi par vakcīnas lietošanu grūtniecēm nav veikti. Klīniskās attīstības programmas laikā, kurā tika iekļautas 3819 sievietes (vakcīnas grupā 1894 vs. placebo 1925), tika ziņots par vismaz vienu grūtniecību. Starp personām, kuras saņēma Silgard, un personām, kuras saņēma placebo, nebija nozīmīgas atšķirības iedzimto anomāliju veidos vai grūtniecību ar blakusparādībām proporcijās. Šie dati par grūtniecēm (vairāk nekā 1000 iedarbībai pakļautu grūtniecību iznākumi), neliecina ne par iedzimtiem defektiem, ne par toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo.

Nav informācijas par gadījumiem saistībā ar zāļu drošību, ja Silgard ordinēja grūtniecības periodā. Tomēr šie dati nav pietiekami, lai rekomendētu lietot Silgard grūtniecības periodā. Vakcinācija jāatliek līdz grūtniecības beigām.

##### Barošana ar krūti

Klīnisko pētījumu vakcinācijas periodā mātēm, kuras baroja bērnu ar krūti, un kurām ordinēja Silgard vai placebo, novēroto blakusparādību attiecība mātēm un bērniem, ko baro ar krūti, starp vakcinācijas un placebo grupu bija salīdzināma. Turklāt, vakcīnas imunogenitāte bija salīdzināma mātēm, kuras baroja un mātēm, kuras nebaroja bērnu ar krūti.

Tāpēc Silgard drīkst lietot, barojot bērnu ar krūti.

##### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Netika novērota ietekme uz žurku tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### ***a. Drošuma profila kopsavilkums***

7 klīniskos pētījumos (6 placebo - kontrolēti) personām ievadīja Silgard vai placebo reģistrēšanas dienā un apmēram 2 un 6 mēnešus vēlāk. Dažām personām (0,2%) vakcinēšana blakusparādību dēļ tika atcelta. Visos klīniskos pētījumos (6 pētījumi) vai iepriekš norobežotā pētāmās populācijas apakšgrupā (viens pētījums) 14 dienas pēc katras Silgard vai placebo injekcijas tika izvērtēts drošums, uzraudzībai izmantojot vakcinācijas karti (*vaccination report card* - VRC). Uzraudzība ar VRC tika veikta 10088 personām (6995 meitenēm un sievietēm 9 līdz 45 gadu vecumā un 3093 vīriešu kārtas

personām 9 līdz 26 gadu vecumā reģistrēšanas brīdī), kuras saņēma Silgard, un 7995 personām (5692 sievietes un 2303 vīrieši), kuras saņēma placebo.

Visbiežāk novērotās blakusparādības bija nevēlamas reakcijas injekcijas vietā (77,1% no vakcinētajām personām 5 dienu laikā pēc jebkuras vakcinācijas reizes) un galvassāpes (16,6% no vakcinētajām personām). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas.

### ***b. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā***

#### **Klīniskie pētījumi**

Starp personām, kuras saņēma Silgard, tika novērotas ar vakcīnu saistītas blakusparādības (norādītās 1. tabulā zemāk), kuru sastopamības biežums bija vismaz 1,0%, un tās arī novēroja biežāk, salīdzinot ar placebo. Blakusparādības tika klasificētas atkarībā no biežuma, izmantojot sekojošus standartus:

[Ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); Bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); Retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); Reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); Ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ )].

#### **Pieredze pēcreģistrācijas periodā**

1. tabulā zemāk ir iekļautas arī papildu blakusparādības, par kurām tika spontāni ziņots no visas pasaules, lietojot Silgard pēcreģistrācijas periodā. Tā kā šie gadījumi tika ziņoti brīvprātīgi no nenoteikta skaita pacientu grupas, ne vienmēr ir iespējams ticami novērtēt to sastopamības biežumu vai noskaidrot cēloņsakarību ar vakcīnas iedarbību. Tādējādi, šo blakusparādību biežums ir kvalificēts kā "nav zināmi".

*1. tabula: Nevēlamās blakusparādības pēc Silgard lietošanas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā*

| <b>Orgānu sistēma</b>                               | <b>Biežums</b> | <b>Nevēlamās blakusparādības</b>   |
|---|----------------|--|
| Infekcijas un infestācijas                          | Nav zināmi     | Celulīts injekcijas vietā*   |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi            | Nav zināmi     | Idiopātiska trombocitopēniskā purpura*, limfadenopātija*   |
| Imūnās sistēmas traucējumi                          | Nav zināmi     | Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas*   |
| Nervu sistēmas traucējumi                           | Ļoti bieži     | Galvassāpes  |
|   | Nav zināmi     | Akūts diseminēts encefalomiēlīts*, reibonis <sup>1</sup> , Gijēna-Barē sindroms*, ģībonis, ko dažkārt pavada toniski-kloniskas kustības* |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                       | Bieži          | Slikta dūša  |
|   | Nav zināmi     | Vemšana*   |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi      | Bieži          | Sāpes ekstremitātēs  |
|   | Nav zināmi     | Artralģija*, mialģija*   |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Ļoti bieži     | Injekcijas vietā: eritēma, sāpes, pietūkums  |
|   | Bieži          | Pireksija<br>Injekcijas vietā: asinsizplūdumi, nieze   |
|   | Nav zināmi     | Astēnija*, drebuļi*, nogurums*, savārgums*   |

\* Blakusparādības pēcreģistrācijas periodā (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<sup>1</sup> Klīnisko pētījumu laikā sievietēm tika novērots reibonis, kā bieži sastopama blakusparādība. Vīriešiem, kuri saņēma vakcīnu, reibonis netika novērots biežāk kā tiem, kuri saņēma placebo.

Turklāt blakusparādību, ko pētnieki atzina par saistītām ar vakcīnu vai placebo, sastopamības biežums klīniskajos pētījumos bija mazāks par 1 %:

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Ļoti reti: bronhospazma.

### Ādas un zemādas audu bojājumi:

Reti: nātrene.

Par deviņiem nātrenes gadījumiem (0,06%) tika ziņots Silgard grupā un 20 gadījumi (0,15%) tika novēroti adjuvantu saturošā placebo grupā.

Klīniskajos pētījumos, novērošanas periodā indivīdiem drošības grupā tika ziņots par jebkādu jaunu medicīniska rakstura izpausmi. No 15706 indivīdiem, kuri saņēma Silgard, un 13617 indivīdu, kuri saņēma placebo, tika ziņots par 39 nespecifiska artrīta/locītavu bojājuma gadījumiem, 24 no tiem bija Silgard grupā un 15 – placebo grupā.

Klīniskajā pētījumā ar 843 veseliem pusaudžiem un pusaudzēm vecumā no 11-17 gadiem, lietojot pirmo Silgard devu kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai, biežāk tika ziņots par pietūkumu injekcijas vietā un galvassāpēm pēc vienlaikus lietošanas. Novērotā atšķirība bija <10% un lielākajai daļai pacientu tika ziņots par viegli vai mēreni izteiktām blakusparādībām.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Ir ziņojumi par augstāku Silgard devu ievadīšanu nekā rekomendēts.

Visumā blakusparādību profils pārdozēšanas gadījumā bija salīdzināms ar to, kāds novērots pie rekomendētām vienreizējām Silgard devām.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Vīrusu vakcīnas, ATĶ kods: J07BM01.

#### *Darbības mehānisms*

Silgard ir adjuvanta, neinfekcioza rekombinanta kvadrivalenta vakcīna, kas pagatavota no HPV 6., 11., 16. un 18. tipu L1 proteīnu lielāko kapsīdu augsti attīrītām, vīrusiem līdzīgām daļiņām (*virus-like particles – VLPs*). VPLs nesatur vīrusu DNS, tās nevar inficēt šūnas, vairoties vai izraisīt slimību. HPV inficē tikai cilvēkus, bet pētījumi ar analogiem papilomavīrusiem dzīvniekiem liek domāt, ka LI VPL vakcīnu efektivitāte tiek nodrošināta ar humorālās imūnās atbildes reakcijas veidošanos.

Noteikts, ka HPV 16 un HPV 18 izraisa aptuveni 70% dzemdes kakla vēžu un 75-80% anālās atveres vēžu; 80% adenokarcinomu *in situ* (AIS); 45-70% augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN 2/3); 25% zemas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN 1); aptuveni 70% ar HPV saistītu augstas pakāpes vulvas (VIN 2/3) un maksts (VaIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu un 80% ar HPV saistītu augstas pakāpes anālās atveres (AIN 2/3) intraepiteliālo jaunveidojumu. HPV 6 un 11 izraisa aptuveni 90% no dzimumorgānu kondilomu un 10% zemas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliālo jaunveidojumu (CIN 1). CIN 3 un AIS tiek uzskatīti par invazīva dzemdes kakla vēža tiešiem priekštečiem.

4.1. apakšpunktā minētais termins "dzimumorgānu pirmsvēža bojājumi" attiecas uz augstas pakāpes dzemdes kakla intraepiteliāliem jaunveidojumiem (CIN 2/3), augstas pakāpes vulvas intraepiteliāliem

jaunveidojumiem (VIN 2/3) un augstas pakāpes maksts intraepiteliāliem jaunveidojumiem (VaIN 2/3).

Apakšpunktā 4.1. minētais termins "anālās atveres pirmsvēža bojājumi" attiecas uz augstas pakāpes anālās atveres intraepiteliāliem jaunveidojumiem (AIN 2/3).

Indikāciju pamato pierādīta Silgard efektivitāte sievietēm no 16 līdz 45 gadu vecumam un vīriešiem vecumā no 16 līdz 26 gadiem un pierādīta Silgard imunogenitāte bērniem un pusaudžiem 9 līdz 15 gadus vecumā.

### *Klīniskie pētījumi*

#### Efektivitāte sievietēm vecumā no 16 līdz 26 gadiem

Silgard efektivitāte 16- līdz 26- gadus vecām sievietēm tika novērtēta 4 placebo-kontrolētos, dubultaklos, randomizētos II un III fāzes klīniskajos pētījumos, kopumā iekļaujot 20541 sievietes, kuras iekļāva un vakcinēja bez iepriekš veikta HPV infekcijas klātbūtnes skrīninga.

Primārie efektivitātes noteikšanas gala uzstādījumi bija ar HPV 6-, 11-,16- vai 18-saistītie vulvas un maksts bojājumi (dzimumorgānu kondilomas, VIN, VaIN) un jebkuras pakāpes CIN un dzemdes kakla vēzis (protokols 013, FUTURE I), ar HPV 16- vai 18-saistītie CIN 2/3 un AIS un dzemdes kakla vēzis (protokols 015, FUTURE II), ar HPV 6-, 11-, 16- vai 18- saistītās pastāvīgās infekcijas un slimības (protokols 007), un ar HPV 16-saistītās pastāvīgās infekcijas (protokols 005). Primārās efektivitātes analīzes, attiecībā uz vakcīnas HPV tipiem (HPV 6, 11, 16 un 18), tika veiktas katra protokola efektivitātes (per-protocol efficacy – PPE) populācijā (t.i. visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un neārstēti attiecībā pret atbilstošiem HPV tipiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)).

