

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silgard suspensie injectabilă.

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman = HPV.

²proteina L1, sub formă de particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tulpina 1895)) prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidroxifosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (6,225 miligrame Al).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Silgard suspensie injectabilă.

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Înainte de agitare, Silgard poate apărea ca un lichid limpede, cu un precipitat alb. După ce este complet agitat, este un lichid alb, tulbure.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Silgard este un vaccin care poate fi utilizat începând de la vârsta de 9 ani pentru prevenirea:

- leziunilor genitale precanceroase (cervicale, vulvare și vaginale), leziunilor anale precanceroase, cancerelor cervicale și cancerelor anale determinate de anumite tipuri oncogene de Papilomavirusuri umane (HPV)
- verucilor genitale (condyloma acuminata) determinate de tipurile specifice de HPV.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații importante privind datele de susținere ale acestei indicații.

Silgard trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Persoane cu vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani inclusiv

Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze (0,5 ml la 0, 6 luni) (vezi pct. 5.1).

Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 6 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Alternativ, Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze (0,5 ml la 0, 2, 6 luni). A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Persoane cu vârsta de 14 ani și peste

Silgard trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze (0,5 ml la 0, 2, 6 luni).

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele 3 doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Utilizarea Silgard trebuie să fie în concordanță cu recomandările oficiale.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Silgard la copiii cu vârsta sub 9 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile (vezi pct. 5.1).

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Silgard, să completeze schema de vaccinare tot cu Silgard (vezi pct. 4.4).

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidă a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Silgard nu trebuie injectat intravascular. Nu a fost studiată nici administrarea subcutanată, nici cea intradermică. Aceste moduri de administrare nu sunt recomandate (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

La persoanele care prezintă simptome sugestive de hipersensibilitate după administrarea unei doze de Silgard nu trebuie să se administreze ulterior alte doze de Silgard.

Administrarea de Silgard trebuie amânată la persoanele cu boli febrile acute severe. Cu toate acestea, prezența unei infecții minore, cum ar fi infecția ușoară a tractului respirator superior sau febra mică, nu constituie o contraindicație pentru imunizare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Decizia de a vaccina o persoană trebuie să ia în considerare riscul de expunere anterioară la HPV și potențialul de a beneficia de vaccinare.

Ca și în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, trebuie să fie întotdeauna disponibil tratament medical adecvat pentru eventualitatea apariției de reacții anafilactice rare care apar după administrarea vaccinului.

Sincopa (leșinul), uneori însoțită de cădere, poate să apară după sau chiar înaintea oricărei vaccinări, în special la adolescenți ca un răspuns psihogen la acul de seringă. Aceasta poate fi însoțită de mai multe semne neurologice ca de exemplu tulburarea temporară a vederii, parestezie și mișcări tonico-clonice ale membrelor în timpul recuperării. Prin urmare, persoanele vaccinate trebuie monitorizate pe o

perioadă de aproximativ 15 minute după administrarea vaccinului. Este important să fie funcționale proceduri pentru a preveni rănirea ca urmare a leșinului.

Ca și în cazul oricărui vaccin, vaccinarea cu Silgard nu poate asigura protecția tuturor persoanelor vaccinate.

Silgard asigură protecție numai împotriva bolilor determinate de HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 și într-o măsură limitată împotriva bolilor determinate de anumite tipuri HPV înrudite (vezi pct. 5.1). De aceea, trebuie continuate măsurile de precauție adecvate împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Silgard este destinat doar pentru utilizare profilactică și nu prezintă niciun efect asupra infecțiilor cu HPV active sau bolii clinice dobândite. Silgard nu a demonstrat efecte terapeutice. De aceea, vaccinul nu este indicat pentru tratarea cancerului cervical, a leziunilor displazice cervicale, vulvare și vaginale de grad înalt sau a verucilor genitale. De asemenea, nu este indicat pentru prevenirea evoluției altor leziuni determinate de HPV.

