

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Silgard, suspenzija za injekciju.

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano).

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 doza (0,5 ml) približno sadržava:

|                                                                    |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 20 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrograma. |

<sup>1</sup> humani papilomavirus = HPV.

<sup>2</sup>L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895) tehnologijom rekombinantne DNA.

<sup>3</sup>adsorbiran na adjuvans amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg/mligrama Al).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Silgard, suspenzija za injekciju.

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Prije protresanja, Silgard može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je mutna bijela tekućina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Silgard je cjepivo namijenjeno osobama od 9. godine starosti za prevenciju:

- premalignih genitalnih lezija (vrata maternice, vulve i vagine), premalignih analnih lezija te raka vrata maternice i raka anusa prouzročenih određenim onkogenim tipovima humanog papilomavirusa (HPV)
- genitalnih bradavica (condylomata acuminata) prouzročenih posebnim tipovima HPV-a.

Za važne informacije i podatke koji podupiru ovu indikaciju, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

Silgard treba primjenjivati sukladno službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

*Pojedinci u dobi od 9 do uključujući i 13 godina*

Silgard se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0 i 6 mjeseci) (vidjeti dio 5.1).

Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 6 mjeseci od primjene prve doze, tada se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Silgard se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0, 2 i 6 mjeseci). Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primijeniti unutar godine dana.

#### *Pojedinci u dobi od 14 godina i stariji*

Silgard treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze (0,5 ml primijenjeno sa 0, 2 i 6 mjeseci).

Drugu dozu treba primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treću dozu treba primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze treba primijeniti unutar godine dana.

Silgard treba primjenjivati sukladno službenim preporukama.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Silgard u djece mlađe od 9 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Silgard završe seriju cijepljenja također s cjepivom Silgard (vidjeti dio 4.4).

Nije ustanovljena potreba za dozom docjepljivanja.

#### Način primjene

Cjepivo treba primijeniti intramuskularnom injekcijom. Najpogodnije mjesto za primjenu injekcije je deltoidno područje nadlaktice ili gornji dio anterolateralnog područja bedra.

Silgard se ne smije primjenjivati intravaskularno. Subkutana i intradermalna primjena nisu ispitane. Takvi načini primjene se ne preporučuju (vidjeti dio 5.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neka od pomoćnih tvari.

Osobe u kojih se nakon primjene doze cjepiva Silgard jave simptomi koji ukazuju na preosjetljivost ne smiju primiti sljedeće doze cjepiva Silgard.

Primjenu cjepiva Silgard treba odgoditi u osoba koje imaju tešku akutnu bolest praćenu vrućicom. Međutim, manja infekcija poput blage upale gornjih dišnih puteva ili blage vrućice nisu kontraindikacije za imunizaciju.

### **4.4 Potrebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prilikom odlučivanja o cijepljenju pojedinaca potrebno je uzeti u obzir i njihov dotadašnji rizik od kontakta s HPV-om i moguću korist od cijepljenja.

Kao i sa svim cjepivima koja se injiciraju uvijek je potrebno osigurati odgovarajući liječnički tretman u slučaju rijetkih anafilaktičkih reakcija nakon primjene cjepiva.

Sinkopa (nesvjestica) ponekad povezana s padom može uslijediti nakon, ili čak i prije svakog cijepljenja, osobito u adolescenata kao psihogeni odgovor na ubod iglom. Može biti popraćena s nekoliko neuroloških znakova kao što su prolazni poremećaj vida, parestezija i toničko/klonički pokreti udova tijekom razdoblja oporavka. Stoga je cijepljenu osobu potrebno pažljivo nadgledati otprilike 15 minuta nakon primjene cjepiva. Važno je osigurati odgovarajuće mjere zaštite kako bi se izbjegle ozljede prilikom nesvjestice.

Kao i sa bilo kojim cjepivom, cijepljenje cjepivom Silgard ne mora pružiti zaštitu svima koji su primili cjepivo.

Silgard će zaštititi samo od onih bolesti koje su uzrokovane HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 i do određene granice od bolesti uzrokovanih nekim srodnim tipovima HPV-a (vidjeti dio 5.1). Stoga treba nastaviti primjenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Silgard je namijenjen samo za profilaktičku primjenu i ne djeluje na aktivne HPV infekcije ili klinički razvijenu bolest. Nije utvrđeno da Silgard djeluje terapijski. Stoga ovo cjepivo nije indicirano za liječenje raka vrata maternice, lezija visokog stupnja vrata maternice, stidnice i rodnice ili liječenje genitalnih bradavica. Također nije namijenjeno sprječavanju progresije drugih već postojećih lezija uzrokovanih HPV-om.

Silgard neće spriječiti lezije uzrokovane tipom HPV-a koji je sadržan u cjepivu u osoba koje su u vrijeme primjene cjepiva zaražene tim tipom HPV-a (vidjeti dio 5.1).

Prilikom primjene cjepiva Silgard u odraslih žena potrebno je uzeti u obzir razlike u prevalenciji tipova HPV-a na različitim geografskim područjima.

Cijepljenje nije zamjena za rutinski pregled vrata maternice. Budući da nijedno cjepivo nije 100% učinkovito, ni Silgard neće pružiti zaštitu od svih tipova HPV-a, ili od već postojećih HPV infekcija, rutinski pregled vrata maternice od ključne je važnosti i treba ga provoditi u skladu s lokalnim preporukama.

Sigurnost i imunogenost cjepiva ocijenjena je u pojedinaca u dobi od 7 do 12 godina u kojih je prisutna infekcija virusom humane imunodeficiencije (HIV) (vidjeti dio 5.1). Pojedinci s oštećenim imunološkim odgovorom zbog primjene snažne imunosupresivne terapije, genetske mane ili iz drugih razloga, možda neće odgovoriti na cjepivo.

Cjepivo treba oprezno primjenjivati u osoba s trombocitopenijom odnosno bilo kojim poremećajem u zgrušavanju krvi, budući da intramuskularna primjena cjepiva u ovih osoba može dovesti do krvarenja.

Trenutno su u tijeku ispitivanja s dugotrajnim praćenjem kako bi se odredilo trajanje zaštite (vidjeti dio 5.1).

Nema saznanja o sigurnosti, imunogenosti ili djelotvornosti koji bi govorili u prilog zamjenjivosti cjepiva Silgard drugim cjepivima protiv HPV-a, koji ne sadrže iste HPV tipove. Stoga je važno da se tijekom cijelog režima doziranja propisuje isto cjepivo.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pojedinci koji su primili imunoglobulin ili pripravke dobivene iz krvi unutar 6 mjeseci prije prvoga cijepjenja bili su isključeni iz svih kliničkih ispitivanja.

##### Primjena s ostalim cjepivima

Istodobna primjena cjepiva Silgard (ali s različitim mjestom primjene cjepiva koja se injiciraju) i cjepiva protiv hepatitisa B (rekombinantnog) nije utjecala na imunološki odgovor na HPV tipove. Nije došlo do promjena u stopama seroprotekcije (udio ispitanika koji su dosegli seroprotektivnu razinu anti-HBs protutijela  $\geq 10$  mIU/ml) pri istodobnom cijepjenju bio je 96,5%, odnosno 97,5% samo s cjepivom protiv hepatitisa B. Srednji geometrijski titar protutijela na HBs bio je niži kod istodobne primjene, ali značaj ovog opažanja za kliničku primjenu nije poznat.

Silgard se može primijeniti istodobno s kombiniranim cjepivom docjepljivanja koje sadrži difteriju (d) i tetanus (T) zajedno s pertusisom [acelularni, komponentni] (ap) i/ili poliomijelitisom [inaktivirani]

(IPV) (dTap, dT-IPV i dTap-IPV cjepiva), pri čemu odgovor protutijela na niti jednu komponentu jednog ili drugog cjepiva neće biti značajno promijenjen. Međutim, u skupini koja je istodobno primila ta cjepiva primijećen je trend sniženja srednjeg geometrijskog titra protutijela na HPV. Značaj ovog opažanja za kliničku primjenu nije poznat. Nalaz se temelji na rezultatima kliničkog ispitivanja u kojem se kombinirano dTap-IPV cjepivo primijenilo istodobno s prvom dozom cjepiva Silgard (vidjeti dio 4.8).

Nije ispitana istodobna primjena cjepiva Silgard s ostalim cjepivima, osim gore navedenim.

#### Primjena s hormonskim kontraceptivima

U kliničkim ispitivanjima, 57,5% žena u dobi od 16 do 26 godina i 31,2% žena u dobi od 24 do 45 godina, cijepljenih cjepivom Silgard uzimalo je hormonske kontraceptive tijekom perioda cijepljenja. Primjena hormonskih kontraceptiva nije vidljivo utjecala na imunološki odgovor na Silgard.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nisu provedena posebna ispitivanja djelovanja cjepiva u trudnica. Tijekom programa kliničkog razvoja, 3819 žena (1894 cijepljenih naspram 1925 na placebo) prijavilo je barem jednu trudnoću. Nije bilo značajnih razlika u vrsti anomalija ili udjelu trudnoća s nepovolnim ishodom između pojedinaca koji su primili Silgard i koji su primili placebo. Ovi podaci o primjeni u trudnica (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ne ukazuju na malformirajuću niti feti/neonatalnu toksičnost.

Podaci o primjeni cjepiva Silgard za trajanja trudnoće nisu ukazali na bilo koji sigurnosni signal. Ipak, ovi podaci nisu dovoljni da se preporuči primjena cjepiva Silgard tijekom trudnoće. Cijepljenje je potrebno odgoditi do kraja trudnoće.

#### Dojenje

Za trajanja cijepljenja u okviru kliničkih ispitivanja bilo cjepivom Silgard ili placebo, stope nuspojava u dojilja i dojene dojenčadi bile su podjednake u skupinama koje su primile cjepivo i onima koje su primile placebo. Dodatno, imunitetnost cjepiva je bila usporediva između majki dojilja i majki koje nisu dojile za vrijeme cijepljenja.

Silgard se stoga može koristiti tijekom dojenja.

#### Plodnost

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravni ili neizravni učinak na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.2). Nije utvrđen učinak na plodnost mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### **A. Sažetak sigurnosnog profila**

U 7 kliničkih ispitivanja (6 placebo kontroliranih) ispitanici su primili Silgard odnosno placebo na dan uključanja u ispitivanje i otprilike 2 i 6 mjeseci nakon toga. Nekoliko ispitanika (0,2%) je prekinulo ispitivanje zbog nuspojava. Sigurnost je procijenjena bilo u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju (6 ispitivanja), bilo u unaprijed određenoj podskupini (jedno ispitivanje) populacije u ispitivanju praćene pomoću kartice za izvješćavanje o cijepljenju kroz 14 dana nakon svake injekcije

cjepiva Silgard odnosno placebo. Ukupno je 10 088 ispitanika koji su nadzirani pomoću kartice za izvješćivanje o cijepljenju primilo je Silgard (6995 žena u dobi od 9 do 45 godina i 3093 muškaraca u dobi od 9 do 26 godina u trenutku uključivanja), dok je 7995 ispitanika (5692 žena i 2303 muškaraca) primilo placebo.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su nuspojave na mjestu injiciranja (u 77,1% cijepljenih osoba unutar 5 dana nakon bilo kojeg cijepljenja) i glavobolja (16,6% cijepljenih osoba). Ove nuspojave su obično bile blagog do umjerenog intenziteta.