Efektivitātes rezultāti uzrādīti pētījuma protokolu kombinētajai izvērtēšanai. Efektivitāti pret CIN 2/3 vai AIS, kuri saistīti ar HPV, 16/18 pamato dati no protokoliem 005 (tikai gala uzstādījumi attiecībā uz HPV 16), 007, 013 un 015. Vidējais novērošanas laiks šiem pētījumiem bija 4,0; 3,0; 3,0 un 3,0 gadi attiecīgi protokolam 005, protokolam 007, protokolam 013 un protokolam 015. Vidējais novērošanas laiks kombinētiem protokoliem (005, 007, 013 un 015) bija 3,6 gadi. Rezultāti, kas iegūti atsevišķos pētījumos, atbalsta kombinētās izvērtēšanas rezultātus. Silgard bija efektīvs pret HPV slimību, kuru izraisīja katrs no vakcīnas sastāvā esošajiem četriem HPV tipiem. Pētījuma beigās, personas, kuras tika iesaistītas divos 3. fāzes pētījumos (protokols-013 un protokols-015), tika novērotas līdz pat 4 gadiem (vidēji 3,7 gadus).

Klīniskajos pētījumos kā dzemdes kakla vēža surogātmarķieri tika izmantoti 2./3. pakāpes (vidēja līdz augstas pakāpes displāzija) dzemdes kakla intraepiteliālie jaunveidojumi (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* - CIN) un adenokarcinoma *in situ* (AIS).

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 015 tika novērotas 2084 sievietes, kuras tika vakcinētas ar Silgard 16-23 gadu vecumā pamatpētījumā . PPE populācijā līdz pat aptuveni 12 gadiem netika novērots neviens ar HPV saistītas slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts augstas pakāpes CIN gadījums). Šajā pētījumā ilgstoša aizsardzība statistiski tika demonstrēta aptuveni 10 gadus.

#### Efektivitāte sievietēm, kuras bija neārstētas attiecībā pret atbilstošo vakcīnas HPV tipu(iem)

Efektivitāte tika noteikta, sākot ar 7. mēneša vizīti. Kopumā 73% sievietes iesaistīšanas laikā bija neārstētas (PCR negatīvas un seronegatīvas) attiecībā pret visiem 4 HPV tipiem.

Efektivitātes rezultātu attiecīgie gala rādītāji, kuri tika analizēti 2. gadā pēc iesaistīšanās katra protokola populācijā un pētījuma beigās (vidējais novērošanas laiks = 3,6 gadi), atspoguļoti 2. tabulā.



Papildus analīzē tika novērtēta Silgarda efektivitāte pret CIN 3 un AIS, kuri saistīti ar HPV 16/18.

2. tabula: Silgard efektivitātes analīze pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem PPE populācijā

|  | Silgard                            | Placebo                            | % Efektivitāte pēc 2 gadiem (95% TI) | Silgard                             | Placebo                             | % Efektivitāte *** pētījuma beigās (95% TI) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
|  | Gadījumu skaits<br>Personu skaits* | Gadījumu skaits<br>Personu skaits* |                                      | Gadījumu skaits<br>Personu skaits * | Gadījumu skaits<br>Personu skaits * |   |
| Ar HPV 16/18 saistītas CIN 2/3 vai AIS | 0<br>8487                          | 53<br>8460                         | 100,0<br>(92,9;<br>100,0)            | 2**<br>8493                         | 112<br>8464                         | 98,2<br>(93,5; 99,8)                        |
| Ar HPV 16/18 saistīta CIN 3            | 0<br>8487                          | 29<br>8460                         | 100<br>(86,5;<br>100,0)              | 2**<br>8493                         | 64<br>8464                          | 96,9<br>(88,4; 99,6)                        |
| Ar HPV 16/18 saistīta AIS              | 0<br>8487                          | 6<br>8460                          | 100<br>(14,8;<br>100,0)              | 0<br>8493                           | 7<br>8464                           | 100<br>(30,6; 100,0)                        |

\*Personu skaits ar vismaz vienu novērošanas vizīti pēc 7. mēneša

\*\*Pamatojoties uz viroloģiskiem pierādījumiem, pirmais CIN 3 gadījums hroniski ar HPV 52 inficētai pacientei iespējams ir cēloniski saistīts ar HPV 52. HPV 16 tika konstatēts tikai 1 no 11 paraugiem (32,5 mēnesī) un tas netika noteikts audos, kas izgriezti LEEP (Cilpas elektrokonizācijas procedūras - *Loop Electro-Excision Procedure*) laikā. Otrajā CIN 3 gadījumā, kuru 1. dienā (2 no 9 paraugiem) novēroja ar HPV 51 inficētai pacientei; HPV 16 tika konstatēts 51. mēnesī veiktajā biopsijā (1 no 9 paraugiem); un 52. mēnesī HPV 56 tika konstatēts 3 no 9 audu paraugiem, kas izgriezti LEEP laikā.

\*\*\*Pacientes tika novērotas līdz pat 4 gadiem (vidēji 3,6 gadus)

Piezīme: Punktu aprēķini un ticamības intervāli pielāgoti novērojuma cilvēklaikam.

Pētījuma beigās un kombinētos protokolos,

- Silgard efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistīto CIN 1 bija 95,9 % (95% TI: 91,4; 98,4),
- Silgard efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistīto CIN (1, 2, 3) vai AIS bija 96,0 % (95% TI: 92,3; 98,2),
- Silgard efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistīto VIN2/3 un VaIN 2/3 bija 100 % (95% TI: 67,2; 100) un 100% (95% TI:55,4; 100) attiecīgi,
- Silgard efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-,16-, 18- saistītām dzimumorgānu kondilomām bija 99,0% (95% TI: 96,2; 99,9).

Dati no protokola 012 par Silgard efektivitāti pret 6 mēnešus ilgu, pastāvīgu infekciju [paraugi pozitīvi pēc divām vai vairāk sekojošām vizītēm ik pēc 6 mēnešiem ( $\pm$  1 mēnesis) vai ilgāk], kas saistīta ar HPV 16. un HPV 18. tipiem, attiecīgi bija 98,7 % (95 % TI: 95,1; 99,8) un 100 % (95 % TI: 93,2; 100,0) līdz pat 4 gadus ilgā novērošanas periodā (vidēji 3,6 gadus). Definētai 12 mēnešus ilgai, pastāvīgai infekcijai efektivitāte pret HPV 16. un HPV 18. tipiem attiecīgi bija 100,0 % (95% TI: 93,9; 100,0) un 100,0 % (95% TI: 79,9; 100,0).

Efektivitāte sievietēm ar pierādītu HPV 6, 11, 16 vai 18 infekciju vai slimību 1. dienā

Nav pietiekamu pierādījumu par aizsardzību pret slimībām, ko izraisījuši vakcīnas HPV tipi, sievietēm, kuras bija PCR pozitīvas 1. dienā. Sievietes, kuras jau bija inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnas sastāvā esošajiem HPV tipiem pirms vakcinācijas, tika pasargātas no pārējo vakcīnas sastāvā esošo HPV tipu izraisītas klīniskas slimības.

### Efektivitāte sievietēm ar vai bez iepriekšējas HPV 6, 11, 16 vai 18 infekcijas vai slimības

Modificētās ITT (*intention to treat*) populācijas iekļāva sievietes neatkarīgi no HPV statusa izejas punktā 1. dienā, kuras vismaz vienu vakcīnas devu saņēma, un kurām gadījumu uzskaitē sākās 1 mēnesi pēc 1. devas. Šī populācija aptuveni atbilst vispārējai sieviešu populācijai attiecībā uz HPV infekcijas izplatību vai slimību iekļaušanas fāzē. Rezultāti apkopoti 3. tabulā.

3. tabula: *Silgard efektivitāte pret augstas pakāpes dzemdes kakla bojājumiem ITT populācijā, kur iekļautas sievietes, neatkarīgi no HPV statusa izejas punktā*

|  | Silgard         | Placebo         | % Efektivitāte ** pēc 2 gadiem (95% TI) | Silgard         | Placebo         | % Efektivitāte ** pētījuma beigās (95% TI) |
|--|-----------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|--|
|  | Gadījumu skaits | Gadījumu skaits |   | Gadījumu skaits | Gadījumu skaits |  |
|  | Personu skaits* | Personu skaits* |   | Personu skaits* | Personu skaits* |  |
| Ar HPV 16- vai HPV 18 saistīta CIN 2/3 vai AIS | 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)                       |
| Ar HPV 16/18 saistīta CIN 3                    | 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)                       |
| Ar HPV 16/18 saistīta AIS                      | 5<br>9831       | 11<br>9896      | 54,3<br>(<0; 87,6)                      | 6<br>9836       | 15<br>9904      | 60,0<br>(<0; 87,3)                         |

\* Personu skaits ar vismaz vienu novērošanas vizīti pēc 30 dienām kopš 1. dienas

\*\*Efektivitātes procents aprēķināts no kombinētiem protokoliem. Efektivitāte pret ar HPV 16/18 saistītu CIN 2/3 vai AIS tiek pamatota ar datiem no protokoliem 005 (tikai gala uzstādījumi attiecībā uz HPV 16), 007, 013 un 015. Pacientes tika novērotas līdz pat 4 gadiem (vidēji 3,6 gadus).

Piezīme: punktu aprēķini un ticamības intervāli pielāgoti novērojuma cilvēklaikam.

Efektivitāte pret ar HPV 6-, 11-, 16-, 18-saistīto VIN 2/3 bija 73,3% (95% TI: 40,3; 89,4), pret ar HPV 6-, 11-, 16-, 18-saistīto VaIN 2/3 bija 85,7% (95% TI: 37,6; 98,4) un pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-saistītām dzimumorgānu kondilomām bija 80,3% (95% TI: 73,9; 85,3) kombinētos protokolos pētījuma beigās.

Kopumā 12% indivīdu no kombinēto pētījumu populācijas bija pozitīvi Pap testa rezultāti, kas liecināja par CIN 1. dienā. Sievietēm, kurām bija pozitīvs Pap tests 1. dienā un kuras nebija ārstētas pret vakcīnā esošajiem HPV tiem 1. dienā, saglabājās augsta vakcīnas efektivitāte. Sievietēm, kurām bija pozitīvs Pap tests 1. dienā un kuras 1. dienā jau bija inficētas ar vakcīnā esošajiem HPV tiem, vakcīnas efektivitāti nenovēroja.