Silgard nu previne leziunile determinate de unul dintre tipurile de HPV prezente în vaccin la persoanele infectate cu acel tip de HPV la momentul vaccinării (vezi pct. 5.1).

Utilizarea Silgard la femei adulte trebuie să ia în considerare variabilitatea prevalenței tipurilor de HPV în diferite zone geografice.

Vaccinul nu este un substitut pentru examenul medical periodic cervical de rutină. Deoarece niciun vaccin nu este 100 % eficace, iar Silgard nu asigură protecție împotriva fiecărui tip de HPV sau împotriva infecțiilor cu HPV existente, examenul medical periodic cervical de rutină este important și trebuie urmate recomandările locale.

Siguranța și imunogenitatea vaccinului au fost evaluate la subiecți cu vârsta cuprinsă între 7 și 12 ani, cunoscuți a fi infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi pct. 5.1). Persoanele cu răspuns imun insuficient, din cauza unei terapii imunosupresoare puternice, a unui defect genetic, sau din alte cauze, pot să nu prezinte răspuns la vaccin.

Vaccinul trebuie administrat cu prudență la persoanele cu trombocitopenie sau cu oricare tulburări de coagulare, deoarece la acești subiecți pot apărea sângerări după administrarea intramusculară.

Studii de urmărire pe termen lung sunt în curs de desfășurare în prezent pentru a determina durata perioadei de protecție (vezi pct. 5.1).

Nu sunt disponibile date de siguranță, imunogenitate sau eficacitate care să susțină trecerea la administrarea altor vaccinuri HPV, care nu se aplică acelorași tipuri de HPV, în timpul vaccinării cu Silgard. Prin urmare, este important ca același vaccin să fie prescris pe durata întregii scheme de vaccinare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În toate studiile clinice, au fost excluși subiecții la care s-a administrat imunoglobulină sau produse derivate de sânge timp de 6 luni înainte de administrarea primei doze de vaccin.

Folosirea în asociere cu alte vaccinuri

Administrarea Silgard concomitent (dar, pentru vaccinurile injectabile, în alt loc de injectare) cu vaccinul hepatitic B (recombinant) nu a afectat răspunsul imun la tipurile de HPV. Nivelurile de seroprotecție (proporția persoanelor care atinge nivelul seroprotector anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) nu au fost afectate (96,5 % pentru vaccinarea concomitentă și 97,5 % numai pentru vaccinul hepatitic B). Titrurile medii geometrice de anticorpi anti-HBs au fost mai scăzute în cazul administrării concomitente, dar semnificația clinică a acestei observații nu se cunoaște.

Silgard poate fi administrat concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), fără vreo interferență semnificativă cu răspunsul imun (formare de anticorpi) la oricare dintre componentele vreunui vaccin. Cu toate acestea, în grupul cu administrare concomitentă a fost observată o tendință de scădere a MGT-urilor anti-HPV. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestei observații. Aceasta se bazează pe rezultatele dintr-un studiu clinic în care un vaccin combinat dTpa-VPI a fost administrat concomitent cu prima doză de Silgard (vezi pct. 4.8).

Nu s-a studiat administrarea concomitentă de Silgard cu alte vaccinuri, cu excepția celor de mai sus.

Utilizarea în asociere cu contraceptive hormonale

În studiile clinice, 57,5% dintre femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și 31,2% dintre femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani, cărora li s-a administrat Silgard, utilizau contraceptive hormonale în timpul perioadei de vaccinare. Utilizarea contraceptivelor hormonale nu pare să afecteze răspunsul imun la Silgard.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La femeile gravide nu s-au efectuat studii specifice cu vaccinul. În perioada programului de dezvoltare clinică, la 3819 femei (vaccinate = 1894, comparativ cu placebo = 1925) s-a raportat cel puțin o sarcină. Nu au fost diferențe semnificative privind tipurile de anomalii sau proporția sarcinilor cu efecte adverse între persoanele tratate cu Silgard și cele cărora li s-a administrat placebo. Aceste date privind gravidele (mai mult de 1000 gravide expuse) nu au indicat malformații sau toxicitate fetală/neonatală.