## B. Tablični prikaz nuspojava

### Klinička ispitivanja

Tablica 1 prikazuje nuspojave povezane s cjepivom, koje su opažene u osoba koje su primile Silgard, s učestalošću od najmanje 1,0%, i s većom učestalošću nego u ispitanika koji su primili placebo. Svrstane su u kategorije učestalosti prema sljedećim stupnjevima:

[vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )]

### Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 1 također uključuje dodatne štetne događaje koji su bili spontano prijavljeni nakon stavljanja cjepiva Silgard u promet u svijetu. Budući da su ovi događaji prijavljeni na dobrovoljnoj osnovi iz populacije neodređene veličine, nije uvijek moguće sa sigurnošću procijeniti njihovu učestalost niti utvrditi uzročno-posljedičnu povezanost s izlaganjem cjepivu. Prema tome, učestalost tih štetnih događaja je kvalificirana kao "nepoznato".

Tablica 1: Štetni događaji zabilježeni nakon primjene cjepiva Silgard tijekom kliničkih ispitivanja i praćenjem nakon stavljanja u promet

| Klasifikacija organskih sustava                      | Učestalost | Nuspojava                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                              | nepoznato  | celulitis na mjestu injiciranja*                                                                                                                   |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                    | nepoznato  | idiopatska trombocitopenična purpura*, limfadenopatija*                                                                                            |
| Poremećaji imunološkog sustava                       | nepoznato  | reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije*                                                                       |
| Poremećaji živčanog sustava                          | vrlo često | glavobolja                                                                                                                                         |
|                                                      | nepoznato  | akutni diseminirani encefalomijelitis*, omaglica <sup>1</sup> *, Guillain-Barréov sindrom*, sinkopa ponekad popraćena toničko-kloničkim pokretima* |
| Poremećaji probavnog sustava                         | često      | mučnina                                                                                                                                            |
|                                                      | nepoznato  | povraćanje*                                                                                                                                        |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | često      | bol u ekstremitetima                                                                                                                               |
|                                                      | nepoznato  | artralgija*, mialgija*                                                                                                                             |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | vrlo često | na mjestu injiciranja: eritem, bol, oticanje                                                                                                       |
|                                                      | često      | pireksija                                                                                                                                          |
|                                                      | nepoznato  | na mjestu injiciranja: hematoma, pruritus, astenija*, zimica*, umor*, malaksalost*                                                                 |

\* štetni događaji nakon stavljanja u promet (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka).

<sup>1</sup> Za vrijeme kliničkih ispitivanja, omaglica je opažena kao česta nuspojava u žena. U muškaraca, omaglica nije češće opažena u osoba koje su primile cjepivo u odnosu na osobe koje su primile placebo.

Dodatno, u kliničkim ispitivanjima zapažene su nuspojave s učestalošću manjom od 1%, za koje su ispitivači ocijenili da su povezane s cjepivom odnosno placebo:

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Vrlo rijetko: bronhospazam.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Rijetko: urtikarija.

U Silgard skupini prijavljeno je 9 slučajeva urtikarije (0,06%), a u skupini placeba s adjuvansom 20 slučajeva (0,15%).

U kliničkim ispitivanjima, ispitanici iz populacije u kojoj je praćena sigurnost primjene prijavljivali su bilo koje nove tegobe. Unutar 15 706 ispitanika koji su primili Silgard te 13 617 ispitanika koji su primili placebo, prijavljeno je 39 slučajeva nespecifičnog artritisa/artropatije, 24 u Silgard skupini i 15 u placebo skupini.

U kliničkom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 843 zdravih adolescenata oba spola u dobi od 11 do 17 godina u kojih se prva doza cjepiva Silgard primijenila istodobno s docjepljivanjem kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, pertusisa [acelularno, komponentno] i poliomijelitisa [inaktivirano] pokazalo se da je nakon istodobne primjene bilo prijavljeno više oticanja na mjestu primjene cjepiva i glavobolja. Primijećene razlike bile su <10%, a u većine su ispitanika zabilježeni štani događaji bili blagog do umjerenog intenziteta.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Zabilježeni su slučajevi primjene veće doze cjepiva Silgard od preporučene.

Općenito, zabilježeni štetni događaji vezani uz predoziranje bili su slični onima vezanim uz preporučene doze cjepiva Silgard.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: virusna cjepiva, ATK oznaka: J07BM01

#### *Mehanizam djelovanja*

Silgard je adjuvantno neinfektivno četverovalentno rekombinantno cjepivo pripremljeno od visoko pročišćenih čestica nalik virusu glavnog L1 proteina kapside HPV-a tipova 6, 11, 16 i 18. Ove čestice nalik virusu ne sadrže virusnu DNA, ne mogu inficirati stanice, umnožavati se ili uzrokovati bolest. HPV inficira samo ljude, no ispitivanja analognih papilomavirusa u životinja upućuju na to da je djelotvornost cjepiva s L1 česticama nalik virusu povezana s razvojem humoralnog imunološkog odgovora.

Procjenjuje se da su HPV 16 i 18 odgovorni za oko 70% slučajeva raka vrata maternice i 75-80% slučajeva raka anusa; 80% adenokarcinoma *in situ* (AIS); 45-70% cervikalnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja (CIN 2/3); 25% cervikalnih intraepitelnih neoplazija niskoga stupnja (CIN 1); oko 70% vulvarnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja povezanih s HPV-om (VIN 2/3) odnosno vaginalnih intraepitelnih neoplazija visokoga stupnja (VaIN 2/3) te 80% analnih intraepitelnih neoplazija visokog stupnja (AIN 2/3) povezanih s HPV-om. HPV tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90% slučajeva genitalnih bradavica te 10% cervikalnih intraepitelnih neoplazija niskoga stupnja (CIN 1). CIN 3 i AIS općenito se smatraju izravnim prethodnicima invazivnog raka vrata maternice.

Izraz "premaligne genitalne lezije" iz dijela 4.1 odnosi se na cervikalnu intraepitelnu neoplaziju visokoga stupnja (CIN 2/3), vulvarnu intraepitelnu neoplaziju visokoga stupnja (VIN 2/3) odnosno vaginalnu intraepitelnu neoplaziju visokoga stupnja (VaIN 2/3).

Izraz "premaligne analne lezije" u dijelu 4.1 odgovara analnoj intraepitelnoj neoplaziji visokog stupnja (AIN 2/3).

Ova se indikacija temelji na djelotvornosti koju je Silgard pokazao u žena u dobi od 16 do 45 godina i u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina i na imunogenosti koju je Silgard pokazao u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina.

#### *Klinička ispitivanja*

##### Djelotvornost u žena u dobi od 16 do 26 godina

Djelotvornost cjepiva Silgard u žena u dobi od 16 do 26 godina ocijenjena je u 4 placebo kontrolirana, dvostruko slijepa, randomizirana klinička ispitivanja faze II i III obuhvaćajući ukupno 20 541 žena, koje su uključene i cijepljene bez prethodnoga probirnog testiranja na infekciju HPV-om.

Primarni ishodi djelotvornosti obuhvatili su lezije povezane s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 stidnice i rodnice (genitalne bradavice, VIN, VaIN), CIN bez obzira na stupanj i karcinome vrata maternice (Protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS i karcinom vrata maternice povezane s HPV tipovima 16 ili 18 (Protokol 015, FUTURE II), perzistentnu infekciju i bolest povezanu s HPV tipovima 6, 11, 16 ili 18 (Protokol 007) te perzistentnu infekciju povezanu s HPV-om tipa 16 (Protokol 005). Primarne analize djelotvornosti s obzirom na tipove HPV-a sadržane u cjepivu (HPV 6, 11, 16 i 18) provedene su u populaciji kod koje je ispitivanje djelotvornosti provedeno u skladu s planom ispitivanja [engl. *per-protocol efficacy* (PPE)] (tj. sve 3 doze cjepiva primijenjene su u roku od 1 godine od uključenja, nije bilo velikih odstupanja od plana ispitivanja, sudionice ispitivanja nisu bile izložene relevantnim tipovima HPV-a prije 1. prve doze i do mjesec dana nakon 3. doze (7. mjesec)).

Prikazani rezultati djelotvornosti objedinjuju analize više protokola ispitivanja. Djelotvornost protiv CIN-a 2/3 povezanog s HPV tipovima 16 i 18 odnosno AIS-a temelji se na podacima iz protokola 005 (ishodi vezani samo uz tip 16), 007, 013 i 015. Djelotvornost za ostale ishode temelji se na protokolima 007, 013 i 015. Medijan trajanja praćenja iznosio je 4,0 godina u protokolu 005, 3,0 godina u protokolu 007, 3,0 godina u protokolu 013 te 3,0 godina u protokolu 015. Medijan trajanja praćenja u svim protokolima (005, 007, 013 i 015) zajedno iznosio je 3,6 godina. Rezultati pojedinačnih ispitivanja potvrđuju rezultate dobivene objedinjenom analizom. Silgard se pokazao djelotvornim protiv bolesti uzrokovanih bilo kojim od četiri tipova HPV-a sadržanih u cjepivu. Na kraju ispitivanja, ispitanici uključeni u dva ispitivanja III faze (protokoli 013 i 015) praćeni su do 4 godine (medijan 3,7 godina).

U kliničkim ispitivanjima cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) stupnja 2/3 (umjerena do teška displazija) te adenokarcinom *in situ* (AIS) koristili kao zamjenski markeri raka vrata maternice.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 015, praćeno je 2084 žena cijepljenih cjepivom Silgard koje su uključene u temeljno ispitivanje u dobi od 16 do 23 godine. U PPE populaciji nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (visoki stupanj CIN-a povezan s tipovima HPV-a 6/11/16/18) u razdoblju od približno 12 godina. U tom je ispitivanju statistički pokazano da zaštita traje približno 10 godina.

##### Djelotvornost u žena koje nisu bile izložene relevantnim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu

Djelotvornost se počela mjeriti nakon posjeta u 7-om mjesecu ispitivanja. Pri uključenju u ispitivanje sveukupno 73% žena nije bilo izloženo nijednom od 4 tipa HPV-a (PCR negativno i seronegativno).

U Tablici 2 prikazani su rezultati ispitivanja djelotvornosti s obzirom na relevantne ishode analizirane 2 godine nakon uključenja u ispitivanje i na kraju ispitivanja (medijan trajanja praćenja = 3,6 godina) u

populaciji koja je završila ispitivanje po protokolu.

U dopunskoj analizi ocijenjena je djelotvornost cjepiva Silgard protiv CIN-a 3 i AIS-a povezanih s HPV tipovima 16 i 18.