### Aizsardzība pret dzemdes kakla vēža HPV slimību 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm

Silgard ietekme pret dzemdes kakla, HPV slimības (t.i., jebkura HPV tipa izraisītu slimību) risku tika novērtēta sākot ar 30 dienām pēc pirmās devas 17599 personām, kuras tika iesaistītas divos III fāzes efektivitātes pētījumos (protokoli 013 un 015). Starp sievietēm, kuras iepriekš nebija saskārušās ar 14 vispārējiem HPV tiem un kurām Pap tests bija negatīvs 1. dienā, Silgard lietošana samazināja vakcīnas radītu CIN 2/3 vai AIS sastopamības biežumu vai vakcīnas sastāvā neesošu HPV tipu biežumu par 42,7% (95% TI : 23,7; 57,3) un dzimumorgānu kondilomu biežumu par 82,8% (95% TI: 74,3; 88,8) pētījuma beigās.

Modificētā ITT populācijā, ieguvums no vakcīnas attiecībā uz CIN 2/3 vai AIS (jebkuru HPV tipu izraisītu) un dzimumorgānu kondilomu vispārējo sastopamības biežumu bija ievērojami mazāks, ar samazinājumu attiecīgi 18,4% (95% TI: 7,0; 28,4) un 62,5% (95% TI: 54,0; 69,5), jo Silgard neietekmē vakcinācijas brīdī esošas infekcijas vai slimības norisi.

## Ietekme uz dzemdes kakla radikālas terapijas procedūrām

Silgard ietekme uz dzemdes kakla radikālas terapijas procedūru rādītājiem neatkarīgi no izraisošā HPV tipiem tika izvērtēta 18150 personām, kuras tika iesaistītas protokolā 007, protokolos 013 un 015. Populācijā bez iepriekšējas HPV infekcijas (iepriekš nebija saskārušās ar 14 biežākajiem HPV tipiem un Pap tests bija negatīvs 1. dienā), Silgard pētījuma beigās par 41,9% (95% TI: 27,7; 53,5) samazināja to sieviešu proporciju, kurām tika veikta dzemdes kakla radikālas terapijas procedūra (Cilpas elektrokonizācijas procedūra - *Loop Electro-Excision Procedure* jeb “aukstā naža” konizācija). ITT populācijā attiecīgais samazinājums bija 23,9% (95% TI: 15,2; 31,7).

## Krustotā aizsardzības efektivitāte

Izmantojot datus no apvienoto III fāzes efektivitātes pētījumu datubāzes (N=17599), kuri tika iegūti pēc vidēji 3,7 gadus ilgas novērošanas perioda (pētījuma beigās), tika vērtēta Silgard efektivitāte pret CIN (jebkuras pakāpes) un CIN 2/3 vai AIS, ko izraisīja 10 vakcīnas sastāvā neesoši HPV tipi (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), kas pēc struktūras līdzīgi HPV 16 vai HPV 18 tipiem. Tika vērtēta efektivitāte, salīdzinot ar gala uzstādījumiem, slimībai, ko izraisīja iepriekš noteiktas HPV tipu kombinācijas, ko vakcīna nesatur. Pētījumos netika pievērsta uzmanība efektivitātes mērījumiem pret slimību, ko izraisīja atsevišķi HPV tipi.

Tika veiktas iepriekš definētas primārās analīzes tipam specifiskā populācijā, kurā tika iekļautas sievietes ar negatīvu rezultātu pret analizējamo tipu, bet kurām varēja būt pozitīvi rezultāti pret pārējiem HPV tipiem (96% no vispārējās populācijas). Primāro laika uzstādījumu analīzes pēc 3 gadiem visos iepriekš definētajos rādītājos statistisku ticamību nesasniedza. Pētījumu gala uzstādījumi par kombinēto CIN 2/3 vai AIS sastopamības biežumu šajā populācijā pēc vidēji 3,7 gadus ilga novērošanas perioda parādīti 4. tabulā. Apvienotajos gala rādītājos statistiski ticama efektivitāte pret slimību tika pierādīta pret tiem HPV tipiem, kas filoģenētiski saistīti ar HPV 16. tipu (galvenokārt HPV 31), turpretim statistiski ticama efektivitāte netika konstatēta tiem HPV tipiem, kas filoģenētiski saistīti ar HPV 18. tipu (tai skaitā HPV 45). 10 atsevišķiem HPV tipiem statistiski ticami rādītāji tika sasniegti tikai HPV 31. tipam.

4. tabula: Tipam specifiski CIN 2/3 vai AIS rezultāti personām, kurām iepriekš nav diagnosticēts konkrētais HPV tips<sup>†</sup> (pētījumu gala rezultāti)

| Apvienotie galauzstādījumi                     | Silgard         | Placebo         | % efektivitāte | 95% TI                  |
|--|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
|  | gadījumu skaits | gadījumu skaits |                |                         |
| (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               |
| 10 HPV tipi <sup>  </sup> , ko vakcīna nesatur | 162             | 211             | 23,0%          | 5,1; 37,7               |
| Ar HPV-16 saistītie tipi (sugas A9)            | 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>   |
| Ar HPV-18 saistītie tipi (sugas A7)            | 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>   |

| Iepriekš nav diagnosticēts $\geq 1$ HPV tipi |                 |                 |                |                       |
|--|-----------------|-----------------|----------------|-----------------------|
| Apvienotie galauztādījumi                    | Silgard         | Placebo         | % efektivitāte | 95% TI                |
|  | gadījumu skaits | gadījumu skaits |                |                       |
| HPV 59                                       | 9               | 15              | 39,9%          | <0; 76,8 <sup>†</sup> |
| Sugas A5 (HPV 51)                            | 34              | 41              | 16,3%          | <0; 48,5 <sup>†</sup> |
| Sugas A6 (HPV 56)                            | 34              | 30              | -13,7%         | <0; 32,5 <sup>†</sup> |

<sup>†</sup> Pētījumos netika pievērsta uzmanība efektivitātes mērījumiem pret slimību, ko izraisīja atsevišķi HPV tipi.

<sup>‡</sup> Efektivitāti pamatoja HPV 31 izraisīto CIN 2/3 vai AIS gadījumu skaita samazināšanās.

<sup>§</sup> Efektivitāti pamatoja HPV 31-, 33-, 52-, un 58- izraisīto CIN 2/3 vai AIS gadījumu skaita samazināšanās.

<sup>||</sup> Tai skaitā kvalitatīvās pārbaudes HPV 31., 33., 35., 39., 45., 51., 52., 56., 58., un 59. tipu, ko vakcīna nesatur, identifikācijai.

### Efektivitāte sievietēm vecumā no 24 līdz 45 gadiem

Silgard efektivitāte 24- līdz 45- gadus vecām sievietēm tika novērtēta 1 placebo-kontrolētā, dubultklā, randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (protokols 019, FUTURE III) kopumā iekļaujot 3817 sievietes, kuras iekļāva un vakcinēja bez iepriekš veikta HPV infekcijas klātbūtnes skrīninga.

Primārie efektivitātes noteikšanas gala uzstādījumi bija ar HPV 6-, 11-, 16- vai 18-saistītais un kopējais saslimšanas biežums un ar HPV 16- vai HPV 18-saistītais un kopējais saslimšanas biežums ar pastāvīgu infekciju (6 mēnešus ilgu), dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi. Vidējais novērošanas perioda ilgums šajā pētījumā bija 4,0 gadi.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 019 tika novērotas 685 sievietes, kuras tika vakcinētas ar Silgard 24-45 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 10,1 gadus (novērošanas perioda mediāna bija 8,7 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts jebkuras smaguma pakāpes CIN un dzimumorgānu kondilomu gadījums).

### Efektivitāte sievietēm, kuras bija neārstētas attiecībā pret atbilstošo vakcīnas HPV tipu(iem)

Primārās efektivitātes analīzes tika veiktas katra protokola efektivitātes (*per-protocol efficacy* - PPE) populācijā (t.i. visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un neārstētas attiecībā pret atbilstošiem HPV tipiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)). Efektivitāte tika noteikta, sākot ar 7. mēneša vizīti. Kopumā 67% sieviešu iesaistīšanas laikā bija neārstētas (PCR negatīvas un seronegatīvas) attiecībā pret visiem 4 HPV tipiem.

Silgard efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 6-, 11-, 16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 88,7% (95% TI: 78,1; 94,8).

Silgard efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 84,7% (95% TI: 67,5; 93,7).

### Efektivitāte sievietēm ar vai bez iepriekšējas HPV 6, 11, 16 vai 18 infekcijas vai slimības

Visa analīzes kopuma populācija (zināmā arī kā ITT populācija) iekļāva sievietes neatkarīgi no HPV statusa sākumstāvoklī 1. dienā, kuras saņēma vismaz vienu vakcīnas devu, un kurām gadījumu uzskaitē sākās 1. dienā. Šī populācija aptuveni atbilst vispārējai sieviešu populācijai attiecībā uz HPV infekcijas izplatību vai slimību iekļaušanas fāzē.

Silgard efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 6-, 11-,16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 47,2% (95% TI: 33,5; 58,2).

Silgard efektivitāte pret kopējo saslimšanas biežumu, kas saistīts ar HPV 16- vai 18- izraisītu pastāvīgu infekciju, dzimumorgānu kondilomām, vulvas un maksts bojājumiem, jebkuras pakāpes CIN, AIS un dzemdes kakla vēzi bija 41,6% (95% TI: 24,3; 55,2).

#### Efektivitāte sievietēm (no 16 līdz 45 gadu vecumā) ar pierādītu iepriekšēju infekciju ar vakcīnas HPV tipu (seropozitīvas), kas vairs nebija nosakāms vakcinācijas brīdī (PCR negatīvas)

*Post hoc* analīzē pacientiem (kuri saņēma vismaz vienu vakcīnas devu) ar pierādītu iepriekšēju infekciju ar vakcīnas HPV tipu (seropozitīvi), kas vairs nebija nosakāms (negatīvs PCR tests) vakcinācijas brīdī, Silgard efektivitāte, lai pasargātu no stāvokļiem, kurus izraisa atkārtota infekcija ar to pašu HPV tipu bija 100% (95% TI: 62,8; 100,0; 0 vs. 12 gadījumiem [n = 2572, no pētījumiem jaunām sievietēm]) pret 6 HPV -, 11 -, 16 - un 18- izraisītu CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 un ārējo dzimumorgānu smailām kondilomām sievietēm vecumā no 16 līdz 26 gadiem. Efektivitāte bija 68,2% (95% TI: 17,9; 89,5; 6 vs. 20 gadījumiem [n = 832, no pētījumiem jaunām un pieaugušām sievietēm kopā]) pret 16 HPV - un 18- izraisītu pastāvīgu infekciju sievietēm vecumā no 16 līdz 45 gadiem.