Datele privind administrarea Silgard în timpul sarcinii nu au evidențiat niciun motiv de îngrijorare. Cu toate acestea, aceste date sunt insuficiente pentru a putea recomanda utilizarea Silgard în timpul sarcinii. Vaccinarea trebuie amânată până la sfârșitul sarcinii.

Alăptarea

La femeile care alăptează și cărora li s-a administrat Silgard sau placebo în timpul perioadei de vaccinare din cadrul studiilor clinice, frecvențele apariției reacțiilor adverse la mame și la sugari au fost comparabile între grupurile la care s-a administrat vaccinul și cele la care s-a administrat placebo. În plus, în timpul administrării vaccinului imunogenitatea acestuia a fost comparabilă între mamele care alăptau și cele care nu alăptau.

Prin urmare, Silgard poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Studiile în animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Nu s-a observat nici un efect asupra fertilității la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

A. Rezumatul profilului de siguranță

În 7 studii clinice (6 dintre ele controlate cu placebo), persoanelor li s-a administrat Silgard sau placebo, în ziua includerii în studiu și la aproximativ 2 și 6 luni după aceea. Puține persoane (0,2 %) au renunțat din cauza reacțiilor adverse. Siguranța a fost evaluată fie la nivelul întregii populații din studiu (6 studii), fie în cadrul unui grup predeterminat (un studiu) din populația de studiu, folosind fișă de vaccinare (FV) cu supraveghere timp de 14 zile după fiecare injectare cu Silgard sau cu placebo. Persoanele care au fost monitorizate cu ajutorul FV cu supraveghere au inclus 10088 persoane (6995 persoane de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 45 ani și 3093 persoane de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani la includerea în studiu) cărora li s-a administrat Silgard și 7995 persoane (5692 femei și 2303 bărbați) cărora li s-a administrat placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost reacții la locul de injectare (77,1% dintre vaccinați în decurs de 5 zile după oricare dintre vaccinări) și cefalee (16,6% dintre vaccinați). Aceste reacții adverse sunt în general de intensitate ușoară sau moderată.

B. Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Studii clinice

Tabelul 1 prezintă reacții adverse determinate de vaccin, care s-au observat la subiecții la care s-a administrat Silgard, cu o frecvență de cel puțin 1 %, și, de asemenea, cu o frecvență mai mare decât cea observată la subiecții la care s-a administrat placebo. Ele sunt clasificate din punct de vedere al frecvenței folosind următoarea convenție:

[Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$)]

Experiența după punerea pe piață

Tabelul 1 include de asemenea evenimentele adverse care au fost spontan raportate după punerea pe piață la nivel global a Silgard. Deoarece aceste evenimente au fost raportate în mod voluntar de către o populație de mărime incertă, nu este posibil ca frecvența acestora să fie estimată într-un mod sigur sau să fie stabilă, pentru toate evenimentele, o relație de cauzalitate cu expunerea la vaccin. Prin urmare, frecvența acestor evenimente adverse este clasificată ca și "cu frecvență necunoscută".

Tabelul 1: Reacțiile adverse după administrarea Silgard obținute din studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Cu frecvență necunoscută	Celulită la locul injectării*
Tulburări hematologice și limfatice	Cu frecvență necunoscută	Purpură trombocitopenică idiopatică*, limfadenopatie*
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice/anafilactoide*
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Cu frecvență necunoscută	Encefalomielită acută diseminată*, amețeli ¹ *, sindrom Guillain-Barré*, sincopă însoțită uneori de mișcări tonico-clonice*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greută
	Cu frecvență necunoscută	Vărsături*

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Durere la nivelul extremităților
	Cu frecvență necunoscută	Artralgie*, Mialgie*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	La nivelul locului de injectare: eritem, durere, edem
	Frecvente	Febră La nivelul locului de injectare: hematom, prurit
	Cu frecvență necunoscută	Astenie*, frisoane*, fatigabilitate*, stare generală de rău*

* Evenimentele după punerea pe piață (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

¹ În timpul studiilor clinice, amețelile au fost observate ca și reacție frecventă la femeii. La bărbați amețelile nu au fost observate la o frecvență mai mare la indivizii vaccinați comparativ cu indivizii la care s-a administrat placebo.