Tablica 2: Analiza djelotvornosti cjepiva Silgard protiv lezija visokog stupnja vrata maternice u PPE populaciji

|                                                          | Silgard             | Placebo             | %<br>djelotvornosti<br>nakon<br>2. godine<br>(95% CI) | Silgard             | Placebo             | %<br>djelotvornosti***<br>na kraju<br>ispitivanja<br>(95% CI) |
|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                                          | Broj<br>slučajeva   | Broj<br>slučajeva   |                                                       | Broj<br>slučajeva   | Broj<br>slučajeva   |                                                               |
|                                                          | Broj<br>ispitanika* | Broj<br>ispitanika* |                                                       | Broj<br>ispitanika* | Broj<br>ispitanika* |                                                               |
| CIN 2/3 ili<br>AIS<br>povezani s<br>HPV-om<br>tipa 16/18 | 0<br>8487           | 53<br>8460          | 100,0<br>(92,9; 100,0)                                | 2**<br>8493         | 112<br>8464         | 93,2<br>(93,5; 99,8)                                          |
| CIN 3<br>povezan s<br>HPV-om<br>tipa 16/18               | 0<br>8487           | 29<br>8460          | 100<br>(86,5; 100,0)                                  | 2**<br>8493         | 64<br>8464          | 96,9<br>(88,4; 99,6)                                          |
| AIS<br>povezan s<br>HPV-om<br>tipa 16/18                 | 0<br>8487           | 6<br>8460           | 100<br>(14,8; 100,0)                                  | 0<br>8493           | 7<br>8464           | 100<br>(30,6; 100,0)                                          |

\* Ispitanici s najmanje jednim kontrolnim pregledom nakon 7 mjeseci ispitivanja

\*\*Na temelju virološkog nalaza, prvi slučaj CIN-a 3 u bolesnice klinično inficirane HPV-om tip 52 vjerojatno je uzročno povezan s HPV-om tip 52. Od 11 uzoraka samo u jednom je pronađen HPV tip 16 (u 32,5 mjesecu praćenja) te nije pronađen u tkivu dobivenom elektrokinetičkom ekscizijom s pomoću petlje (LEEP). U drugom CIN 3 slučaju zabilježenom u bolesnice inficirane tipom 51 HPV-a 1-og dana ispitivanja (u 2 od 9 uzoraka), ustanovljeni su HPV 16 biopsijom u 51-om mjesecu (u 1 od 9 uzoraka) i HPV 56 u 3 od 9 uzoraka u 52-om mjesecu u tkivu uzetom ekscizijom tijekom LEEP.

\*\*\*Bolesnici su bili praćeni do 4 godine (medijan 2,6 godina)

Napomena: Točke procjene i intervali pouzdanosti prilagođeni su osobi-vremenu praćenja.

Na kraju ispitivanja i u kombiniranim protokolima;

- djelotvornost cjepiva Silgard protiv CIN-a 1 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 95,9 % (95% CI: 91,4; 98,4),
- djelotvornost cjepiva Silgard protiv CIN-a (1, 2, 3) ili AIS-a povezanih s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2),
- djelotvornost cjepiva Silgard protiv VIN-a 2/3 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 100% (95% CI: 67,2; 100) i za VaIN-a 2/3 povezanog s istim tipovima virusa 100% (95% CI: 55,4; 100),
- djelotvornost cjepiva Silgard protiv genitalnih bradavica povezanih s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9).

U protokolu 012, djelotvornost cjepiva Silgard protiv 6 mjesecne perzistentne infekcije [uzorci pozitivni na dva ili više uzastopnih pregleda u razmaku od 6 mjeseci ( $\pm 1$  mjesec) ili dulje] povezane s tipom 16 HPV-a iznosila je 98,7 % (95% CI: 95,1; 99,8), a protiv infekcije tipom 18 HPV-a iznosila je 100,0% (95% CI: 93,2; 100,0) nakon razdoblja praćenja u trajanju do 4 godine (prosječno 3,6 godine). Kod perzistentne infekcije u trajanju od 12 mjeseci, djelotvornost protiv tipa 16 HPV-a iznosila je 100,0 % (95% CI: 93,9; 100,0), a protiv tipa 18 HPV-a 100,0 % (95% CI: 79,9; 100,0).

Djelotvornost u žena s infekcijom ili bolešću izazvanom HPV-om tipova 6, 11, 16 ili 18 dokazanom 1-og dana ispitivanja

Nije bilo dokaza o zaštiti od bolesti prouzročene tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu na koje su žene

bile PCR pozitivne 1-og dana ispitivanja. Žene koje su prije cijepljenja već bile inficirane jednim ili više tipova HPV-a sadržanim u cjepivu bile su zaštićene od kliničke bolesti prouzročene preostalim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu.

#### Djelotvornost u žena s ili bez prethodne infekcije ili bolesti izazvane HPV-om tipova 6, 11, 16 ili 18

Modificiranu populaciju predviđenu za liječenje (ITT) činile su žene bez obzira na njihov HPV status 1-og dana ispitivanja, koje su primile barem jednu dozu cjepiva i u kojih je brojanje slučajeva počelo 1 mjesec nakon 1. doze. Ova je populacija slična općoj populaciji žena s obzirom na prevalenciju infekcije ili bolesti izazvane HPV-om u trenutku uključivanja. Rezultati ispitivanja sažeti su u Tablici 3.

*Tablica 3: Djelotvornost cjepiva Silgard spram cervikalnih lezija visokog stupnja u modificiranoj ITT populaciji uključujući žene bez obzira na početni HPV status*

|                                                                  | Silgard                                  | Placebo                                  | %<br>djelotvornosti**<br>nakon 2 godine<br>(95% CI) | Silgard                                  | Placebo                                  | %<br>djelotvornosti**<br>na kraju<br>ispitivanja<br>(95% CI) |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Broj<br>slučajeva<br>Broj<br>ispitanica* | Broj<br>slučajeva<br>Broj<br>ispitanica* |                                                     | Broj<br>slučajeva<br>Broj<br>ispitanica* | Broj<br>slučajeva<br>Broj<br>ispitanica* |                                                              |
| <b>CIN 2/3 ili<br/>AIS povezan s<br/>tipom HPV 16<br/>HPV 18</b> | 122<br>9831                              | 201<br>9896                              | 39,0<br>(23,3; 51,7)                                | 146<br>9836                              | 282<br>9904                              | 51,8<br>(41,1; 60,7)                                         |
| <b>CIN 3<br/>povezan s<br/>HPV 16/18</b>                         | 83<br>9831                               | 127<br>9896                              | 34,3<br>(12,7; 50,8)                                | 103<br>9836                              | 191<br>9904                              | 46,0<br>(31,0; 57,9)                                         |
| <b>AIS povezan s<br/>HPV 16/18</b>                               | 5<br>9831                                | 11<br>9896                               | 54,3<br>(<0; 87,6)                                  | 5<br>9836                                | 15<br>9904                               | 60,0<br>(<0; 87,3)                                           |

\*Ispitanice s najmanje jednim kontrolnim pregledom 30 dana nakon 1-og dana ispitivanja.

\*\*Postotak djelotvornosti izračunat temeljem svih protokola zajedno. Djelotvornost za CIN 2/3 ili AIS povezanih s tipom 16/18 HPV-a temelji se na podacima iz protokola 005 (ishodi povezani samo s tipom 16), 007, 013 i 015. Bolesnici su bili praćeni do 4 godina (medijan 3,6 godina)

Napomena: Točke procjene i intervali pouzdanosti procijenjeni su osobi-vremenu praćenja.

Djelotvornost protiv VIN-a 2/3 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 73,3% (95% CI: 40,3; 89,4), protiv VaIN-a 2/3 povezanog s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 85,7% (95% CI: 37,6; 98,4), a protiv genitalnih bradavica povezanih s HPV-om tipova 6, 11, 16 i 18 iznosila je 80,3% (95% CI: 73,9; 85,3) na kraju ispitivanja u svim protokolima zajedno.

Ukupno je 12% populacije iz svih ispitivanja imalo 1-og dana ispitivanja patološke nalaze Papa testa koji su ukazivali na CIN. Među ženama s patološkim nalazima Papa testa 1-og dana ispitivanja, djelotvornost cjepiva pokazala se visokom u onih koje do ulaska u ispitivanje nisu bile izložene odgovarajućim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu. Nije zamijećeno zaštitno djelovanje cjepiva među ženama s patološkim nalazima Papa testa prvoga dana ispitivanja koje su pri ulasku u ispitivanje već bile inficirane odgovarajućim tipovima HPV-a sadržanim u cjepivu.

#### Zaštita od ukupnoga opterećenja bolešću vrata maternice uzrokovane HPV-om u žena u dobi od 16 do 25 godina

Utjecaj cjepiva Silgard na ukupni rizik od bolesti vrata maternice uzrokovane HPV-om (tj. bolest uzrokovana bilo kojim tipom HPV-a) procijenjen je u 17 599 ispitanika uključenih u dva ispitivanja djelotvornosti faze III (Protokoli 013 i 015), počevši 30 dana nakon primitka prve doze cjepiva. Primjena cjepiva Silgard u žena koje nikad nisu bile izložene nekom od 14 čestih tipova HPV-a i s negativnim nalazima Papa testa 1-og dana ispitivanja, smanjila je incidenciju CIN-a 2/3 odnosno AIS-a uzrokovanog HPV-om, bez obzira radi li se o tipovima sadržanim u cjepivu ili ne, za 42,7% (95% CI: 23,7; 57,3) te genitalnih bradavica za 82,8% (95% CI: 74,3; 88,8) na kraju ispitivanja.

U modificiranoj ITT populaciji, korist od cijepljenja s obzirom na ukupnu incidenciju CIN-a 2/3 odnosno AIS-a (uzrokovanih bilo kojim tipom HPV-a) te na genitalne bradavice, bila je znatno manja,

sa smanjenjem od 18,4% (95% CI: 7,0; 28,4) za CIN 2/3 i AIS odnosno 62,5% (95% CI: 54,0; 69,5) za genitalne bradavice, budući da Silgard ne utječe na tijek infekcije odnosno bolesti koje su bile prisutne na početku cijepljenja.

#### Utjecaj na konačne postupke terapije vrata maternice

Utjecaj cjepiva Silgard na stope konačnih postupaka terapije vrata maternice bez obzira koji je tip HPV-a uzročnik, procijenjen je u 18 150 ispitanika obuhvaćenih Protokolima 007, 013 i 015. U populaciji koja nikada nije bila izložena HPV-u (bez prethodnog kontakta s 14 uobičajenih tipova HPV-a i s negativnim Papa testom 1-og dana ispitivanja), Silgard je smanjio udio žena koje su bile podvrgnute konačnim postupcima terapije vrata maternice (elektrokirurškoj eksciziji s pomoću petlje ili klasičnoj konizaciji) za 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) na kraju ispitivanja. U populaciji predviđenoj za liječenje ovo je smanjenje iznosilo 23,9% (95% CI: 15,2; 31,7).

#### Djelotvornost ukrižene zaštite

Nakon medijana trajanja praćenja od 3,7 godine (na kraju ispitivanja), analizirani su objedinjeni podaci ispitivanja faze III (N = 17 599) u kojima je ispitana djelotvornost cjepiva Silgard protiv CIN-a (bez obzira na stupanj) i CIN-a 2/3 ili AIS-a uzrokovanih s 10 HPV tipova koji nisu sadržani u cjepivu (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) strukturno povezanih s HPV-om 16 odnosno 18.

Izmjerena je djelotvornost s obzirom na ishode bolesti uzrokovane unaprijed određenim kombinacijama HPV tipova koji nisu sadržani u cjepivu. Ispitivanja nisu imala snagu da ocijene djelotvornost protiv bolesti uzrokovanih pojedinim tipovima HPV-a.