#### Efektivitāte vīriešiem vecumā no 16 līdz 26 gadiem

Efektivitāte tika novērtēta pret HPV 6-, 11-,16- vai 18- izraisītām ārējo dzimumorgānu smailām kondilomām, 1/2/3 pakāpes dzimumlocekļa/starpnes/perianālajiem intraepiteliāliem jaunveidojumiem (PIN) un pastāvīgu infekciju.

Silgard efektivitāte 16- līdz 26- gadus veciem vīriešiem tika novērtēta 1 placebo-kontrolētā, dubultaklā, randomizētā III fāzes klīniskajā pētījumā (protokols 020) kopumā iekļaujot 4055 vīriešus, kurus iekļāva un vakcinēja bez iepriekš veikta HPV infekcijas klātbūtnes skrīninga. Vidējais novērošanas periods bija 2,9 gadi.

Efektivitāte pret taisnās zarnas intraepiteliāliem jaunveidojumiem (AIN pakāpes 1/2/3) un taisnās zarnas vēzi, kā arī pastāvīgu infekciju taisnajā zarnā, tika novērtēta protokola 020 apakšgrupā ar 598 vīriešiem (Silgard = 299; placebo = 299), kuri sevi identificēja kā iesaistītus dzimumattiecībās ar citiem vīriešiem (MSM populācija).

MSM populācijā, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir augtāks taisnās zarnas HPV infekciju risks; sagaidāms, ka vakcinācijas absolūtais ieguvums taisnās zarnas vēža profilaksei vispārējā populācijā būs neliels.

HIV infekcija bija izslēgšanas kritērijs (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

#### Efektivitāte vīriešiem, kuri bija neārstēti attiecībā pret atbilstošo vakcīnas HPV tipu(iem)

Primārās efektivitātes analīzes attiecībā uz vakcīnas HPV tipiem (HPV 6, 11, 16, 18) tika veiktas katra protokola efektivitātes (*per-protocol efficacy* - PPE) populācijā (t.i. visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un neārstētas attiecībā pret atbilstošiem HPV tipiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)). Efektivitāte tika noteikta, sākot ar 7. mēneša vizīti. Kopumā 83% vīriešu (87% heteroseksuālas personas un 61% MSM personas) iesaistīšanas laikā bija neārstētas (PCR negatīvas un seronegatīvas) attiecībā pret visiem 4 HPV tipiem.

Anālās intraepiteliālās neoplāzijas (AIN) novērtējums 2/3 (vidējas līdz augstas pakāpes displāzija) klīniskajos pētījumos tika izmantots kā taisnās zarnas vēža surogātmarķieris.

Attiecīgo galauzstādījumu efektivitātes rezultāti, kuri tika analizēti pētījuma beigās (vidējais novērošanas ilgums 2,4 gadi) protokola populācijā, atspoguļoti 5. tabulā. Efektivitāte pret 1/2/3 pakāpes PIN nav pierādīta.

5. tabula: *Silgard efektivitāte pret ārējo dzimumorgānu bojājumiem PPE\* populācijā 16-26 gadus veciem vīriešiem*

| Galauzstādījums  | Silgard |                 | Placebo |                 | % Efektivitāte (95%TI) |
|--|---------|-----------------|---------|-----------------|------------------------|
|  | N       | Gadījumu skaits | N       | Gadījumu skaits |                        |
| Ar HPV 6/11/16/18-saistīti ārējo dzimumorgānu bojājumi |         |                 |         |                 |                        |
| Ārējo dzimumorgānu bojājumi                            | 1394    | 3               | 1404    | 32              | 90,6 (70,1; 98,2)      |
| Dzimumorgānu kārpas                                    | 1394    | 3               | 1404    | 28              | 89,3 (65,3; 97,9)      |
| PIN1/2/3   | 1394    | 0               | 1404    | 4               | 100,0 (-52,1; 100,0)   |

\* Individīdi PEP populācijā saņēma visas 3 vakcinācijas 1 iekļaušanas gada laikā bez ievērojamām novirzēm no pētījumu protokola un bija neārstēti attiecībā pret atbilstošiem HPV tiem pirms 1. devas un 1 mēneša laikā pēc 3. devas (7. mēnesis)).

Taisnās zarnas bojājumu pētījuma rezultātu analīze MSM populācijā (vidējais novērošanas periods bija 2,15 gadi) liecināja, ka profilakses efektivitāte pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-izraisītu AIN 2/3 bija 74,9% (95 % TI 8,8; 95,4; 3/194 pret 13/208) un pret HPV 16- vai 18-izraisītu AIN 2/3 bija 86,6% (95 % TI 0,0; 99,7; 1/194 pret 8/208).

Aizsardzības ilgums pret anālās atveres vēzi patreiz nav zināms. Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 020 tika novēroti 917 vīrieši, kuri tika vakcinēti ar Silgard 16-26 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 11,5 gadu garumā (novērošanas perioda mediāna bija 9,5 gadi) netika novēroti neviens ar 6./11. tipa HPV saistīti dzimumorgānu kondilomu, ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīti ārējo dzimumorgānu bojājumu vai ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīti augstas pakāpes AIN gadījumi MSM populācijā.

#### Efektivitāte vīriešiem ar vai bez iepriekšējas HPV 6, 11, 16 vai 18 izraisītas infekcijas vai slimības

Populācijā, kurai tikai veiktas visas analīzes, tika iekļauti vīrieši neatkarīgi no HPV statusa 1. dienā, kuriem tika veikta vismaz viena vakcinācija un par kuriem datu uzskaitē sākās 1. dienā. Izvēlēta populācija iekļaušanas stadijā aptuveni atbilda vispārējai vīriešu populācijai attiecībā uz HPV infekcijas vai slimības sastopamību.

Silgard efektivitāte pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-izraisītām ārējo dzimumorgānu kondilomām bija 68,1% (95% TI: 48,8; 79,3).

Silgard efektivitāte pret HPV 6-, 11-, 16-, 18-izraisītu AIN 2/3 un HPV 16- vai 18-izraisītu AIN 2/3 MSM apakšpētījumā attiecīgi bija 54,2% (95% TI: -18,0; 75,3; 18/275 pret 39/276) un 57,5% (95% TI: -1,8; 83,9; 8/275 pret 19/276 gadījumiem).

#### Aizsardzība pret kopējo HPV slimības izplatību 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem

Silgard ietekme uz kopējo ārējo dzimumorgānu bojājumiem pēc pirmās devas tika vērtēta 2545 indivīdiem, kas piedalījās III fāzes efektivitātes pētījumā (protokols 020). Vīriešu grupā, kuri bija iepriekš neārstēti pret 14 izplatītākajiem HPV tiem, Silgard lietošana samazināja vakcīnas un nevakcīnas HPV tipu izraisīto ārējo dzimumorgānu bojājumu sastopamību par 81,5% (95% TI: 58,0; 93,0). Visu analīžu (*Full Analysis Set* - FAS) populācijā vakcinācijas ieguvums attiecībā uz kopējo EGL sastopamību bija mazāks, to samazinot par 59,3% (95% TI: 40,0; 72,9), jo Silgard neietekmē esošas infekcijas vai esošu slimību gaitu, kas jau ir vakcinācijas sākumā.

## Ietekme uz biopsiju un radikālās terapijas procedūrām

Silgard ietekme uz biopsiju skaitu un EGL terapiju, neatkarīgi no slimību izraisošā HPV tipa, tika vērtēta 2545 indivīdiem saskaņā ar protokolu 020. Pret HPV iepriekš neārstēto indivīdu populācijā (iepriekš neārstēti pret 14 izplatītākajiem HPV tipiem) Silgard pētījuma beigās samazināja to vīriešu skaitu, kuriem bija biopsija, par 54,2% (95% TI: 28,3; 71,4) un ārstēto vīriešu skaitu par 47,7% (95% TI: 18,4; 67,1). FAS populācijā samazinājums bija attiecīgi 45,7% (95% TI: 29,0; 58,7) un 38,1% (95% TI: 19,4; 52,6).

## *Imunogenitāte*

### Metodes imūnās atbildes reakcijas noteikšanai

Aizsardzībai nepieciešamais minimālais antivielu līmenis HPV vakcīnām netika noteikts.

Silgard imunogenitāte tika novērtēta 20132 (Silgard n = 10723; placebo n = 9409) meitenēm un sievietēm 9 līdz 26 gadu vecumā, 5417 (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) zēniem un vīriešiem 9 līdz 26 gadu vecumā un 3819 sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā (Silgard n = 1911; placebo n = 1908).

Lai novērtētu katra vakcīnas tipa imunogenitāti, tika izmantots tipam specifisks imunogenitātes vērtējums, veikts uz Luminex bāzes, salīdzinošs imunogenitātes vērtējums (*Luminex-based immunoassay* – cLIA) ar tipam specifiskiem standartiem. Šīs analīzes katram HPV tipam atsevišķi noteica antivielas pret katru neitralizējošo epitopu.

### Imūnās atbildes reakcija pret Silgard 1 mēnesi pēc 3. devas

Klīniskos pētījumos ar sievietēm 16 līdz 26 gadu vecumā, 99,8%, 99,8%, 99,8% un 95,5% indivīdu, kuri saņēma Silgard, 1 mēneša laikā pēc 3. devas saņemšanas kļuva, attiecīgi, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV-18 seropozitīvi. Klīniskajā pētījumā ar sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā, 98,4%, 98,1%, 98,8% un 97,4% personas, kuras saņēma Silgard, 1 mēneša laikā pēc 3. devas saņemšanas kļuva, attiecīgi, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV-18 seropozitīvas. Klīniskajā pētījumā ar vīriešiem 16 līdz 26 gadu vecumā, 98,9%, 99,2%, 98,8% un 97,4% personas, kuras saņēma Silgard, 1 mēneša laikā pēc 3. devas saņemšanas kļuva, attiecīgi, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 un anti-HPV-18 seropozitīvas. Silgard 1 mēnesi pēc 3. devas visās pārbaudes grupās inducēja augstus anti-HPV ģeometriskā vidējā titrus (GMTs).

Kā paredzēts, sievietēm 24 līdz 45 gadu vecumā (protokols 019) novērotie antivielu titri bija zemāki nekā novērots sievietēm 16 līdz 26 gadu vecumā.