În plus, în studiile clinice, reacțiile adverse despre care investigatorul studiului a considerat că sunt determinate de vaccin sau de placebo, s-au observat cu o frecvență mai mică de 1%.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare: bronhospasm.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Rare: urticarie.

S-au observat nouă cazuri (0,06%) în grupul la care s-a administrat Silgard și 20 cazuri (0,15%) în grupul la care s-a administrat placebo.

În studiile clinice, persoanele din Populația de Siguranță au raportat orice afecțiuni medicale noi în timpul perioadei de urmărire. Printre cele 15706 persoane la care s-a administrat Silgard și 13617 persoane la care s-a administrat placebo, au fost raportate 39 cazuri de artrită/artropatie nespecifică, 24 în grupul Silgard și 15 în grupul placebo.

Într-un studiu clinic cu 843 adolescenți sănătoși de sex masculin și feminin, cu vârsta cuprinsă între 11-17 ani, administrarea primei doze de Silgard concomitent cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componente aceluare] și poliomieltic [inactivat] a indicat raportarea mai multor cazuri de inflamație la nivelul locului de injectare și de cefalee, ca urmare a administrării concomitente. Diferențele observate au fost <10%, iar la majoritatea persoanelor, evenimentele adverse au fost raportate ca fiind de intensitate ușoară până la moderată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de administrare a unor doze de Silgard mai mari decât cele recomandate.

În general, profilul evenimentelor adverse raportat în caz de supradozaj a fost comparabil cu cel al dozelor unice de Silgard recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vaccin viral, codul ATC: J07BM01

Mecanism de acțiune

Silgard este un vaccin tetravalent recombinant non-infecțios adjuvant, preparat din particule asemănătoare virusului, înalt purificate (VLPs) ale proteinei majore L1 a capsidei HPV tipurile 6, 11, 16 și 18. VLPs nu conțin ADN viral, ele nu pot infecta celulele și nu pot reproduce sau determina boală. HPV infectează doar oamenii, dar studiile cu papilomavirusuri analoge la animale sugerează că eficacitatea vaccinurilor VLP L1 este mediată prin dezvoltarea unui răspuns imun umoral.

HPV 16 și HPV 18 sunt estimate a fi responsabile de aproximativ 70% dintre cazurile de cancer cervical și 75-80% dintre cazurile de cancer anal; 80% dintre cazurile de adenocarcinom în situ (AIS); 45-70% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad înalt (CIN 2/3); 25% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad scăzut (CIN 1); aproximativ 70% dintre cazurile de neoplazie vulvară (VIN 2/3) și vaginală (VaIN 2/3) intraepiteliale de grad înalt determinate de HPV și 80% dintre cazurile de neoplazie anală intraepitelială de grad înalt (AIN 2/3) determinată de HPV. HPV 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90% dintre cazurile de veruci genitale și 10% dintre cazurile de neoplazie cervicală intraepitelială de grad scăzut (CIN 1). CIN 2 și AIS au fost acceptate ca precursori imediați ai cancerului cervical invaziv.

Termenul „leziuni genitale precanceroase” de la punctul 4.1 corespunde neoplaziei cervicale intraepiteliale de grad înalt (CIN 2/3), neoplaziei vulvare intraepiteliale de grad înalt (VIN 2/3) și neoplaziei vaginale intraepiteliale de grad înalt (VaIN 2/3).

Termenul „leziuni anale precanceroase” de la punctul 4.1 corespunde neoplaziei anale intraepiteliale de grad înalt (AIN 2/3).