Glavna je analiza provedena u populacijama s obzirom na određeni tip virusa, u kojima su žene morale imati negativne nalaze za analizirani tip, ali su mogle imati pozitivne nalaze za ostale tipove HPV-a (96% ukupne populacije). Analiza primarne vremenske točke nakon 3 godine nije pokazala statističku značajnost za sve unaprijed određene ishode. U Tablici 4 prikazani su konačni rezultati s kraja ispitivanja koji objedinjuju incidenciju CIN-a 2/3 i AIS-a u ovoj populaciji nakon medijana trajanja praćenja od 3,7 godina. Za složene ishode, statistički značajna djelotvornost protiv bolesti utvrđena je za tipove HPV-a koji su filogenetski srodni s HPV-om 16 (ponajviše HPV 31), dok za tipove HPV-a filogenetski povezane s HPV-om 18 (uključujući HPV 45) statistički značajna djelotvornost nije utvrđena. Za 10 pojedinih tipova HPV-a statistička značajnost utvrđena je jedino za HPV 31.

*Tablica 4: Rezultati za CIN 2/3 odnosno AIS u pojedinaca koji nisu bili izloženi specifičnom tipu HPV-a<sup>†</sup> (konačni rezultati ispitivanja)*

| Nisu bili izloženi ≥ 1 HPV tipu                               |                      |                      |                  |                         |
|---------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-------------------------|
| Složeni ishod                                                 | Silgard<br>slučajevi | Placebo<br>slučajevi | % djelotvornosti | 95% CI                  |
| (HPV 31/45)                                                   | 34                   | 60                   | 43,2%            | 12,1, 63,9              |
| (HPV 31/33/45/52/58)                                          | 111                  | 150                  | 25,8%            | 4,6, 42,5               |
| 10 tipova HPV-a koji nisu<br>sadržani u cjepivu <sup>  </sup> | 162                  | 211                  | 23,0%            | 5,1, 37,7               |
| Tipovi povezani s HPV-<br>om 16 (vrsta 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>   |
| Tipovi povezani s HPV-<br>om 18 (vrsta 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>   |
| HPV 59                                                        | 9                    | 15                   | 39,9%            | <0, 76,8 <sup>†</sup>   |
| Vrsta A5 (HPV 51)                                             | 34                   | 41                   | 16,3%            | <0, 48,5 <sup>†</sup>   |
| Vrsta A6 (HPV 56)                                             | 34                   | 30                   | -13,7%           | <0, 32,5 <sup>†</sup>   |

\*Ispitivanja nisu imala takvu snagu da bi se mogla procijeniti djelotvornost protiv bolesti prouzročenih pojedinim tipovima HPV-a.

\*Djelotvornost se temeljila na smanjenju broja CIN-a 2/3 odnosno AIS-a povezanih s tipom HPV-a 31

§Djelotvornost se temeljila na smanjenju broja CIN-a 2/3 odnosno AIS-a povezanih s tipovima HPV-a 31, 33, 52 i 58

|| Uključuje tipove HPV-a 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59 utvrđene pretragom, a koji nisu obuhvaćeni cjepivom.

#### Djelotvornost u žena u dobi od 24 do 45 godina

Djelotvornost cjepiva Silgard u žena u dobi od 24 do 45 godina ocijenjena je u 1 placebo kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom kliničkom ispitivanju III faze (Protokol 019, FUTURE III) koje je obuhvatilo ukupno 3817 žena, koje su bile uključene i cijepljene bez prethodnog probnog testiranja na prisutnost infekcije HPV-om.

Primarni ishodi djelotvornosti bili su kombinirana incidencija perzistentne infekcije (koja traje 6 mjeseci), genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 i kombinirana incidencija tih promjena povezanih s tipom 16 ili tipom 18 HPV-a. Medijan trajanja praćenja u ovom ispitivanju iznosio je 4,0 godina.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 019, praćeno je 625 žena cijepljenih cjepivom Silgard koje su uključene u temeljno ispitivanje u dobi od 24 do 45 godina. U PPE populaciji, nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (bilo koji stupanj CIN-a povezan s HPV tipovima 6/11/16/18 i genitalne bradavice) tijekom 10,1 godine (medijan praćenja od 8,7 godina).

#### Djelotvornost u žena koje nisu bile izložene odgovarajućim tipu(ovima) HPV-a iz cjepiva

Primarne analize djelotvornosti provele su se u populaciji prema protokolu za djelotvornost (PPE) (tj. sva 3 cijepljenja u roku od 1 godine od uključivanja, bez većih odstupanja od protokola i bez kontakta s odgovarajućim tipom/tipovima HPV-a prije 1. doze cjepiva pa do 1 mjesec nakon 3. doze (7. mjesec ispitivanja). Djelotvornost se mjerila počevši s kontrolnim pregledom u 7. mjesecu ispitivanja. Ukupno 67% žena nije bilo izložen (PCR negativni i seronegativni nalazi) niti jednom od 4 tipa HPV-a u trenutku uključivanja u ispitivanje.

Djelotvornost cjepiva Silgard s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s tipovima HPV-a 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Djelotvornost cjepiva Silgard s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s tipovima HPV-a 16 ili 18 iznosila je 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

#### Djelotvornost u žena sa i bez prethodne infekcije ili bolesti prouzročene HPV-om 6, 11, 16 ili 18

Analiza cjelokupne populacije (tzv. populacije previđene za liječenje - ITT) uključuje žene bez obzira na njihov HPV status 1. dana ispitivanja, koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva i u kojih je praćenje slučajeva počelo 1. dana. Ta je populacija u trenutku uključivanja bila slična općoj populaciji žena s obzirom na prevalenciju infekcije ili bolesti prouzročene HPV-om.

Djelotvornost cjepiva Silgard s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s HPV-om 6, 11, 16 ili 18 iznosila je 47,2% (95% CI: 33,5; 58,2).

Djelotvornost cjepiva Silgard s obzirom na kombiniranu incidenciju perzistentne infekcije, genitalnih bradavica, vulvarnih i vaginalnih lezija, CIN-a bilo kojeg stupnja, AIS-a i karcinoma vrata maternice povezanih s HPV-om 16 ili 18 iznosila je 41,6% (95% CI: 24,3; 55,2).

Djelotvornost u žena (u dobi od 16 do 45 godina) s dokazanom prethodnom infekcijom tipom HPV-a koji se nalazi u cjeviku (seropozitivne), čija se prisutnost nije mogla utvrditi na početku cijepljenja (PCR negativne)

U *post hoc* analizama žena (koje su primile najmanje jednu dozu cjepiva) s dokazanom prethodnom infekcijom tipom HPV-a iz cjepiva (seropozitivne) koja se nije mogla utvrditi (PCR negativne) na početku cijepljenja, djelotvornost cjepiva Silgard u sprječavanju povratka istog tipa HPV-a bila je 100% (95% CI: 62,8; 100,0; 0 naspram 12 slučajeva [n = 2572 iz svih ispitivanja u mladih žena]) kad se radilo o CIN-u 2/3, VIN-u 2/3, VaIN-u 2/3 i genitalnim bradavicama povezanim s tipovima HPV-a 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 26 godina. Djelotvornost je bila 68,2% (95% CI: 17,9; 89,5; 0 naspram 20 slučajeva [n= 832 iz ispitivanja u mladih i odraslih žena zajedno]) kad se radilo o perzistentnoj infekciji prouzročenoj HPV-om 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 45 godina.

#### Djelotvornost u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

Ocijenjena je djelotvornost protiv HPV tipova 6,11,16 i 18 povezanih s pojavom vanjskih genitalnih bradavica, intraepitelijalne neoplazije penisa/perinealne/perianalne regije (PIN) stupnjeva 1/2/3 i perzistentne infekcije.

Djelotvornost primjene cjepiva Silgard u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina procijenjena je u 1 placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju, fazi III (Protokol 020) koje je obuhvatilo ukupno 4055 muškaraca koji su bili uključeni i cijepljeni bez prethodnog testiranja na prisutnost HPV infekcije. Medijan trajanja praćenja iznosio je 2,4 godina.

U podskupini od 598 muškaraca (Silgard=299; placebo=299) u Protokolu 020 koji su sami označili da su imali spolne odnose sa muškarcima (MSM), bila je procijenjena djelotvornost cjepiva protiv analne intraepitelijalne neoplazije (AIN stupanj 1/2/3) i karcinoma anusa, te intraanalne perzistentne infekcije.

U muškaraca koji imaju spolne odnose sa drugim muškarcima postoji veći rizik od analne HPV infekcije u odnosu na opću populaciju, očekuje se da će potpuna korist od cijepljenja opće populacije u smislu prevencije analnog karcinoma biti vrlo niska.

HIV infekcija bila je isključni kriterij (kao i kod vidjeti dio 4.4).

#### Djelotvornost u muškaraca koji do sada nisu bili u kontaktu s relevantnim tipovima HPV-a sadržanim u cjeviku

Primarne analize djelotvornosti, s obzirom na tipove HPV-a sadržane u cjeviku (HPV 6, 11, 16, 18) provedene su u populaciji kod koje je ispitivanje provedeno u skladu s protokolom za djelotvornost (PPE) (tj. primili su sve 3 doze cjepiva unutar jedne godine od uključivanja, bez devijacija u protokolu i koji nisu imali infekciju s relevantnim tipovima HPV-a prije primjene 1. doze i do mjesec dana nakon primjene 3. doze (7. mjesec)). Djelotvornost se počela mjeriti nakon pregleda u 7-om mjesecu ispitivanja. U vrijeme uključivanja sveukupno 83% muškaraca (87% heteroseksualnih muškaraca i 61% muškaraca koji su imali spolne odnose sa drugim muškarcima) nije imalo infekciju (PCR negativni i seronegativni) s niti jednim od 4 HPV tipa.

Analna intraepitelijalna neoplazija (AIN) stupnja 2/3 (srednje teška do teška displazija) korištena je u kliničkim ispitivanjima kao zamjenski marker za karcinom anusa.

Podaci o djelotvornosti za relevantne ishode analizirani na kraju ispitivanja (medijan trajanja praćenja 2,4 godine) u populaciji koja je završila ispitivanje u skladu s protokolom prikazani su u Tablici 5. Djelotvornost protiv PIN-a stupnjeva 1/2/3 nije bila prikazana.

Tablica 5: Djelotvornost cjepiva Silgard protiv vanjskih genitalnih lezija u PPE\* populaciji, muškarci u dobi od 16 do 26 godina

| Ishod                                                        | Silgard |                | Placebo |                | % Djelotvornosti<br>(95%CI) |
|--------------------------------------------------------------|---------|----------------|---------|----------------|-----------------------------|
|                                                              | N       | Broj slučajeva | N       | Broj slučajeva |                             |
| vanjske genitalne lezije povezane s HPV-om tipova 6/11/16/18 |         |                |         |                |                             |
| Vanjske genitalne lezije                                     | 1394    | 3              | 1404    | 32             | 90,6 (70,1; 98,2)           |
| Genitalne bradavice                                          | 1394    | 3              | 1404    | 28             | 89,3 (65,3; 97,9)           |
| PIN 1/2/3                                                    | 1394    | 0              | 1404    | 4              | 100,0 (-52,1; 100,0)        |

\*Pojedinci iz PPE populacije koji su primili sve 3 doze cjepiva unutar jedne godine nakon uključenja, nisu imali većih devijacija u protokolu i nikada prije nisu bili u kontaktu s relevantnim tipom(ovima) HPV-a prije primanja prve doze cjepiva i do mjesec dana nakon primitka 3. doze cjepiva (mjesec 7).