Anti-HPV līmeņi placebo grupas personām, kuras sekmīgi tika izārstētas no HPV infekcijas (seropozitīvi un PCR negatīvi) bija ievērojami zemāki kā vakcīnas inducētie. Turklāt anti HPV līmeņi (GMTs) vakcinētajām personām saglabājās sākotnējā serostatusa līmenī vai virs tā III fāzes pētījumu ilgtermiņa novērošanas periodos (skatīt tālāk „*Silgard imūnās atbildes reakcijas stabilitāte*”).

### Silgard efektivitātes salīdzināšana sievietēm un meitenēm

Klīniskajā pētījumā (protokols 016) salīdzināja Silgard imunogenitāti 10 līdz 15 gadus vecām meitenēm ar imunogenitāti 16 līdz 23 gadus vecām sievietēm. Vakcinācijas grupā 99,1 līdz 100% kļuva seropozitīvi pret visiem vakcīnas serotipiem 1 mēnesi pēc 3 devas.

6. tabulā ir salīdzināti anti-HPV 6, 11, 16 un 18 GMTs 1 mēnesi pēc 3. devas ar rādītājiem, ko novēro 9- līdz 15- gadus veciem zēniem un 16- līdz 26- gadus vecām sievietēm.

6. tabula: Imunogenitāte 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm un 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm (katra protokola populācijā), ko pamato ar cLIA noteikti titri

|        | 9 līdz 15 gadus vecas meitenes<br>(protokols 016 un 018) |                   | 16 līdz 26 gadus vecas sievietes<br>(protokols 013 un 015) |                   |
|--------|--|-------------------|--|-------------------|
|        | n  | GMT (95% TI)      | n  | GMT (95% TI)      |
| 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- ģeometriski vidējie titri mMU/ml (mMU = mili-Merck vienības)

Anti-HPV atbildes reakcija 7. mēnesī 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm bija salīdzināma ar 16 līdz 26 gadus vecām sievietēm, kurām efektivitāti pierādīja III fāzes pētījumos.

Imunogenitāte bija atkarīga no vecuma, un 7. mēnesī anti-HPV līmeņi izteikti spēcīgāki bija jaunākiem indivīdiem līdz 12 gadu vecumam, salīdzinot ar vecākiem.

Pamatojoties uz imunogenitātes salīdzinājumiem var secināt, ka Silgard ir efektīvs 9 līdz 15 gadus vecām meitenēm.

Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 018 tika novērotas 369 meitenes, kuras tika vakcinētas ar Silgard 9-15 gadu vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 10,7 gadu ilgu novērojumu laikā (vidējais novērošanas periods bija 10 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistīts jebkuras smaguma pakāpes CIN un dzimumorgānu kondilomu gadījums).

#### Silgard efektivitātes salīdzināšana vīriešiem un zēniem

Tika izmantoti dati no trīs klīniskiem pētījumiem (protokols 016, 018 un 020), lai salīdzinātu Silgard imunogenitāti 9 līdz 15 gadus veciem zēniem un 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem. Vakcinēto grupā 97,4 līdz 99,9% pēc 3. devas 1 mēneša laikā kļuva seropozitīvi pret visiem vakcīnas serotipiem.

7. tabulā salīdzināti dati par anti-HPV 6, 11, 16 1 mēnesi pēc 3. devas un 18 GMT 9 līdz 15 gadus veciem zēniem un 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem.

7. tabula: Imunogenitātes salīdzinājums 9 līdz 15 gadus veciem zēniem un 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem (atbilstoši protokola populācijai), ko pamato ar cLIA noteiktie titri

|        | 9 līdz 15 gadus veci zēni |                   | 16 līdz 26 gadus veci vīrieši |                   |
|--------|---------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
|        | n                         | GMT (95% TI)      | n                             | GMT (95% TI)      |
| 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- ģeometriski vidējie titri mMU/ml (mMU = mili-Merck vienības)

Anti-HPV atbildes reakcija pēc 7 mēnešiem 9 līdz 15 gadus veciem zēniem bija līdzvērtīga anti-HPV atbildes reakcijai 16 līdz 26 gadus veciem vīriešiem, kuriem efektivitāte tika noteikta III fāzes pētījumos. Imunogenitāte bija atkarīga no vecuma un pēc 7 mēnešiem jaunākiem indivīdiem anti-HPV līmenis bija nozīmīgi augstāks.

Imunogenitātes salīdzinājums ļauj secināt, ka Silgard ir efektīvs 9 līdz 15 gadus veciem zēniem.



Ilgtermiņa pētījuma pagarinājumā saskaņā ar protokolu 018 tika novēroti 326 zēni, kuri tika vakcinēti ar Silgard 9–15 gadus vecumā pamatpētījumā. PPE populācijā 10,6 gadus ilgu novērojumu laikā (vidējais novērošanas periods bija 9,9 gadi) netika novērots neviens ar HPV saistīts slimības gadījums (ar 6./11./16./18. tipa HPV saistītu ārējo dzimumorgānu bojājumu gadījums).

#### Silgard imūnās atbildes reakcijas stabilitāte

3. fāzes pētījumos iekļauto personu apakšgrupa tika ilgstoši novērota attiecībā uz zāļu drošumu, imūnogenitāti un efektivitāti. Imūnreakcijas stabilitātes vērtēšanai papildus cLIA tika izmantota kopējā IgG daudzuma noteikšana, izmantojot Luminex imunoloģisko analīzes metodi (IgG LIA).

Visās populācijās (9–45 gadus vecām sievietēm un 9–26 gadus veciem vīriešiem) HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu GMTs cLIA titra maksimums tika novērots septītajā mēnesī. Vēlāk (24.–48. mēnesī) GMTs samazinājās un pēc tam parasti stabilizējās. Precīzs imunitātes ilgums pēc triju devu sērijas nav noteikts un pašlaik tiek pētīts.

Saskaņā ar protokolu 018 veiktajā pamatpētījumā ar Silgard vakcinētās 9–15 gadus vecas meitenes un zēni tika novēroti pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa 10 gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 60–96% un 78–98% pētāmo personu bija seropozitīvas, nosakot ar cLIA un IgG LIA (skatīt 8. tabulu).

*8. tabula. Dati par ilgtermiņa imūnogenitāti (protokolam atbilstošajā populācijā), pamatojoties uz seropozitīvo pētāmo personu procentuālo daudzumu, kas pēc 10 gadiem noteikts, saskaņā ar protokolu 018 izmantojot cLIA un IgG LIA 9–15 gadu vecumā vakcinētām meitenēm un zēniem*

|        | cLIA |  | IgG LIA |  |
|--------|------|--|---------|--|
|        | n    | seropozitīvo pētāmo personu daudzums % | n       | seropozitīvo pētāmo personu daudzums % |
| HPV 6  | 409  | 89%                                    | 430     | 93%                                    |
| HPV 11 | 409  | 89%                                    | 430     | 90%                                    |
| HPV 16 | 403  | 96%                                    | 426     | 98%                                    |
| HPV 18 | 408  | 60%                                    | 429     | 78%                                    |

Saskaņā ar protokolu 015 veiktajā pamatpētījumā ar Silgard vakcinētās 16–23 gadus vecās sievietes pētījuma pagarinājumā tiks novērotas līdz pat 14 gadu garumā. Atkarībā no HPV tipa deviņus gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 94%, 96%, 99% un 60% pētāmo personu bija HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar cLIA, un 98%, 96%, 100% un 91% bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar IgG LIA.

Saskaņā ar protokolu 019 veiktajā pamatpētījumā ar Silgard vakcinētās 24–45 gadus vecās sievietes tika novērotas pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa desmit gadus pēc vakcinācijas attiecīgi 79%, 85%, 94% un 36% pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar cLIA, un 86%, 79%, 100% un 83% pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar IgG LIA.

Saskaņā ar protokolu 020 veiktajā pamatpētījumā ar Silgard vakcinētie 16–26 gadus vecie vīrieši tika novēroti pētījuma pagarinājumā. Atkarībā no HPV tipa desmitgadus pēc vakcinācijas attiecīgi 79%, 80%, 95% un 40% pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar cLIA, un 92%, 92%, 100% un 92% pētāmo personu bija attiecīgi HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielu seropozitīvas, nosakot ar IgG LIA.

Šajos pētījumos personām, kas pēc cLIA bija seronegatīvas attiecībā uz HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 antivielām, bija saglabājusies aizsardzība pret klīnisku slimību pēc 9 gadiem 16-23 gadus vecām sievietēm, pēc 10 gadiem 24-45 gadus vecām sievietēm un pēc 10 gadiem 16-26 gadus veciem vīriešiem.

## Anamnētiskas (imūnatmiņas) reakcijas pierādījums

Anamnētiskas reakcijas pierādījums bija redzams vakcinētām sievietēm, kuras bija seropozitīvas pret attiecīgo cilvēka papilomas vīrusa tipu(iem) pirms vakcinācijas. Turklāt, vakcinētās sievietes, kuras saņēma stimulējošo Silgard devu 5 gadus pēc vakcinācijas sākuma, uzrādīja ātru un spēcīgu anamnētisku reakciju, kura pārspēja anti HPV GMTs, ko novēroja 1 mēnesi pēc 3. devas.

## Ar HIV inficētas personas

Tika veikts akadēmisks pētījums, kas dokumentēja Silgard drošību un imunogenitāti 126 HIV inficētām personām vecumā no 7 līdz 12 gadiem (no kurām 96 personām tika ievadīts Silgard). Serokonversija pret visiem četriem tipiem attīstījās vairāk kā deviņdesmit sešiem procentiem personu. GMT bija nedaudz zemāki kā ziņots ar HIV neinficētām tāda paša vecuma personām citā pētījumā. Zemāku atbildes reakciju rādījumu klīniskā nozīme nav zināma. Drošības profils bija līdzīgs ar HIV neinficētām personām citā pētījumā. Vakcinācija neietekmēja CD4% vai plazmas HIV RNS.

## Imūnās atbildes reakcija uz Silgard pēc 2 devu shēmas personām no 9-13 gadu vecumam

Klīniskais pētījums parādīja, ka meitenēm, kas saņēma 2 devas HPV vakcīnas ar 6 mēnešu intervālu, antivielu veidošanās uz 4 HPV tipiem vienu mēnesi pēc pēdējās devas bija līdzvērtīga, kā jaunām sievietēm, kuras saņēma 3 vakcīnas devas 6 mēnešus laikā.

7 mēnesī protokolētajā populācijā imūnā atbilde meitenēm vecumā no 9-13 gadiem (n = 241), kuras saņēma 2 devas Silgard (0, 6 mēnesī) nebija zemāka un bija skaitliski lielāka par imūno atbildi sievietēm vecumā no 16-26 gadiem (n = 246), kuras saņēma 3 devas Silgard (0, 2, 6 mēnesī).