Indicația este bazată pe demonstrarea eficacității Silgard la femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 45 ani și la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani și pe demonstrarea imunogenității Silgard la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani.

Studii clinice

Eficacitatea la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Eficacitatea administrării Silgard la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani a fost evaluată în 4 studii clinice controlate cu placebo, dublu orb, randomizate, de fază II și III, care au inclus un total de 20541 femei care au fost incluse în studiu și vaccinate, fără control prealabil pentru evidențierea prezenței infecției cu HPV.

Obiective primare de eficacitate au inclus leziuni vaginale și vulvare (veruci genitale, VIN, VaIN) și CIN de orice grad și cancere cervicale determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 (Protocol 013, FUTURE I), CIN 2/3 și AIS și cancere cervicale determinate de HPV 16 sau 18 (Protocol 015, FUTURE II), infecții persistente și boală determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 (Protocol 007) și infecții persistente determinate de HPV 16 (Protocol 005). Analizele primare de eficacitate, în ceea ce privește tipurile HPV prezente în vaccin (HPV 6, 11, 16 și 18), au fost efectuate la populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) (adică toate cele 3 doze de vaccin s-au administrat în decurs de 1 an de la includerea în studiu, fără nicio abatere majoră de la protocolul de studiu, la persoanele neinfectate cu tipul(tipurile) relevante de HPV anterior administrării dozei 1 până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7)).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate pentru analiza combinată a protocoalelor de studiu. Eficacitatea asupra CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18 se bazează pe date din

protocoalele 005 (numai obiective asociate cu tipul 16), 007, 013 și 015. Eficacitatea pentru toate celelalte obiective se bazează pe protocoalele 007, 013 și 015. Valoarea mediană a perioadei de urmărire pentru aceste studii a fost de 4 ani, 3 ani, 3 ani și 3 ani pentru Protocolul 005, Protocolul 007, Protocolul 013 și respectiv pentru Protocolul 015. Valoarea mediană a perioadei de urmărire pentru protocoalele combinate (005, 007, 013 și 015) a fost de 3,6 ani. Rezultatele studiilor individuale susțin rezultatele analizei combinate. Silgard a fost eficace împotriva bolii HPV determinată de oricare dintre cele patru tipuri de HPV din vaccin. La sfârșitul studiului, persoanele incluse în cele două studii de fază III (Protocolul 013 și Protocolul 015) au fost monitorizate timp de până la 4 ani (mediana 3,7 ani).

Neoplazia cervicală intraepitelială (CIN) de grad 2/3 (displazie moderată până la grad înalt) și adenocarcinomul in situ (AIS) au fost utilizați în studii clinice ca marker surogat pentru cancerul cervical.

În cadrul studiului extins pe termen lung al Protocolului 015, au fost monitorizate 2084 femei cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani în timpul vaccinării cu Silgard în studiul de bază. În rândul populației PPE, nu s-au observat cazuri de afecțiuni determinate de HPV (CIN de grad înalt determinate de HPV tipurile 6/11/16/18) pentru o perioadă de aproximativ 12 ani. În acest studiu, o protecție durabilă a fost demonstrată statistic la aproximativ 10 ani.

Eficacitatea la femei neinfectate cu tipul(rile) HPV relevante din vaccin

Eficacitatea s-a determinat începând după vizita medicală din Luna 7 Global, la includerea în studiu 73 % dintre femei nu erau infectate cu niciunul din cele 4 tipuri de HPV (PCR negativ și seronegativ).

Rezultatele de eficacitate pentru obiectivele semnificative, analizate la 2 ani după înrolare și la sfârșitul studiului (valoarea mediană a perioadei de urmărire = 3,6 ani), la populația per protocol sunt prezentate în Tabelul 2.

Într-o analiză suplimentară, eficacitatea Silgard a fost evaluată împotriva CIN 3 și AIS determinate de HPV 16/18.