Na kraju analize podataka iz ispitivanja analnih lezija u populaciji muškaraca koji su imali spolne odnose sa drugim muškarcima (medijan trajanja praćenja 2,15 godina), preventivni učinak protiv AIN 2/3 povezanih s HPV 6, 11, 16, 18 bio je 74,9% (95% CI 8,8; 95,4; 3/194 naspram 13/208) a protiv AIN 2/3 povezanih s HPV 16 i 18 bio je 86,6% (95% CI 0,0; 99,7 u 1/194 naspram 5/208).

Trajanje zaštite protiv raka anusa trenutno nije poznato. U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 020, praćeno je 917 muškaraca cijepljenih cjepivom Silgard koji su uključeni u temeljno ispitivanje u dobi od 16 do 26 godina. U PPE populaciji nisu bili opaženi slučajevi genitalnih bradavica povezanih s HPV tipovima 6/11, vanjskih genitalnih lezija povezanih s HPV tipovima 6/11/16/18 ili AIN-a visokog stupnja povezanog s HPV tipovima 6/11/16/18 u muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima tijekom 11,5 godina (medijan praćenja od 9,5 godina).

#### Djelotvornost u muškaraca s ili bez prethodne infekcije ili bolesti uzrokovane HPV-om 6, 11, 16 ili 18

Analiza cjelokupne uključene populacije uključivala je muškarce bez obzira na njihov početni HPV status 1-og dana ispitivanja, koji su primili barem jednu dozu cjepiva i u kojih je računanje započelo 1-og dana. S obzirom na prevalenciju HPV infekcija i bolesti prilikom uključenja ova je populacija približno slična općoj populaciji muškaraca.

Djelotvornost cjepiva Silgard protiv vanjskih genitalnih bradavicama povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16, 18 bila je 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Djelotvornost cjepiva Silgard protiv AIN 2/3 povezanih s HPV tipovima 6, 11, 16, 18 bila je 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 u usporedbi s 39/276 slučajeva) dok je djelotvornost cjepiva protiv AIN 2/3 povezanih s HPV tipovima 6 ili 18, u podispitivanju s muškarcima koji imaju spolne odnose s muškarcima, bila 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 u usporedbi s 19/276 slučajeva).

#### Zaštita od cjelokupnog opterećenja HPV bolesti u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina

Utjecaj cjepiva Silgard protiv cjelokupnog rizika od vanjskih genitalnih lezija procjenjivan je nakon primjene prve doze u 2545 osoba uključenih u Fazu III ispitivanja djelotvornosti (Protokol 020). Među muškarcima koji do sada nisu imali infekciju s 14 uobičajenih HPV tipova, primjena cjepiva Silgard smanjila je incidenciju vanjskih genitalnih lezija uzrokovanih HPV tipovima iz cjepiva ili HPV tipovima koji nisu povezani s cjepivom za 81% (95% CI: 58,0; 93,0). U analizi cjelokupne uključene populacije korist od cjepiva u odnosu na cjelokupnu incidenciju pojave vanjskih genitalnih lezija bila je niža, uz smanjenje od 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9) pošto Silgard ne utječe na tijek infekcije ili bolesti prisutne na početku cijepljenja.

#### Utjecaj na biopsiju i konačne terapijske postupke

Utjecaj cjepiva Silgard na stope biopsije i liječenje vanjskih genitalnih lezija bez obzira na HPV tipove koji ih uzrokuju procjenjivana je u 2545 osoba koje su bile uključene u Protokol 020. U populaciji koja do sada nije imala HPV infekciju (bez infekcije s bilo kojim od 14 HPV tipova), Silgard je smanjio udio muškaraca koji su imali biopsiju za 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) i onih koji su bili

liječeni za 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1) na kraju ispitivanja. U populaciji cjelokupnog seta analize, odgovarajuće smanjenje bilo je 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) i 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

## *Imunogenost*

### Testovi za mjerenje imunološkog odgovora

Za cjepiva protiv HPV-a dosada nije utvrđena najniža razina protutijela povezana sa zaštitnim djelovanjem.

Imunogenost cjepiva Silgard ispitala se u 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9409) djevojaka i žena u dobi od 9 do 26 godina, 5417 (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) dječaka i muškaraca u dobi od 9 do 26 godina i 3819 žena u dobi od 24 do 45 godina (Silgard n = 1911, placebo n = 1908).

Za procjenu imunološkog odgovora na svaki pojedini tip obuhvaćen cjepivom rabljeni su imuno testovi specifični za pojedine tipove i kompetitivni cLIA test (engl. *competitive Luminex-based immunoassay*), oslanjajući se na standarde za svaki pojedini tip. Ovaj test mjeri protutijela za jedan neutralizacijski epitet za svaki pojedini tip HPV-a.

### Imunološki odgovori na Silgard 1 mjesec nakon 3. doze

U kliničkim ispitivanjima u žena u dobi od 16 do 26 godina, 99,8% postalo ih je seropozitivno na HPV 6, 99,8% na HPV 11, 99,8% na HPV 16 te 99,5% na HPV 18 mjesec dana nakon 3. doze. U kliničkom ispitivanju u žena u dobi od 24 do 45 godina, 98,4%, žena koje su primile Silgard postalo je seropozitivno na HPV 6, 98,1% na HPV 11, 98,8% na HPV 16 i 97,4% na HPV 18 mjesec dana nakon 3. doze. U kliničkom ispitivanju u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina, 98,9% postalo je seropozitivno na HPV 6, 99,2% na HPV 11, 98,8% na HPV 16 te 97,4% na HPV 18 mjesec dana nakon 3. doze. Silgard je izazvao povećanje geometrijskog srednjeg titra (GMT) anti-HPV protutijela mjesec dana nakon 3. doze u svih ispitivanih dobnih skupina.

Kao što se i očekivalo u žena u dobi od 24 do 45 godina (Protokol 019), opaženi titri protutijela bili su niži od onih u žena u dobi od 16 do 26 godina.

Razine protutijela na HPV u ispitanika koji su primili placebo, a koji su preboljeli HPV infekciju (seropozitivni s negativnim PCR nalazom) bile su značajno niže nego li one potaknute cjepivom. Nadalje, razine anti-HPV protutijela (GMT) u cijepljenih ispitanika zadržale su se na graničnoj vrijednosti ili iznad nje tijekom dugotrajnog praćenja u ispitivanjima faze III (vidjeti niže, *Trajnost imunološkog odgovora na Silgard*).

### Ekstenzija (engl. *bridging*) dokaza o djelotvornosti cjepiva Silgard u mladih žena na djevojčice

U kliničkom ispitivanju (Protokol 016) uspoređena je imunogenost cjepiva Silgard između skupine djevojčica u dobi od 10 do 15 godina i skupine mladih žena u dobi od 16 do 23 godine. Od osoba koje su primile cjepivo, njih 99,1% do 100% postali su seropozitivni na sve serotipove cjepiva unutar mjesec dana od 3. doze.

U tabeli 6 uspoređuju se geometrijski srednji titri protutijela na HPV tipa 6, 11, 16 i 18 u djevojčica od 10 do 15 godina starosti te u mladih žena u dobi od 16 do 23 godina izmjerenih mjesec dana nakon 3. primljene doze cjepiva.

Tablica 6: Povezivanje dokaza imunogenosti između mladih žena u dobi 16-26 godina i djevojčica u dobi 9-15 godina (populacija prema protokolu) na temelju titra izmjenog cLIA testom

|        | Djevojčice 9-15 godina<br>(Protokoli 016 i 018) |                   | Žene 16-26 godina<br>(Protokoli 013 i 015) |                   |
|--------|-------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|-------------------|
|        | n                                               | GMT (95% CI)      | n                                          | GMT (95% CI)      |
| HPV 6  | 915                                             | 929 (874, 987)    | 2631                                       | 543 (526, 560)    |
| HPV 11 | 915                                             | 1303 (1223, 1388) | 2655                                       | 762 (735, 789)    |
| HPV 16 | 913                                             | 4909 (4548, 5300) | 2570                                       | 2294 (2185, 2408) |
| HPV 18 | 920                                             | 1040 (965, 1120)  | 2796                                       | 462 (444, 480)    |

GMT - geometrijski srednji titar izražen u mMU/ml (mMU = mili-Merck jedinice)

Odgovor na HPV u djevojčica u dobi od 9 do 15 godina u 7. mjesecu ispitivanja nije bio inferioran od onoga u mladih žena u dobi od 16 do 26 godina u kojih je zaštitna djelotvornost cjepiva utvrđena na III fazi ispitivanja. Mjerenja provedena u 7. mjesecu ispitivanja ukazala su na povezanost dobi i imunogenosti budući da su razine protutijela na HPV bile značajno više u osoba mlađih od 12 godina nego li u starijih od 12 godina.

Djelotvornost cjepiva Silgard u djevojčica u dobi od 9 do 15 godina pokazana je na temelju ove ekstenzije podataka imunogenosti.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 018, praćeno je 169 djevojčica cijepljenih cjepivom Silgard koje su uključene u temeljno ispitivanje u dobi od 9 do 15 godina. U PPE populaciji nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (bilo koji stupanj CIN-a povezan s HPV tipovima 6/11/16/18 i genitalne bradavice) tijekom 10,7 godina (medijana praćenja od 10,0 godina).

Ekstenzija (engl. bridging) dokaza o djelotvornosti cjepiva Silgard u mladih muškaraca na dječake

Tri su se klinička ispitivanja (Protokoli 016, 018 i 020) koristila za usporedbu imunogenosti cjepiva Silgard u dječaka u dobi od 9 do 15 godina i mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina. U skupini koja je primila cjepivo, 97,4 do 99,9% ispitanika pokazalo je seropozitivno na sve serotipove do mjesec dana nakon 3. doze cjepiva.

U tablici 7. prikazana je usporedba geometrijskog srednjeg titra HPV tipova 6, 11, 16 i 18 mjesec dana nakon primjene 3. doze cjepiva u dječaka u dobi od 9 do 15 godina i mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina.

Tablica 7: Povezivanje dokaza imunogenosti između mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina i dječaka u dobi od 9-15 godina (populacija prema protokolu) na temelju titra izmjenog cLIA

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

GMT - geometrijski srednji titar izražen u mMU/ml (mMU = mili-Merck jedinice)

Odgovor na HPV u dječaka u dobi od 9 do 15 godina u 7. mjesecu ispitivanja nije bio inferioran od onog u mladih muškaraca u dobi od 16 do 26 godina u kojih je zaštitna djelotvornost cjepiva utvrđena u ispitivanjima faze III. Mjerenja provedena u 7. mjesecu ispitivanja ukazala su na povezanost dobi i imunogenosti budući da su razine protutijela na HPV bile značajno više u mlađih pojedinaca.

Djelotvornost cjepiva Silgard u dječaka u dobi od 9 do 15 godina pokazana je na temelju ove ekstenzije podataka imunogenosti.

U dugotrajnom produžetku ispitivanja prema Protokolu 018, praćeno je 326 dječaka cijepljenih cjepivom Silgard koji su uključeni u temeljno ispitivanje u dobi od 9 do 15 godina. U PPE populaciji nije bio opažen nijedan slučaj HPV bolesti (vanjske genitalne lezije povezane s HPV tipovima 6/11/16/18) tijekom 10,6 godina (medijan praćenja od 9,9 godina).