Pārbaudē pēc 36 mēnešiem GMT meitenēm (2 devas, n = 86) nepasliktinājās salīdzinājumā ar GMT sievietēm (3 devas, n = 86), attiecībā uz visiem 4 HPV tipiem.

Šajā pašā pētījumā meitenēm vecumā no 9-13 gadiem, imūnreakcija pēc 2 devu shēmas bija skaitliski mazāka nekā pēc 3 devu shēmas (n = 248 7 mēnesī, n = 82 pēc 36 mēnešiem). Klīniskā nozīme šiem atklājumiem nav zināma. Pētījuma dalībnieku apakšgrupa no 2 devu shēmas grupas (n = 50) tika novērota 5 gadus pēc vakcinācijas (60. mēnesī pēc pirmās devas). Starp meitenēm, kuras saņēma 2 devas vakcīnas, 96%, 100%, 100% un 84% joprojām bija attiecīgi antivielu HPV 6, HPV 11, HPV 16 un HPV 18 seropozitīvas, nosakot ar cLIA.

Imūnās aizsardzības ilgums pēc 2 devu vakcinācijas shēmas pabeigšanas nav noteikts.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Nav piemērojams.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes un lokālās panesamības pētījumi neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Silgard pēc vienas vai vairākām intramuskulārām injekcijām inducēja specifiskas antivielu reakcijas pret HPV tipiem 6, 11, 16 un 18 grūsnām žurkām. Antivielas pret visiem HPV tipiem tika pārnestas uz pēcnācējiem grūtniecības laikā un, iespējams, laktācijas laikā. Netika novērota ar ārstēšanu saistīta ietekme uz attīstības pazīmēm, uzvedību, reproduktīvo uzvedību vai pēcnācēju auglību.

Ja žurku tēviņiem tika ievadīta Silgard pilna cilvēku deva (120 µg kopējā proteīna), netika novērota ietekme uz reproduktīvo potenciālu, tai skaitā fertilitāti, spermas daudzumu un spermatozoīdu kustīgumu, un netika novērtas ar vakcīnu saistītas lieluma vai histomorfoloģiskas izmaiņas sēkliniekos, ne arī izmaiņas sēklinieku svarā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrijs hlorīds  
L-histidīns  
Polisorbāts 80  
Nātrijs borāts  
Ūdens injekcijām

Par adjuvantu skatīt 2. apakšpunktu.

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Silgard suspensija injekcijām:

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Silgard jāievada pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes pētījumu dati uzrāda, ka vakcīnas sastāvdaļas ir stabilas 72 stundas, uzglabājot 8°C – 42°C temperatūrā. Šī perioda beigās Silgard jāievada vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgu temperatūras svārstību gadījumā.

Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē:

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt. Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Silgard jāievada pēc iespējas ātrāk pēc izņemšanas no ledusskapja.

Stabilitātes pētījumu dati uzrāda, ka vakcīnas sastāvdaļas ir stabilas 72 stundas, uzglabājot 8°C – 42°C temperatūrā. Šī perioda beigās Silgard jāievada vai jāiznīcina. Šie dati paredzēti veselības aprūpes speciālistiem tikai īslaicīgu temperatūras svārstību gadījumā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Silgard suspensija injekcijām:

0,5 ml suspensijas flakonā (stikla) ar aizbāzni (ar FluroTec pārklāts vai ar teflonu pārklāts hlorbutila elastomērs) un noņemamu plastmasas vāciņu, iepakojumā 1, 10 vai 20.

Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē:

0,5 ml suspensijas pilnšļircē (stikla) ar virzuļa aizbāzni (brombutila elastomērs ar silikonizētu Fluro Tec pārklājumu vai nepārklāts hlorbutila elastomērs) un uzgaļa vāciņu (brombutila) bez adatas, ar vienu vai divām adatām - iepakojumā 1, 10 vai 20.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

### Silgard suspensija injekcijām:

- Silgard var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm pirms saskalošanas.
- Pirms lietošanas labi jāsakrata, lai iegūtu suspensiju. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet suspensiju attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas maiņu. Ja vakcīna satur daļiņas vai izrādās, ka mainījusi krāsu, tā jāizmet.
- No vienas devas flakona izvelk 0,5 ml vakcīnas devu, lietojot sterilu adatu un šļirci.
- Vakcīna jāievada nekavējoties, intramuskulāras (i.m.) injekcijas veidā, ieteicams augšdelma deltoīdajā apvidū vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto, kā piegādāta. Jālieto pilna vakcīnas rekomendētā deva.

Neizlietotā zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē:

- Silgard var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm pirms saskalošanas.
- Pirms lietošanas pilnšļircē labi jāsakrata, lai iegūtu suspensiju. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet suspensiju attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas maiņu. Ja vakcīna satur daļiņas vai izrādās, ka mainījusi krāsu, tā jāizmet.
- Iepakojumā atrodas 2 dažāda garuma adatas, izvēlieties piemērotāko adatu, kas, atkarībā no pacienta ķermeņa uzbūves, nodrošina i. m. injekcijas ievadīšanu.
- Pievienojiet adatu, griežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata cieši piestiprinās šļircei. Ievadiet visu devu atbilstoši standarta protokolam.
- Vakcīna jāievada nekavējoties, intramuskulāras (i.m.) injekcijas veidā, ieteicams augšdelma deltoīdajā apvidū vai augšstilba augšējā anterolaterālajā apvidū.
- Vakcīna jālieto, kā piegādāta. Jālieto pilna vakcīnas rekomendētā deva.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Merck Sharp & Dohme Ltd

Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Lielbritānija

## **8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

Silgard suspensija injekcijām:

EU/1/06/358/001  
EU/1/06/358/002  
EU/1/06/358/018

Silgard suspensija injekcijām pilnšlircē:

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. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS /PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2006. gada 20. septembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 20.jūlijs

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PIELIKUMS II**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS,  
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOGISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvo vielu ražotāju nosaukums un adrese

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

Merck Sharp & Dohme Corp.  
2778 South East Side Highway  
Elkton  
Virginia 22827  
ASV

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nīderlande

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

- **Oficiālā sērijas izlaide**

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 114. pantu oficiālu sērijas izlaidi veiks valsts laboratorija vai cita šim mērķim apstiprināta laboratorija.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



**PIELIKUMS III**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
UZ KARTONA KĀRBAS  
Silgard suspensija injekcijām – flakoni ar reizes devu, iepakojumā 1, 10, 20**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Silgard suspensija injekcijām.  
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 deva (0,5 ml) satur:  
HPV 6. tipa L1 proteīnu 20 µg  
HPV 11. tipa L1 proteīnu 40 µg  
HPV 16. tipa L1 proteīnu 40 µg  
HPV 18. tipa L1 proteīnu 20 µg

adsorbētu uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrija borāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām.  
1 flakons ar reizes devu, 0,5 ml.  
10 flakoni ar reizes devu, katrs pa 0,5 ml.  
20 flakoni ar reizes devu, katrs pa 0,5 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).  
Pirms lietošanas labi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/06/358/001 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/358/002 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/358/018 – iepakojumā pa 20

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**  
**Teksts uz flakona marķējuma**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Silgard suspensija injekcijām.  
i.m.lietošanai

**2. LIETOŠANAS METODE**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 deva, 0,5 ml

**6. CITA**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS  
Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē bez adatas, iepakojumā 1, 10, 20**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē.  
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 deva (0,5 ml) satur:  
HPV 6. tipa L1 proteīnu 20 µg  
HPV 11. tipa L1 proteīnu 40 µg  
HPV 16. tipa L1 proteīnu 40 µg  
HPV 18. tipa L1 proteīnu 20 µg

adsorbētu uz amorfā alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrija borāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām pilnšļircē.  
1 deva, 0,5 ml pilnšļircē bez adatas.  
10 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē bez adatas.  
20 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē bez adatas.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).  
Pirms lietošanas labi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/06/358/003 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/358/004 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/358/019 – iepakojumā pa 20

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:

SN:

NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS**

**Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē ar 1 adatu, iepakojumā 1, 10, 20**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē.

Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 deva (0,5 ml) satur:

HPV 6. tipa L1 proteīnu 20 µg

HPV 11. tipa L1 proteīnu 40 µg

HPV 16. tipa L1 proteīnu 40 µg

HPV 18. tipa L1 proteīnu 20 µg

adsorbētu uz amorfā alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrija borāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām pilnšļircē.

1 deva, 0,5 ml pilnšļircē ar 1 adatu.

10 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē, katra ar 1 adatu.

20 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē, katra ar 1 adatu.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).

Pirms lietošanas labi sakratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/06/358/005 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/358/006 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/358/020 – iepakojumā pa 20

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
TEKSTS UZ KARTONA KĀRBAS  
Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē ar 2 adatām, iepakojumā 1, 10, 20**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē.  
Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

1 deva (0,5 ml) satur:  
HPV 6. tipa L1 proteīnu 20 µg  
HPV 11. tipa L1 proteīnu 40 µg  
HPV 16. tipa L1 proteīnu 40 µg  
HPV 18. tipa L1 proteīnu 20 µg

adsorbētu uz amorfā alumīnija hidroksifosfāta sulfāta (0,225 mg Al)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrija hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrija borāts, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Suspensija injekcijām pilnšļircē.  
1 deva, 0,5 ml pilnšļircē ar 2 adatām.  
10 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē ar 2 adatām.  
20 reizes devas, 0,5 ml pilnšļircē ar 2 adatām.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS**

Intramuskulārai lietošanai (i.m.).  
Pirms lietošanas labi sakratīt.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/06/358/007 – iepakojumā pa 1

EU/1/06/358/008 – iepakojumā pa 10

EU/1/06/358/021 – iepakojumā pa 20

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**  
**Teksts uz pilnšļirces marķējuma**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Silgard suspensija injekcijām pilnšļircē.

i.m.lietošanai

**2. LIETOŠANAS METODE**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 deva, 0,5 ml

**6. CITA**

Merck Sharp & Dohme Ltd



**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA  
(FLAKONS)**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

### Silgard suspensija injekcijām

*Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)*

#### **Pirms Jūs vai Jūsu bērns tiek vakcinēts, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Silgard un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Silgard lietošanas
3. Kā lietot Silgard
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Silgard
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Silgard un kādam nolūkam to lieto**

Silgard ir vakcīna. Vakcinācija ar Silgard ir paredzēta, lai pasargātu no slimībām un infekcijām, ko izraisa cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi 6, 11, 16 un 18.