Tabel 2: Analiza eficacității Silgard împotriva leziunilor cervicale de grad înalt, la populația PPE

	Silgard	Placebo	Eficacitate % la 2 ani (ÎI 95%)	Silgard	Placebo	Eficacitate %*** la sfârșitul studiului (ÎI 95%)
	Număr de cazuri	Număr de cazuri		Număr de cazuri	Număr de cazuri	
	Număr de persoane*	Număr de persoane*		Număr de persoane*	Număr de persoane*	
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{53}{8460}$	100,0 (92,9; 100,0)	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{112}{8464}$	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 3 determinată de HPV 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{29}{8460}$	100 (86,5; 100,0)	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{64}{8464}$	96,9 (88,4; 99,6)
AIS determinat de HPV 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{6}{8460}$	100 (14,8; 100,0)	$\frac{0}{8493}$	$\frac{7}{8464}$	100 (30,6; 100,0)

*Număr de persoane cu cel puțin o vizită de urmărire după luna 7

**Pe baza evidenței virologice, primul caz de CIN 3 apărut la un pacient infectat cronic cu HPV 52 este probabil să fie determinat de HPV 52. HPV 16 a fost identificat (în luna 32,5) în doar 1 prelevare din 11 și nu a fost detectat în țesutul excizat în timpul procedurii LEEP (Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse - Loop Electro-Excision Procedure). În al doilea caz de CIN 3 observat la un pacient infectat cu HPV 51 în ziua 1 (în

2 prelevări din 9), HPV 16 a fost detectat la o biopsie din luna 51 (în 1 prelevare din 9), iar HPV 56 a fost detectat în luna 52 în 3 prelevări din 9, la nivelul țesutului excizat în timpul procedurii LEEP.

***Pacienții au fost urmăriți timp de până la 4 ani (mediana 3,6 ani)

Notă: Estimările punctuale și intervalele de încredere sunt ajustate pentru pacient-timp de urmărire.

La sfârșitul studiului și în protocoalele combinate,

- eficacitatea Silgard împotriva CIN 1 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 95,9% (Î 95%: 91,4; 98,4),
- eficacitatea Silgard împotriva CIN (1, 2, 3) sau AIS determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 96,0% (Î 95%: 92,3; 98,2),
- eficacitatea Silgard împotriva VIN 2/3 și VaIN 2/3 determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 100% (Î 95%: 67,2; 100), respectiv de 100% (Î 95%: 55,4; 100),
- eficacitatea Silgard împotriva verucilor genitale determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 99,0% (Î 95%: 96,2; 99,9).

În Protocolul 012, eficacitatea Silgard împotriva infecției persistente definite ca având durata de 6 luni [probe pozitive la două sau mai multe vizite consecutive efectuate la interval de 6 luni (± 1 lună) sau mai mare] determinate de HPV 16 a fost de 98,7% (Î 95%: 95,1; 99,8) și respectiv de 100% (Î 95%: 93,2; 100,0) pentru HPV 18, după o perioadă de urmărire de până la 4 ani (mediana 3,6 ani). Pentru infecția persistentă definită ca având durata de 12 luni, eficacitatea împotriva HPV 16 a fost de 100% (Î 95%: 93,9; 100,0) și respectiv de 100% (Î 95%: 79,9; 100,0) pentru HPV 18.

Eficacitatea la femei cu infecție sau boală determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18, prezentă în ziua 1

Nu s-a evidențiat protecția împotriva bolii determinate de tipurile de HPV prezente în vaccin, pentru care femeile au fost PCR pozitive în ziua 1. Femeile care înainte de vaccinare erau deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, au fost protejite de boala clinică determinată de restul tipurilor de HPV care sunt prezente în vaccin.

Eficacitatea la femei cu și fără infecție sau boală preexistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Populația analizată conform intenției de tratament (ITT) - metoda modificată, a inclus femei indiferent de statutul HPV la începutul studiului, în ziua 1, cărora li s-a făcut cel puțin o vaccinare și la care numărarea cazurilor a început din luna 1 după doza 1. Această populație se referă la populația generală feminină privind prevalența infecției sau bolii HPV la includerea în studiu. Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 3.