#### Trajnost imunološkog odgovora na Silgard

Podskupina osoba uključenih u ispitivanja faze III bila je praćena tijekom dugotrajnog razdoblja zbog sigurnosti, imunogenosti i učinkovitosti. Uz cLIA test, za procjenu trajnosti imunološkog odgovora koristio se i Luminex imunološki test za određivanje ukupnih IgG (IgG LIA).

U svim populacijama (žene u dobi od 9 do 45 godina, muškarci u dobi od 9 do 26 godina), vršni anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 i anti-HPV 18 GMT-ovi na cLIA testu bili su opaženi u 7. mjesecu ispitivanja. Nakon toga, GMT-ovi su opadali od 24. do 48. mjeseca i potom se općenito stabilizirali. Točno trajanje imunosti nakon serije od 3 doze nije ustanovljeno i trenutno se ispituje.

Djevojčice i dječaci cijepljeni cjepivom Silgard u dobi od 9 do 15 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 018 bili su praćeni u produžetku ispitivanja. Ovisno o tipu HPV-a, 60-95% ispitanika bilo je seropozitivno na cLIA testu, a 78-98% na IgG LIA testu 10 godina nakon cijepljenja (vidjeti Tablicu 8).

*Tablica 8: Podaci o dugotrajnoj imunogenosti (populacija prema protokolu) na temelju postotka seropozitivnih ispitanika izmjerenog cLIA i IgG LIA testovima (Protokol 018) nakon 10 godina među djevojčicama i dječacima u dobi od 9 do 15 godina*

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

Žene cijepljene cjepivom Silgard u dobi od 16 do 23 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 015 bit će praćene do 14 godina u produžetku ispitivanja. Devet godina nakon cijepljenja, 94% bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 95% na tip 11; 99% na tip 16 i 60% na tip 18, na temelju nalaza cLIA testa, a na temelju nalaza IgG LIA testa 98% bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 96% na tip 11; 100% na tip 16 i 91% na tip 18.

Žene cijepljene cjepivom Silgard u dobi od 24 do 45 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 019 bile su praćene u produžetku ispitivanja. Deset godina nakon cijepljenja, 79% bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 85% na tip 11, 94% na tip 16 i 36% na tip 18, na temelju nalaza cLIA testa, a na temelju nalaza IgG LIA testa 86% bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 79% na tip 11, 100% na tip 16 i 83% na tip 18.

Muškarci cijepljeni cjepivom Silgard u dobi od 16 do 26 godina u temeljnom ispitivanju prema Protokolu 020 bili su praćeni u produžetku ispitivanja. Deset godina nakon cijepljenja, 79% bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 80% na tip 11; 95% na tip 16 i 40% na tip 18, na temelju nalaza cLIA testa, a na temelju nalaza IgG LIA testa 92% bilo je seropozitivno na tip 6 HPV-a, 92% na tip 11; 100% na tip 16 i 92% na tip 18.

U tim su ispitivanjima osobe u kojih je cLIA test pokazao da su seronegativne na tipove HPV-a 6, 11, 16 i 18 i dalje bile zaštićene od kliničke bolesti nakon 9 godina praćenja žena u dobi od 16 do 23 godine, 10 godina praćenja žena u dobi od 24 do 45 godina te 10 godina praćenja muškaraca u dobi od 16 do 26 godina.

### Dokazi anamnestičkoga odgovora (imunološkog pamćenja)

Anamnestički je odgovor zamijećen u cijepljenih žena sa seropozitivnim nalazima na odgovarajuće tipove HPV-a prije cijepljenja. Usto je u jednoj podskupini cijepljenih žena koje su primile provokacijsku dozu (eng. *challenge dose*) cjepiva Silgard 5 godina nakon početka cijepljenja zamijećen brz i snažan anamnestički odgovor koji je bio viši od geometrijskog srednjeg titra protutijela na HPV zabilježenog mjesec dana nakon 3. doze cjepiva.

### Osobe zaražene virusom HIV-a

U 126 osoba u dobi od 7 do 12 godina zaraženih virusom HIV-a (od kojih je 96 primilo Silgard) provedeno je akademsko ispitivanje koje je dokumentiralo sigurnost i imunogenost cjepiva Silgard. Serokonverzija na sva 4 antigena javila se u više od 96% ispitanika. Geometrijski srednji titar bio je nešto niži nego geometrijski srednji titar zabilježen u drugim ispitivanjima u osoba iste dobi koje nisu zaražene virusom HIV-a.

Klinička značajnost slabijeg odgovora nije poznata. Sigurnosni profil bio je sličan onom zabilježenom u drugim ispitivanjima u osoba koje nisu zaražene virusom HIV-a. Cijepljenje nije utjecalo na CD 4% ili HIV RNA u plazmi.

### Imunološki odgovori na Silgard prema rasporedu cijepljenja sa 2 doze u pojednaca u dobi od 9 do 13 godina

Jedno kliničko ispitivanje pokazalo je da, u djevojčica koje su primile 2 doze cjepiva protiv HPV-a u razmaku od 6 mjeseci, odgovor protutijela na 4 tipa HPV-a mjesec dana nakon posljednje doze nije bio inferioran odgovoru u mladim ženama koje su primile 3 doze cjepiva unutar 6 mjeseci.

U 7. mjesecu ispitivanja, u populaciji prema protokolu, imunološki odgovor u djevojčica u dobi od 9 do 13 godina (n=241) koje su primile 2 doze cjepiva Silgard (prema rasporedu 0 i 6 mjeseci) bio je neinferioran i brojčano viši od imunološkog odgovora žena u dobi od 16 do 26 godina (n=246) koje su primile 3 doze cjepiva Silgard (prema rasporedu 0, 2, 6 mjeseci).

Nakon 36 mjeseci praćenja, GMT u djevojčica (2 doze, n=86) ostao je neinferioran GMT-u u ženama (3 doze, n=86) za sva 4 tipa HPV-a.

U istom ispitivanju u djevojčica u dobi od 9 do 13 godina imunološki odgovor nakon cijepljenja sa 2 doze bio je brojčano niži nego nakon cijepljenja sa 3 doze (n=248 u 7. mjesecu ispitivanja; n=82 u 36. mjesecu). Nije poznata klinička važnost ovih nalaza. Podskupina sudionika u ispitivanju iz skupine koja je primila 2 doze (n=50) bila je praćena 5. godine nakon cijepljenja (60. mjesec nakon 1. doze). Među djevojčicama koje su primile 2 doze cjepiva, 96% ih je još uvijek bilo seropozitivno na anti-HPV 6, 100% na anti-HPV 11, 100% na anti-HPV 16 i 84% na anti-HPV 18, na temelju nalaza cLIA testa.

Trajanje zaštite cijepljenja sa 2 doze cjepiva Silgard nije ustanovljeno.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nije primjenjivo.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, ponovljenih doza i lokalne podnošljivosti nisu ukazala na poseban rizik za ljude.

Silgard je potaknuo specifični odgovor protutijela na HPV tipova 6, 11, 16 i 18 kod skotnih ženki štakora, nakon jednokratne, odnosno višekratne intramuskularne injekcije. Protutijela na sva četiri tipa HPV-a prenijela su se na mladunčad za vrijeme gestacije, a moguće i za vrijeme dojenja. Nije zamijećen učinak cjepiva na razvoj, ponašanje, razmnožavanje odnosno plodnost mladunčadi.

Primjena cijele ljudske doze (ukupno 120 mg proteina) cjepiva Silgard mužjacima štakora nije imala učinak na reproduktivnu sposobnost, uključujući plodnost, broj i pokretljivost spermija i nije uzrokovala patoanatomske ili histomorfološke promjene na testisima ili imala učinak na težinu testisa povezane s primjenom cjepiva.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
L-histidin  
polisorbat 80  
natrijev tetraborat  
voda za injekcije

Za adjuvans vidjeti dio 2.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Silgard, suspenzija za injekciju:

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Silgard se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz hladnjaka.

Podaci iz ispitivanja stabilnosti pokazuju da su komponente cjepiva stabilne 72 sata kad se čuvaju na temperaturi od 8°C do 42°C. Na kraju tog razdoblja, Silgard treba primijeniti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Silgard se mora primijeniti čim prije nakon što se izvadi iz hladnjaka.

Podaci iz ispitivanja stabilnosti pokazuju da su komponente cjepiva stabilne 72 sata kad se čuvaju na temperaturi od 8°C do 42°C. Na kraju tog razdoblja, Silgard treba primijeniti ili baciti. Ovi su podaci namijenjeni kao smjernica zdravstvenim radnicima samo u slučaju privremenog povišenja ili sniženja temperature čuvanja.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### Silgard, suspenzija za injekciju:

0,5 ml suspenzije u bočici (staklo) s čepom (klorobutil elastomer obložen FluroTecom ili Teflonom) i plastičnim "flip-off" zatvaračem (s aluminijskim prstenom) u pakiranjima od 1, 10 ili 20 bočica.

### Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo) s čepom klipa (silikonizirani bromobutil elastomer obložen FluroTecom ili neobloženi klorobutil elastomer) i zatvaračem vrha (bromobutil), bez igle ili jednom ili dvije igle, u pakiranjima od 1, 10 ili 20.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Silgard, suspenzija za injekciju:

- Prije nego što se promućka, Silgard može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije primjene dobro protresite kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito promućka, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice ili promjenu boje.
- Pomoću sterilne igle i štrcaljke izvucite 0,5 ml doze cjepiva iz jednodozne bočice.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.
- Cjepivo treba primijeniti u dovoljnom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu cjepiva.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

- Prije nego što se promućka, Silgard može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom.
- Prije primjene dobro protresite napunjenu štrcaljku kako bi se dobila suspenzija. Nakon što se temeljito promućka, tekućina je bijela i zamućena.
- Prije primjene, vizualno pregledajte suspenziju da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenila boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice ili promjenu boje.
- U pakiranju su priložene dvije igle različitih duljina. Odaberite odgovarajuću iglu ovisno o veličini i težini bolesnika kako biste osigurali intramuskularnu (i.m.) primjenu.
- Iglu spojite zavrtanjem u smjeru kazaljke na satu sve dok ne bude čvrsto spojena sa štrcaljkom. Primijenite cijelu dozu prema standardnom protokolu.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u deltoidno područje nadlaktice ili gornje anterolateralno područje bedra.

- Cjepivo treba primijeniti u dostavljenom obliku. Potrebno je primijeniti cijelu preporučenu dozu cjepiva.

Neiskorišteno cjepivo ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Silgard, suspenzija za injekciju:

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

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki:

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2006.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2011.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

{MM/YYGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA POSTAVLJANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datu na EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LJEKU**

#### **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI  
Silgard, suspenzija za injekciju – jednodozna bočica, pakiranje od 1, 10, 20**

**1. NAZIV LIJEKA**

Silgard, suspenzija za injekciju.  
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 doza (0,5 ml) sadržava:  
HPV tip 6 L1 protein 20 µg  
HPV tip 11 L1 protein 40 µg  
HPV tip 16 L1 protein 40 µg  
HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, L-histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju.  
Jednodozna bočica, 0,5 ml.  
10 jednodoznih bočica, svaka 0,5 ml.  
20 jednodoznih bočica, svaka 0,5 ml.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).  
Prije uporabe dobro protresti.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/358/001 – pakiranje od 1

EU/1/06/358/002 – pakiranje od 10

EU/1/06/358/018 – pakiranje od 20

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
TEKST NA NALJEPNICI BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silgard suspenzija za injekciju  
i.m. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 doza, 0,5 ml

**6. DRUGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI**

**Silgard, suspenzija za injekciju– napunjena štrcaljka bez igle, pakiranje od 1, 10, 20**

**1. NAZIV LIJEKA**

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.  
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 6 L1 protein 20 µg

HPV tip 11 L1 protein 40 µg

HPV tip 16 L1 protein 40 µg

HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, L-histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 doza, napunjena štrcaljka od 0,5 ml bez igle.