Šīs slimības ir sieviešu dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi; anālās atveres pirmsvēža bojājumi un dzimumorgānu kondilomas vīriešiem un sievietēm; dzemdes kakla un anālās atveres vēzis. HPV tipi 16 un 18 ir atbildīgi par aptuveni 70% dzemdes kakla vēža, 75-80% anālās atveres vēža gadījumiem; 70% ar HPV saistītu vulvas un maksts pirmsvēža bojājumiem; 75% ar HPV saistītiem anālās atveres pirmsvēža bojājumiem. HPV tipi 6 un 11 ir atbildīgi par aptuveni 90% dzimumorgānu kondilomu gadījumu.

Silgard ir paredzēts, lai aizsargātu no šīm slimībām. Vakcīnu neizmanto, lai ārstētu HPV izraisītas slimības. Silgard neiedarbojas uz personām, kurām jau ir pastāvīga infekcija vai slimība, kas saistīta ar jebkuru no vakcīnas sastāvā esošiem HPV tiem. Tomēr, personas, kuras ir jau inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnā esošiem HPV tiem, Silgard joprojām var pasargāt pret slimību, kas saistīta ar citiem vakcīnas HPV tiem.

Silgard nevar izraisīt slimības, tas aizsargā no tām.

Silgard veido tiem specifiskas antivielas un klīniskie pētījumi liecināja, ka tas pasargā no HPV 6., 11., 16., un 18. tipu izraisītām slimībām sievietes no 16 līdz 45 gadu vecumam un vīriešus no 16 līdz 26 gadu vecumam. Vakcīna veido arī tipam specifiskas antivielas 9-15 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Silgard jālieto saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Silgard lietošanas**

#### **Neievadiet Silgard, ja:**

- Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvām vielām vai kādu citu Silgard sastāvdaļu (norādītas kā “citas sastāvdaļas” – skatīt punktu 6).
- Jums vai Jūsu bērnam attīstījusies alerģiska reakcija pēc Silgard devas saņemšanas.

- Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda slimība ar augstu temperatūru. Neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) pati par sevi nav iemesls, lai atliktu vakcināciju.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Silgard lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir asiņošanas traucējumi (slimība, kad asiņošana ir spēcīgāka nekā normāli), piemēram, hemofīlija
- ir novājināta imūnsistēma, piemēram, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai zāļu, kas ietekmē imūnsistēmu, dēļ.

Pēc injekcijas (galvenokārt pusaudžiem) var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs iepriekš injekcijas laikā esat zaudējis samaņu.

Tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā, Silgard pilnībā 100% nevar aizsargāt visus, kuri saņēmuši vakcīnu.

Silgard neaizsargā no jebkura cilvēka papilomas vīrusa tipa. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Silgard neaizsargā no citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomas vīruss.

Vakcīna neaizvieto regulāru dzemdes kakla skrīningu. Jums jāseko sava ārsta norādījumiem par uztriepes/Pap testiem no dzemdes kakla un profilaktiskiem un aizsargājošiem pasākumiem.

*Kāda cita svarīga informācija man vai bērnam jāzina par Silgard*

Aizsardzības ilgums nav zināms. Pašreiz tiek veikti ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu revakcinācijas nepieciešamību.

### **Citas zāles vai vakcīnas un Silgard**

Silgard var ievadīt vienas vizītes laikā kopā ar B hepatīta vakcīnu vai ar kombinēto, revakcinācijai paredzēto vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomiēlīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcīnas) dažādās injekcijas vietās (citās Jūsu ķermeņa daļās, piemēram, otrā rokā vai kājā).

Silgard var nebūt optimālas iedarbības, ja:

- to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu

Klīniskos pētījumos aizsardzību ar Silgard nemazina perorālie vai citi kontraceptīvie līdzekļi (piemēram, tabletes).

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā ir lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Silgard drīkst ordinēt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai plāno bērna barošanu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### 3. Kā lietot Silgard

Silgard ārsts ordinē injekcijas veidā. Silgard ir paredzēts pusaudžiem un pieaugušajiem no 9 gadu vecuma.

#### **Ja Jūs esat vecumā no 9 līdz 13 gadiem ieskaitot**

Silgard var ievadīt saskaņā ar 2 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Ja otrā vakcīnas deva ievadīta ātrāk kā 6 mēnešus pēc pirmās devas, noteikti jāievada arī trešā deva.

Alternatīvi Silgard var ievadīt saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, vaicājiet savam ārstam, lai iegūtu vairāk informācijas.

#### **Ja Jūs esat vecumā no 14 gadiem**

Silgard jāievada saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, vaicājiet savam ārstam, lai iegūtu vairāk informācijas.

Personām, kuras saņem pirmo Silgard devu, ieteicams pabeigt pilnu vakcinācijas kursu ar Silgard.

Silgard tiks ievadīts injekcijas veidā caur ādu muskulī (labāk augšdelma vai augšstilba muskulī).

Vakcīnu nedrīkst maisīt tajā pašā pilnšļircē ar jebkuru citu vakcīnu vai šķīdumu.

#### **Ja esat aizmirsis vienu Silgard devu:**

Ja esat aizmirsis shēmā paredzēto injekciju, Jūsu ārsts izlems, kad ordinēt aizmirsto devu.

Ir svarīgi sekot ārsta vai medicīnas māsas instrukcijām attiecībā uz atkārtotām vizītēm, lai kontrolētu devas. Ja esat aizmirsis vai nevarat apmeklēt savu ārstu shēmā paredzētajā laikā, konsultējieties ar ārstu. Ja Silgard ievadīts kā pirmā deva, tad lai pabeigtu vakcinācijas kursu, nākamajām devām arī jālieto Silgard, nevis cita HPV vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas un zāles, Silgard var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Silgard lietošanas var novērot sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (vairāk kā 1 no 10 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, tās var būt: sāpes, pietūkums un apsārtums. Novērotas arī galvassāpes.

Bieži (vairāk kā 1 no 100 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, zilumi, nieze, sāpes ekstremitātēs. Ziņots arī par drudzi un sliktu dūšu.

Retāk (mazāk kā 1 no 1 000 pacientu), nātrene.

Ļoti reti (mazāk kā 1 no 10 000 pacientu) ziņots par apgrūtinātu elpošanu (bronhospazmu).

Kad Silgard lietoja kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai tās pašas vizītes laikā, novēroja vairāk galvassāpes un pietūkumu injekcijas vietā.

*Blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas periodā, ir:*

Ziņots par ģīboni, ko dažkārt pavada trīce un stīvums. Tā kā retākos gadījumos novēro ģīboni, 15 minūtes pēc HPV vakcīnas ievadīšanas pacients jānovēro.

Ir ziņots par alerģiskām reakcijām, kas var izpausties kā apgrūtināta elpošana, sēkšana (bronhu spazmas) un izsitumi. Dažas no šīm reakcijām bija smagas.

Līdzīgi kā citām vakcīnām, vispārējā lietošanas laikā ziņots par sekojošām blakusparādībām: palielināti limfmezgli (kakla, paduses vai cirkšņa apvidū), muskuļu vājums, neparastas sajūtas, durstīšana rokās, kājās un ķermeņa augšdaļā vai apmulsums (Gijēna-Barē sindroms, akūts diseminēts encefalomiēlīts), reibonis, vemšana, sāpes locītavās, smeldzoši muskuļi, neparasts nogurums vai nespēks, drebuļi, vispārēja slikta pašsajūta, vieglāk kā parasti rodas asiņošana vai veidojas asinsizplūdumi, un ādas infekcija injekcijas vietā.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot **V** pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Silgard**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un uz ārējā iepakojuma (pēc „EXP”). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Silgard satur**

Aktīvās vielas ir: augsti attīrīts, neinfekciozs proteīns no katra cilvēka papilomas vīrusa tipa (6, 11, 16 un 18).

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

|   |               |
|---|---------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 6. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>  | 20 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 11. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 40 mikrogramu |

Cilvēka papilomas vīrusa<sup>1</sup> 16. tipa L1 proteīnu<sup>2,3</sup> 40 mikrogramu  
Cilvēka papilomas vīrusa<sup>1</sup> 18. tipa L1 proteīnu<sup>2,3</sup> 20 mikrogramu

<sup>1</sup>Cilvēka papilomas vīruss (*Human Papillomavirus* = HPV)

<sup>2</sup>L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

<sup>3</sup>adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta adjuvanta (0,225 miligrami Al).

Citas vakcīnas suspensijas sastāvdaļas ir:

Nātrija hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrija borāts un ūdens injekcijām.

### **Silgard ārējais izskats un iepakojums**

1 Silgard suspensijas injekcijām deva satur 0,5 ml.

Pirms sajaukšanas Silgard var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.

Silgard iepakojumā ir 1, 10 vai 20 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem,  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

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

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:**

Vakcīna jālieto tāda, kāda piegādāta; nav nepieciešama atšķaidīšana vai šķīduma sagatavošana. Jālieto pilna rekomendētā deva. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pirms lietošanas labi samaisiet. Pilnīga samaisīšana tieši pirms ievadīšanas ir nepieciešama, lai saglabātu vakcīnas suspensiju.

Parenterāli ievadāmās zāles pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli attiecībā uz daļiņām un krāsas maiņu. Zāles jāizmet, ja tajās ir daļiņas vai tās ir mainījušas krāsu.



**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA  
(PILNŠĻIRCE)**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

### Silgard suspensija injekcijām pilnšīrcē

*Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)*

#### **Pirms Jūs vai Jūsu bērns tiek vakcinēts, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Silgard un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Silgard lietošanas
3. Kā lietot Silgard
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Silgard
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Silgard un kādam nolūkam to lieto**

Silgard ir vakcīna. Vakcinācija ar Silgard ir paredzēta, lai pasargātu no slimībām un infekcijām, ko izraisa cilvēka papilomas vīrusa (HPV) tipi 6, 11, 16 un 18.

Šīs slimības ir sieviešu dzimumorgānu (dzemdes kakla, vulvas un maksts) pirmsvēža bojājumi; anālās atveres pirmsvēža bojājumi un dzimumorgānu kondilomas vīriešiem un sievietēm; dzemdes kakla un anālās atveres vēzis. HPV tipi 16 un 18 ir atbildīgi par aptuveni 70% dzemdes kakla vēža, 75-80% anālās atveres vēža gadījumiem; 70% ar HPV saistītu vulvas un maksts pirmsvēža bojājumiem; 75% ar HPV saistītiem anālās atveres pirmsvēža bojājumiem. HPV tipi 6 un 11 ir atbildīgi par aptuveni 90% dzimumorgānu kondilomu gadījumu.

Silgard ir paredzēts, lai izsargātos no šīm slimībām. Vakcīnu neizmanto, lai ārstētu HPV izraisītas slimības. Silgard neiedarbojas uz personām, kurām jau ir pastāvīga infekcija vai slimība, kas saistīta ar jebkuru no vakcīnas sastāvā esošiem HPV tiem. Tomēr, personas, kuras ir jau inficētas ar vienu vai vairākiem vakcīnā esošiem HPV tiem, Silgard joprojām var pasargāt pret slimību, kas saistīta ar citiem vakcīnas HPV tiem.