Tabel 3: Eficacitatea Silgard în leziunile cervicale de grad înalt la populația analizată conform ITT - metoda modificată, incluzând femei indiferent de statutul HPV la începutul studiului

	Silgard	Placebo	Eficacitate %** la 2 ani (Î 95%)	Silgard	Placebo	Eficacitate %** la sfârșitul studiului (Î 95%)
	Număr de cazuri Număr de persoane*	Număr de cazuri Număr de persoane*		Număr de cazuri Număr de persoane*	Număr de cazuri Număr de persoane*	
CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16 sau HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
CIN 3 determinată de HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)

	Silgard	Placebo	Eficacitate %** la 2 ani (Î 95%)	Silgard	Placebo	Eficacitate %** la sfârșitul studiului (Î 95%)
	Număr de cazuri	Număr de cazuri		Număr de cazuri	Număr de cazuri	
	Număr de persoane*	Număr de persoane*		Număr de persoane*	Număr de persoane*	
AIS determinat de HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

*Număr de persoane cu cel puțin o vizită de urmărire după 30 zile de la ziua 1

**Eficacitatea procentuală este calculată din protocoalele combinate. Eficacitatea asupra CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 16/18 se bazează pe date din protocoalele 005 (numai obiective asociate cu tipul 16), 007, 013 și 015. Pacienții au fost urmăriți timp de până la 4 ani (mediana 3,6 ani).

Notă: Estimările punctuale și intervalele de încredere sunt ajustate pentru pacient-timp de urmărire.

Eficacitatea împotriva VIN 2/3 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 73,3% (Î 95%: 40,3; 89,4), împotriva VaIN 2/3 determinată de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 85,7% (Î 95%: 37,6; 98,4) și împotriva verucilor genitale determinate de HPV 6, 11, 16, 18 a fost de 80,3% (Î 95%: 73,9; 85,3) în protocoalele combinate, la sfârșitul studiului.

În total, 12 % din populația din studiul combinat a prezentat în Ziua 1 un test Papanicolau anormal, sugestiv pentru CIN. Printre femeile cu rezultate anormale la testul Papanicolau în Ziua 1, care nu erau infectate în Ziua 1 cu tipurile de HPV relevante din vaccin, eficacitatea vaccinului a fost mare. Printre femeile cu rezultate anormale la testul Papanicolau în Ziua 1, care erau deja infectate în Ziua 1 cu tipurile de HPV relevante, vaccinul nu a fost eficient.

Protecție împotriva tuturor implicațiilor bolii cervicale determinate de HPV la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Influența Silgard asupra riscului global de boală cervicală determinată de HPV (cum este boala determinată de oricare dintre tipurile HPV) a fost evaluată începând cu 30 zile după administrarea primei doze, la 17599 persoane incluse în două studii de eficacitate de fază III (Protocoalele 013 și 015). În rândul femeilor care nu au fost infectate cu 14 tipuri frecvente de HPV și au prezentat în ziua 1 un test Papanicolau negativ, administrarea Silgard a redus incidența CIN 2/3 sau AIS determinate de tipurile HPV prezente în vaccin sau care nu sunt prezente în vaccin cu 42,7% (Î 95%: 23,7; 57,3) și a verucilor genitale cu 82,8% (Î 95%: 74,3; 88,8) la sfârșitul studiului.

La populația ITT analizată prin metoda modificată, beneficiul vaccinului în ceea ce privește incidența globală a CIN 2/3 sau AIS (determinate de oricare dintre tipurile HPV) și a verucilor genitale a fost mult diminuat, cu o reducere de 18,4% (Î 95%: 7,0; 28,4) și, respectiv de 62,5% (Î 95%: 54,0; 69,5), deoarece Silgard nu influențează evoluția infecțiilor sau bolii prezente la începutul vaccinării.