10 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml bez igala.

20 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml bez igala.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).

Prije uporabe dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/358/003 – pakiranje od 1  
EU/1/06/358/004 – pakiranje od 10  
EU/1/06/358/019 – pakiranje od 20

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI**

**Silgard, suspenzija za injekciju– napunjena štrcaljka s 1 iglom, pakiranje od 1, 10, 20**

**1. NAZIV LIJEKA**

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.  
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 doza (0,5 ml) sadržava:

HPV tip 6 L1 protein 20 µg

HPV tip 11 L1 protein 40 µg

HPV tip 16 L1 protein 40 µg

HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, L-histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

1 doza, napunjena štrcaljka od 0,5 ml s 1 iglom.

10 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka sa po 1 iglom.

20 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka sa po 1 iglom.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).

Prije uporabe dobro protresti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/358/005 – pakiranje od 1  
EU/1/06/358/006 – pakiranje od 10  
EU/1/06/358/020 – pakiranje od 20

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU  
TEKST NA KARTONSKOJ KUTIJI  
Silgard, suspenzija za injekciju– napunjena štrcaljka s 2 igle, pakiranje od 1, 10, 20**

**1. NAZIV LIJEKA**

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.  
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

1 doza (0,5 ml) sadržava:  
HPV tip 6 L1 protein 20 µg  
HPV tip 11 L1 protein 40 µg  
HPV tip 16 L1 protein 40 µg  
HPV tip 18 L1 protein 20 µg

adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat (0,225 mg Al).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, L-histidin, polisorbat 80, natrijev tetraborat, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.  
1 doza, napunjena štrcaljka od 0,5 ml s 2 igle.  
10 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka s 2 igle.  
20 jednokratnih doza, napunjene štrcaljke od 0,5 ml svaka s 2 igle.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intramuskularnu primjenu (i.m.).  
Prije uporabe dobro protresti.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP MM/GGGG

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/06/358/007 – pakiranje od 1  
EU/1/06/358/008 – pakiranje od 10  
EU/1/06/358/021 – pakiranje od 20

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadržaj 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**Tekst na naljepnici napunjene štrcaljke**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki.  
i.m. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP MM/GGGG

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 doza, 0,5 ml.

**6. DRUGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd.

**B. UPUTA O LIJEKU  
(BOČICA)**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Silgard, suspenzija za injekciju

cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Silgard i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Silgard
3. Kako primjenjivati Silgard
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Silgard
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Silgard i za što se koristi

Silgard je cjepivo. Svrha cijepljenja cjepivom Silgard je zaštita od bolesti uzrokovanih ljudskim papilomavirusom (HPV) tipova 6, 11, 16 i 18.

Te bolesti uključuju oštećenja sluznice ženskoga spolovila (vrata maternice, stidnice i rodnice) koja prethode raku (prekancerozne lezije); prekancerozne lezije anusa (čmara) i bradavice na spolovilu u muškaraca i žena; rak vrata maternice i anusa. Tipovi HPV-a 16 i 18 odgovorni su za oko 70% oboljenja od raka vrata maternice, 75-80% slučajeva raka anusa; 70% prekanceroznih lezija stidnice i rodnice povezanih s HPV-om; te 75% prekanceroznih lezija anusa povezanih s HPV-om. Tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90% slučajeva bradavica na spolovilu.

Silgard je namijenjen sprječavanju tih bolesti. To se cjepivo ne koristi u liječenju bolesti koje izaziva infekcija HPV-om. Silgard nema nikakvog učinka u osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanih u cjepivu, Silgard i dalje može zaštititi od bolesti prouzročenih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Silgard ne može prouzročiti bolesti od kojih Vas štiti.

Silgard potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa i, kako je pokazano u kliničkim ispitivanjima, sprječava bolesti uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 45 godina i u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina. Cjepivo također potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina.

Silgard se mora primjenjivati u skladu sa službenim smjernicama.

#### 2. Što morate znati prije nego primite Silgard

##### Nemojte primiti Silgard:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na bilo koju djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Silgard (naveden pod "drugi sastojci" pogledajte dio 6.).
- ako ste Vi ili Vaše dijete razvili alergijsku reakciju nakon primljene doze cjepiva Silgard

- ako Vi ili Vaše dijete patite od bolesti koju prati visoka tjelesna temperatura (vrućica). Međutim, blaga vrućica ili blaga infekcija gornjih dišnih putova (kao npr. prehlada) nije razlog za odgađanje cijepljenja.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite dulje nego li je normalno) kao što je hemofilija
- imate oslabljen imunološki sustav, npr. zbog prirođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav

Nesvjestica, ponekad povezana s padom, može se javiti (većinom u adolescenata) nakon bilo kojeg uboda iglom. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnje injekcije.

Kao i ostala cjepiva, Silgard neće nužno zaštititi sve osobe koje su primile cjepivo.

Silgard Vas neće zaštititi od svih tipova ljudskog papilomavirusa. Stoga i dalje treb. primijenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Silgard ne štiti od drugih bolesti koje ne uzrokuje ljudski papilomavirus

Cijepljenje ne može zamijeniti rutinski pregled vrata maternice. I dalje morate slijediti liječničke savjete vezane uz pretrage cervikalnog razmaza/Papa testa te preventivne i zaštitne mjere.

*Što još važno Vi ili Vaše dijete morate znati o cjepivu Silgard*

Zasada nije poznato koliko traje zaštita cijepljenjem. U liječenju su dugoročna ispitivanja kojima se želi saznati je li potrebna doza docjepljivanja.

### **Drugi lijekovi ili cjepiva i Silgard**

Silgard se može primijeniti istovremeno s cjepivom protiv hepatitisa B ili kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije (D) i tetanusa (T) zajedno s cjepivom protiv hripavca [acelularno, komponento] (ap) i/ili poliomijelitisa [inaktivirano] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV cjepiva), ali u različito mjesto injiciranja (drugi dio tijela, npr. u drugu ruku ili nogu), i to tijekom istog posjeta liječniku.

Djelovanje cjepiva Silgard možda neće biti optimalno ako:

- se daje s lijekovima koji potiskuju djelovanje imunološkog sustava.

U kliničkim ispitivanjima oralna ili druga sredstva za sprječavanje trudnoće (npr. pilula) nisu smanjile razinu zaštite koju pruža Silgard.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Cjepivom Silgard mogu se cijepiti žene koje doje ili namjeravaju dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### 3. Kako primjenjivati Silgard

Silgard Vam daje liječnik injekcijom. Silgard je namijenjen adolescentima i odraslima od 9 godina starosti nadalje.

#### Ako ste u dobi od 9 do uključujući i 13 godina

Silgard se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 6 mjeseci od primjene prve doze, tada se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Silgard se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

#### Ako ste u dobi od 14 godina i stariji

Silgard treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Silgard završe seriju cijepljenja također s cjepivom Silgard.

Silgard se daje u obliku injekcije kroz kožu u mišić (po mogućnosti u mišić nadlaktice ili bedra).

Cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima i otopinama u istoj štrcaljki.

#### **Ako ste zaboravili primiti jednu dozu cjepiva Silgard**

Propustite li dogovoreno cijepljenje, liječnik će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre vezano uz ponovne posjete i cijepljenja narednim dozama. Zaboravite li ili propustite posjet liječniku u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Nakon što se prvi put cijepite cjepivom Silgard, trebate dovršiti cijepljenje cjepivom Silgard, a ne nekim drugim cjepivom protiv HPV-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva i lijekovi, Silgard može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže navedene nuspojave mogu se pojaviti nakon cijepljenja cjepivom Silgard:

Vrlo često (više od 1 na 10 osoba), nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: bol, oticanje i crvenilo. Zamijećena je i glavobolja.

Često (više od 1 na 100 osoba), nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: modrice, svrbež, bolove u udovima. Također su prijavljene vrućica i mučnina.

Rijetko (manje od 1 na 1000 osoba): koprivnjača (urtikarija).

Vrlo rijetko (manje od 1 na 10 000 osoba) je zabilježeno otežano disanje (bronhospazam).

Kad se Silgard davao istovremeno kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca [acelularna komponenta] i poliomijelitisa [inaktivirano] prilikom istog posjeta liječniku, bilo je više glavobolja i otoka na mjestu primjene injekcije.

*Nakon stavljanja u promet bile su zabilježene sljedeće nuspojave:*

Zabilježena je nesvjestica, ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću. Premda nesvjestice nisu uobičajene, osobu koja je bila cijepljena treba pratiti 15 minuta nakon što se cijepi cjepivom protiv HPV-a.

Zabilježene su alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, piskanje pri disanju (bronhospazam), koprivnjaču i osip. Neke od ovih reakcija bile su teške.

Kao i pri primjeni svih drugih cjepiva, nuspojave zabilježene tijekom opće primjene cjepiva uključivale su: otečene žlijezde (vrat, pazuh ili prepone); mišićna slabost, neuobičajen mećaj osjeta, trnci u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela, ili smetenost (Guillain-Barréov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis); omaglica, povraćanje, bolni zglobovi, tupi bolovi u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, zimice, opće loše osjećanje i veća sklonost krvarenju i modricama nego obično, infekcija kože na mjestu primjene injekcije.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovom uputu. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava, navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati Silgard**

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na vanjskom pakiranju (za oznake "EXP"). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikad nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Silgard sadrži**

Djelatne tvari su: visoko pročišćeni neinfektivni protein svakog pojedinog tipa humanog papilomavirusa (6, 11, 16 i 18).

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

|                                                                    |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 20 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrograma. |

<sup>1</sup> humani papilomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

<sup>3</sup> adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat adjuvans (0,225 miligrama Al).

Drugi sastojci suspenzije cjepiva su:

Natrijev klorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev tetraborat te voda za injekcije.

### **Kako Silgard izgleda i sadržaj pakiranja**

Jedna doza Silgard suspenzije za injekciju sadrži 0,5 ml.

Prije protresanja, Silgard može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je bijela mutna tekućina.

Silgard je dostupan u pakiranju od 1, 10 ili 20 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### Nositelj odobrenja

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

#### Proizvođač

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@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 2928 000  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4432 4000  
dkmail@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

**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  
elic@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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Cjepivo se mora primijeniti u dostavljenom obliku; nije ga potrebno razrjeđivati ili rekonstituirati. Mora se primijeniti cijela preporučena doza cjepiva. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valj zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prije primjene dobro protresti. Potrebno je dobro protresti neposredno prije primjene kako bi se održala suspenzija cjepiva.

Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenili boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice i/ili promjenu boje.