Silgard nevar izraisīt slimības, tas aizsargā no tām.

Silgard veido tiem specifiskas antivielas un klīniskie pētījumi liecināja, ka tas pasargā no HPV 6., 11., 16., un 18. tipu izraisītām slimībām sievietes no 16 līdz 45 gadu vecumam un vīriešus no 16 līdz 26 gadu vecumam. Vakcīna veido arī tipam specifiskas antivielas 9-15 gadus veciem bērniem un pusaudžiem.

Silgard jālieto saskaņā ar vietējām rekomendācijām.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Silgard lietošanas**

#### **Nelietojiet Silgard, ja:**

- Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvām vielām vai kādu citu Silgard sastāvdaļu (norādītas kā “citas sastāvdaļas” – skatīt punktu 6).
- Jums vai Jūsu bērnam attīstījusies alerģiska reakcija pēc Silgard devas saņemšanas.

- Jums vai Jūsu bērnam ir jebkāda slimība ar augstu temperatūru. Neliels drudzis vai augšējo elpceļu infekcija (piemēram, saaukstēšanās) pati par sevi nav iemesls, lai atliktu vakcināciju.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Silgard lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums vai Jūsu bērnam:

- ir asiņošanas traucējumi (slimība, kad asiņošana ir spēcīgāka nekā normāli), piemēram, hemofīlija
- ir novājināta imūnsistēma, piemēram, ģenētiska defekta, HIV infekcijas vai zāļu, kas ietekmē imūnsistēmu, dēļ.

Pēc injekcijas (galvenokārt pusaudžiem) var rasties ģībonis, reizēm ar sekojošu kritienu. Tāpēc pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jūs iepriekš injekcijas laikā esat zaudējis samaņu.

Tāpat kā citu vakcīnu lietošanas gadījumā, Silgard pilnībā 100% nevar aizsargāt visus, kuri saņēmuši vakcīnu.

Silgard neaizsargā no jebkura cilvēka papilomas vīrusa tipa. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošie piesardzības pasākumi pret seksuāli transmisīvajām slimībām.

Silgard neaizsargā no citām slimībām, kuras neizraisa cilvēka papilomavīruss.

Vakcīna neaizvieto regulāru dzemdes kakla skrīningu. Jums jāseko sava ārsta norādījumiem par uztriepes/Pap testiem no dzemdes kakla un profilaktiskiem un aizsargājošiem pasākumiem.

*Kāda cita svarīga informācija man vai bērnam jāzina par Silgard*

Aizsardzības ilgums nav zināms. Pašreiz tiek veikti ilgtermiņa pētījumi, lai noskaidrotu revakcinācijas nepieciešamību.

### **Citas zāles vai vakcīnas un Silgard**

Silgard var ievadīt vienas vizītes laikā kopā ar B hepatīta vakcīnu vai ar kombinēto, revakcinācijai paredzēto vakcīnu, kas satur difterijas (d) un stingumkrampju (T) vai nu ar garā klepus [acelulārā komponenta] (ap) un/vai poliomiēlīta [inaktivēta] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcīnas) dažādās injekcijas vietās (citās Jūsu ķermeņa daļās, piemēram, otrā rokā vai kājā).

Silgard var nebūt optimālas iedarbības, ja:

- to lieto kopā ar zālēm, kas nomāc imūnsistēmu

Klīniskos pētījumos aizsardzību ar Silgard nemazina perorālie un citi kontraceptīvie līdzekļi (piemēram, tabletes).

Lūdzu, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto vai pēdējā laikā ir lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Silgard drīkst ordinēt sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti vai plāno bērna barošanu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### 3. Kā lietot Silgard

Silgard ārsts ordinē injekcijas veidā. Silgard ir paredzēts pusaudžiem un pieaugušajiem no 9 gadu vecuma.

#### **Ja Jūs esat vecumā no 9 līdz 13 gadiem ieskaitot**

Silgard var ievadīt saskaņā ar 2 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Ja otrā vakcīnas deva ievadīta ātrāk kā 6 mēnešus pēc pirmās devas, noteikti jāievada arī trešā deva.

Alternatīvi Silgard var ievadīt pēc 3 devu shēmas:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas.

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, vaicājiet savam ārstam, lai iegūtu vairāk informācijas.

#### **Ja Jūs esat vecumā no 14 gadiem**

Silgard jāievada saskaņā ar 3 devu shēmu:

- Pirmā injekcija: izvēlētā datumā
- Otrā injekcija: 2 mēnešus pēc pirmās injekcijas
- Trešā injekcija: 6 mēnešus pēc pirmās injekcijas

Otrā deva jāievada vismaz vienu mēnesi pēc pirmās devas, un trešā deva jāievada vismaz 3 mēnešus pēc otrās devas. Visas trīs devas jāievada 1 gada laikā. Lūdzu, vaicājiet savam ārstam, lai iegūtu vairāk informācijas.

Personām, kuras saņem pirmo Silgard devu, ieteicams pabeigt pilnu 3 devu vakcinācijas kursu ar Silgard.

Personai, kuru vakcinē, jāsaņem trīs devu vakcinācijas kurss; pretējā gadījumā persona, kura būs vakcinēta, nebūs pilnīgi aizsargāta.

Silgard tiks ievadīts injekcijas veidā caur ādu muskulī (labāk augšdelma vai augšstilba muskulī).

Vakcīnu nedrīkst maisīt tajā pašā pilnšļircē ar jebkuru citu vakcīnu vai šķīdumu.

#### **Ja esat aizmirsis vienu Silgard devu**

Ja esat aizmirsis shēmā paredzēto injekciju, Jūsu ārsts izlems, kad ordinēt aizmirsto devu.

Ir svarīgi sekot ārsta vai medicīnas māsas instrukcijām attiecībā uz atkārtotām vizītēm, lai kontrolētu devas. Ja esat aizmirsis vai nevarat apmeklēt savu ārstu shēmā paredzētajā laikā, konsultējieties ar ārstu. Ja Silgard ievadīts kā pirmā deva, tad lai pabeigtu vakcinācijas kursu, nākamajām devām arī jālieto Silgard, nevis cita HPV vakcīna.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas vakcīnas un zāles, Silgard var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pēc Silgard lietošanas var novērot sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (vairāk kā 1 no 10 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, tās var būt: sāpes, pietūkums un apsārtums. Novērotas arī galvassāpes.

Bieži (vairāk kā 1 no 100 pacientu) novērotas blakusparādības injekcijas vietā, zilumi, nieze, sāpes ekstremitātēs. Ziņots arī par drudzi un sliktu dūšu.

Retāk (mazāk kā 1 no 1 000 pacientu), nātrene.

Ļoti reti (mazāk kā 1 no 10 000 pacientu) ziņots par apgrūtinātu elpošanu (bronhospazmu).

Kad Silgard lietoja kopā ar kombinēto difterijas, stingumkrampju, garā klepus [acelulārā komponenta] un poliomiēlīta [inaktivēta] vakcīnu revakcinācijai tās pašas vizītes laikā, novēroja vairāk galvassāpes un pietūkumu injekcijas vietā.

*Blakusparādības, par ko ziņots pēcreģistrācijas periodā, ir:*

Ziņots par ģīboni, ko dažkārt pavada trīce un stīvums. Tā kā retos gadījumos novēro ģīboni, 15 minūtes pēc HPV vakcīnas ievadīšanas pacients jānovēro.

Ir ziņots par alerģiskām reakcijām, kas var izpausties kā apgrūtināta elpošana, sēkšana (bronhu spazmas) un izsitumi. Dažas no šīm reakcijām bija smagas.

Līdzīgi kā citām vakcīnām, vispārējā lietošanas laikā ziņots par sekojošām blakusparādībām: palielināti limfmezgli (kakla, paduses vai cirkšņa apvidū), muskuļu vājums, neparastas sajūtas, durstīšana rokās, kājās un ķermeņa augšdaļā vai apmulsums (Gijēna-Barē sindroms, akūts diseminēts encefalomielīts), reibonis, vemšana, sāpes locītavās, smeldzoši muskuļi, neparasts nogurums vai nespēks, drebuļi, vispārēja slikta pašsajūta, vieglāk kā parasti rodas asiņošana vai veidojas asinsizplūdumi, un ādas infekcija injekcijas vietā.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

## **5. Kā uzglabāt Silgard**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot vakcīnu pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces un uz ārējā iepakojuma (pēc „EXP”). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Silgard satur**

Aktīvās vielas ir: augsti attīrīts- neinfekciozs proteīns no katra cilvēka papilomas vīrusa tipa (6, 11, 16 un 18).

1 deva (0,5 ml) satur apmēram:

|   |               |
|---|---------------|
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 6. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup>  | 20 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 11. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 40 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 16. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 40 mikrogramu |
| Cilvēka papilomas vīrusa <sup>1</sup> 18. tipa L1 proteīnu <sup>2,3</sup> | 20 mikrogramu |

<sup>1</sup>Cilvēka papilomas vīruss (*Human Papillomavirus* = HPV)

<sup>2</sup>L1 proteīni vīrusam līdzīgu daļiņu veidā iegūti no rauga šūnām (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (celms 1895)) ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

<sup>3</sup>adsorbēts uz amorfa alumīnija hidroksifosfāta sulfāta adjuvanta (0,225 miligrami Al).

Citas vakcīnas suspensijas sastāvdaļas ir:

Nātrija hlorīds, L-histidīns, polisorbāts 80, nātrija borāts un ūdens injekcijām.

### **Silgard ārējais izskats un iepakojums**

1 Silgard suspensijas injekcijām deva satur 0,5 ml.

Pirms sajaukšanas Silgard var būt dzidrs šķidrums ar baltām nogulsnēm. Pēc rūpīgas sajaukšanas tas ir balts, duļķains šķidrums.

Silgard iepakojumā ir 1, 10 vai 20 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem,  
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 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

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:**

- Silgard ir pieejams pilnšļircē, kas sagatavota intramuskulāras (i.m.) injekcijas ievadīšanai, vislabāk augšdelma deltoīdajā apvidū.
- Ja iepakojumā atrodas 2 dažāda garuma adatas, izvēlieties piemērotāko adatu, kas, atkarībā no pacienta ķermeņa uzbūves, nodrošina i.m. injekcijas ievadīšanu.
- Parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas maiņu. Ja vakcīna satur daļiņas vai izrādās, ka mainījies krāsa, tā jāizmet. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pirms lietošanas labi sakratīt. Pievienot adatu, griežot pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata cieši piestiprinās šļircei. Ievadīt visu devu atbilstoši standarta protokolam.