**B. UPUTA O LIJEKU  
(NAPUNJENA ŠTRČALICA)**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Silgard, suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki**  
cjepivo protiv humanog papilomavirusa [tipova 6, 11, 16, 18] (rekombinantno, adsorbirano)

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Silgard i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Silgard
3. Kako primjenjivati Silgard
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Silgard
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Silgard i za što se koristi

Silgard je cjepivo. Svrha cijepljenja cjepivom Silgard je zaštita od bolesti uzrokovanih ljudskim papilomavirusom (HPV) tipova 6, 11, 16 i 18.

Te bolesti uključuju oštećenja sluznice ženskoga spolovila (vrata maternice, stidnice i rodnice) koja prethode raku (prekancerozne lezije); prekancerozne lezije anusa (čmara) i bradavice na spolovilu u muškaraca i žena; rak vrata maternice i anusa. Tipovi HPV-a 16 i 18 odgovorni su za oko 70% oboljenja od raka vrata maternice, 75-80% slučajeva raka anusa; 70% prekanceroznih lezija stidnice i rodnice povezanih s HPV-om; te 75% prekanceroznih lezija anusa povezanih s HPV-om. Tipovi 6 i 11 odgovorni su za oko 90% slučajeva bradavica na spolovilu.

Silgard je namijenjen sprječavanju tih bolesti. To se cjepivo ne koristi u liječenju bolesti koje izaziva infekcija HPV-om. Silgard nema nikakvog učinka u osoba koje već imaju trajnu infekciju ili bolest izazvanu nekim tipom HPV-a koji se nalazi u cjepivu. Međutim, pojedince koji su već zaraženi jednim ili više tipova HPV-a sadržanih u cjepivu, Silgard i dalje može zaštititi od bolesti prouzročenih preostalim tipovima HPV-a sadržanih u cjepivu.

Silgard ne može prouzročiti bolesti od kojih Vas štiti.

Silgard potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa i, kako je pokazano u kliničkim ispitivanjima, sprječava bolesti uzrokovane HPV tipovima 6, 11, 16 i 18 u žena u dobi od 16 do 45 godina i u muškaraca u dobi od 16 do 26 godina. Cjepivo također potiče nastanak protutijela specifičnih na tip virusa u djece i adolescenata u dobi od 9 do 15 godina.

Silgard se mora primjenjivati u skladu sa službenim smjernicama.

### 2. Što morate znati prije nego primite Silgard

#### Nemojte primiti Silgard:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični (preosjetljivi) na bilo koju djelatnu tvar ili neki drugi sastojak cjepiva Silgard (naveden pod "drugi sastojci" pogledajte dio 6.).
- ako ste Vi ili Vaše dijete razvili alergijsku reakciju nakon primljene doze cjepiva Silgard

- ako Vi ili Vaše dijete patite od bolesti koju prati visoka tjelesna temperatura (vrućica). Međutim, blaga vrućica ili blaga infekcija gornjih dišnih putova (kao npr. prehlada) nije razlog za odgađanje cijepljenja.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije cijepljenja ako Vi ili Vaše dijete:

- imate poremećaj krvarenja (bolest zbog koje krvarite dulje nego li je normalno) kao što je hemofilija
- imate oslabljen imunološki sustav, npr. zbog prirođenog nedostatka, infekcije HIV-om ili lijekova koji utječu na imunološki sustav

Nesvjestica, ponekad povezana s padom, može se javiti (većinom u adolescenata) nakon bilo kojeg uboda iglom. Stoga, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste se onesvijestili kod prijašnje injekcije.

Kao i ostala cjepiva, Silgard neće nužno zaštititi sve osobe koje su primile cjepivo.

Silgard Vas neće zaštititi od svih tipova ljudskog papilomavirusa. Stoga i dalje treb. primijenjivati odgovarajuću zaštitu od spolno prenosivih bolesti.

Silgard ne štiti od drugih bolesti koje ne uzrokuje ljudski papilomavirus

Cijepljenje ne može zamijeniti rutinski pregled vrata maternice. I dalje morate slijediti liječničke savjete vezane uz pretrage cervikalnog razmaza/Papa testa te preventivne i zaštitne mjere.

*Što još važno Vi ili Vaše dijete morate znati o cjepivu Silgard*

Zasada nije poznato koliko traje zaštita cijepljenjem. U liječenju su dugoročna ispitivanja kojima se želi saznati je li potrebna doza docjepljivanja.

### **Drugi lijekovi ili cjepiva i Silgard**

Silgard se može primijeniti istovremeno s cjepivom protiv hepatitisa B ili kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije (D) i tetanusa (T) zajedno s cjepivom protiv hripavca [acelularno, komponento] (ap) i/ili poliomijelitisa [inaktivirano] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV cjepiva), ali u različito mjesto injiciranja (drugi dio tijela, npr. u drugu ruku ili nogu), i to tijekom istog posjeta liječniku.

Djelovanje cjepiva Silgard možda neće biti optimalno ako:

- se daje s lijekovima koji potiskuju djelovanje imunološkog sustava.

U kliničkim ispitivanjima oralna ili druga sredstva za sprječavanje trudnoće (npr. pilula) nisu smanjile razinu zaštite koju pruža Silgard.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Cjepivom Silgard mogu se cijepiti žene koje doje ili namjeravaju dojiti.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### 3. Kako primjenjivati Silgard

Silgard Vam daje liječnik injekcijom. Silgard je namijenjen adolescentima i odraslima od 9 godina starosti nadalje.

#### Ako ste u dobi od 9 do uključujući i 13 godina

Silgard se može primijeniti prema rasporedu za 2 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Ako se druga doza cjepiva primjenjuje nakon manje od 6 mjeseci od primjene prve doze, tada se mora primijeniti i treća doza cjepiva.

Silgard se također može primijeniti i prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

#### Ako ste u dobi od 14 godina i stariji

Silgard treba primijeniti prema rasporedu za 3 doze:

- Prva injekcija: na odabrani datum
- Druga injekcija: 2 mjeseca nakon prve injekcije
- Treća injekcija: 6 mjeseci nakon prve injekcije

Druga doza mora se primijeniti najmanje mjesec dana nakon prve doze, a treća se doza mora primijeniti najmanje 3 mjeseca nakon druge doze. Sve tri doze moraju se primiti unutar godine dana. Dodatne podatke možete zatražiti od svog liječnika.

Preporučuje se da osobe koje prime prvu dozu cjepiva Silgard završe seriju cijepljenja također s cjepivom Silgard.

Silgard se daje u obliku injekcije kroz kožu u mišić (po mogućnosti u mišić nadlaktice ili bedra).

Cjepivo se ne smije miješati s drugim cjepivima i otopinama u istoj štrcaljki.

#### **Ako ste zaboravili primiti jednu dozu cjepiva Silgard**

Propustite li dogovoreno cijepljenje, liječnik će odlučiti kada će Vam dati propuštenu dozu.

Važno je da slijedite upute liječnika ili medicinske sestre vezano uz ponovne posjete i cijepljenja narednim dozama. Zaboravite li ili propustite posjet liječniku u dogovoreno vrijeme, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Nakon što se prvi put cijepite cjepivom Silgard, trebate dovršiti cijepljenje cjepivom Silgard, a ne nekim drugim cjepivom protiv HPV-a.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva i lijekovi, Silgard može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Niže navedene nuspojave mogu se pojaviti nakon cijepljenja cjepivom Silgard:

Vrlo često (više od 1 na 10 osoba), nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: bol, oticanje i crvenilo. Zamijećena je i glavobolja.

Često (više od 1 na 100 osoba), nuspojave zamijećene na mjestu injekcije obuhvaćaju: modrice, svrbež, bolove u udovima. Također su prijavljene vrućica i mučnina.

Rijetko (manje od 1 na 1000 osoba): koprivnjača (urtikarija).

Vrlo rijetko (manje od 1 na 10 000 osoba) je zabilježeno otežano disanje (bronhospazam).

Kad se Silgard davao istovremeno kod docjepljivanja kombiniranim cjepivom protiv difterije, tetanusa, hripavca [acelularna komponenta] i poliomijelitisa [inaktivirano] prilikom istog posjeta liječniku, bilo je više glavobolja i otoka na mjestu primjene injekcije.

*Nakon stavljanja u promet bile su zabilježene sljedeće nuspojave:*

Zabilježena je nesvjestica, ponekad praćena drhtanjem ili ukočenošću. Premda nesvjestice nisu uobičajene, osobu koja je bila cijepljena treba pratiti 15 minuta nakon što se cijepi cjepivom protiv HPV-a.

Zabilježene su alergijske reakcije koje mogu uključivati otežano disanje, piskanje pri disanju (bronhospazam), koprivnjaču i osip. Neke od ovih reakcija bile su teške.

Kao i pri primjeni svih drugih cjepiva, nuspojave zabilježene tijekom opće primjene cjepiva uključivale su: otečene žlijezde (vrat, pazuh ili prepone); mišićna slabost, neravnomjeran mećaj osjeta, trnci u rukama, nogama i gornjem dijelu tijela, ili smetenost (Guillain-Barréov sindrom, akutni diseminirani encefalomijelitis); omaglica, povraćanje, bolni zglobovi, tupi bolovi u mišićima, neuobičajen umor ili slabost, zimice, opće loše osjećanje i veća sklonost krvarenju i modricama nego obično, infekcija kože na mjestu primjene injekcije.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovom uputu. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava, navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Silgard**

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici štrcaljke i na vanjskom pakiranju za oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikad nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Silgard sadrži**

Djelatne tvari su: visoko pročišćeni neinfektivni protein svakog pojedinog tipa humanog papilomavirusa (6, 11, 16 i 18).

1 doza (0,5 ml) približno sadrži:

|                                                                    |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 6 L1 protein <sup>2,3</sup>  | 20 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 11 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 16 L1 protein <sup>2,3</sup> | 40 mikrograma  |
| humani papilomavirus <sup>1</sup> tip 18 L1 protein <sup>2,3</sup> | 20 mikrograma. |

<sup>1</sup> humani papilomavirus = HPV.

<sup>2</sup> L1 protein u obliku čestica nalik virusu proizvedenih u stanicama kvasca (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (soj 1895)) tehnologijom rekombinantne DNA.

<sup>3</sup> adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat adjuvans (0,225 miligrama Al).

Drugi sastojci suspenzije cjepiva su:

Natrijev klorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev tetraborat te voda za injekcije.

### **Kako Silgard izgleda i sadržaj pakiranja**

Jedna doza Silgard suspenzije za injekciju sadrži 0,5 ml.

Prije protresanja, Silgard može izgledati kao bistra tekućina s bijelim talogom. Nakon što ga se dobro protrese, on je bijela mutna tekućina.

Silgard je dostupan u pakiranju od 1, 10 ili 20 napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### Nositelj odobrenja

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

#### Proizvođač

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@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 2928 000  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4432 4000  
dkmail@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

**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  
elic@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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

- Silgard je dostupan u napunjenoj štrcaljki spremnoj za primjenu u mišić (i.m.), poželjno u deltoidno područje nadlaktice.
- Ukoliko se u pakiranju nalaze 2 igle različite duljine, odaberite odgovarajuću iglu ovisno o veličini i tjelesnoj težini bolesnika kako biste osigurali i.m. primjenu.
- Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenili boju. Bacite cjepivo ako ste opazili čestice i/ili promjenu boje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Prije primjene dobro protresti. Pričvrstite iglu okrećući je u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude sigurno pričvršćena na štrcaljku. Ubrizgajte cijelu dozu prema standardnom protokolu.