Influența asupra procedurilor terapeutice cervicale definitive

Influența Silgard asupra incidenței procedurilor terapeutice cervicale definitive, indiferent de tipurile determinate de HPV, a fost evaluată la 18150 persoane înrolate în Protocolul 007, Protocoalele 013 și 015. La populația care nu a fost infectată cu HPV (nu a fost infectată cu 14 tipuri frecvente de HPV și a prezentat în Ziua 1 un test Papanicolau negativ), Silgard a redus proporția femeilor care au fost supuse unei proceduri terapeutice cervicale definitive (Procedură de electroexcizie cu ajutorul unei anse sau conizația clasică) cu 41,9% (Î 95%: 27,7; 53,5) la sfârșitul studiului. La populația analizată conform ITT, reducerea corespunzătoare a fost de 23,9% (Î 95%: 15,2; 31,7).

Eficacitatea protecției încrucișate

Eficacitatea Silgard împotriva CIN (orice grad) și CIN 2/3 sau AIS determinate de 10 tipuri HPV care nu sunt prezente în vaccin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), înrudite structural cu HPV 16

sau HPV 18 a fost evaluată în cadrul bazei de date combinate privind eficacitatea de fază III (N = 17599), după o valoare mediană a perioadei de urmărire de 3,7 ani (la terminarea studiului). Eficacitatea împotriva criteriilor finale de evaluare a bolii determinate de combinații pre-specificate ale tipurilor HPV care nu sunt prezente în vaccin a fost măsurată. Studiile nu au fost concepute pentru a avea puterea să evalueze eficacitatea împotriva bolii determinate de tipurile individuale de HPV.

Analiza principală a fost efectuată la tipuri specifice de populații, ceea ce a necesitat ca femeile să fie negative pentru tipul ce urma să fie analizat, dar care puteau fi pozitive pentru alte tipuri de HPV (96% din populația totală). Analiza principală efectuată după 3 ani nu a atins semnificația statistică pentru toate obiectivele pre-specificate. Rezultatele finale la terminarea studiului privind incidența combinată a CIN 2/3 sau AIS la această populație, după o valoare mediană a perioadei de urmărire de 3,7 ani sunt prezentate în Tabelul 4. În ceea ce privește criteriile finale compuse de evaluare, a fost demonstrată eficacitate semnificativă statistic împotriva bolii, pentru tipurile HPV înrudite filogenetic cu HPV 16 (în primul rând HPV 31), în timp ce pentru tipurile HPV înrudite filogenetic cu HPV 18 (inclusiv HPV 45) nu a fost observată eficacitate semnificativă statistic. Pentru cele 10 tipuri individuale de HPV, semnificația statistică a fost atinsă doar în cazul HPV 31.

Tabel 4: Rezultate pentru CIN 2/3 sau AIS la persoane care nu au fost expuse la un anumit tip de HPV† (rezultate la terminarea studiului)

Nu au fost expuse la ≥ 1 tip HPV				
Criteriu final compus de evaluare	Silgard cazuri	Placebo cazuri	% Eficacitate	IÎ 95%
(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 tipuri HPV care nu sunt prezente în vaccin	162	211	23,0%	5,1; 37,7
Tipuri înrudite cu HPV 16 (specii A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1†
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1†
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9†
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2†
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0†
Tipuri înrudite cu HPV 18 (specii A7)	54	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5†
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7†
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8†
Specii A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
Specii A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5†

† Studiile nu au fost concepute pentru a avea puterea să evalueze eficacitatea împotriva bolii determinate de tipurile individuale de HPV.

‡ Eficacitatea s-a bazat pe reducerea cazurilor de CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31

§ Eficacitatea s-a bazat pe reducerea cazurilor de CIN 2/3 sau AIS determinate de HPV 31, 33, 52 și 58

|| Incluziune de tipurile HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 și 59 identificate prin titrare, care nu sunt prezente în vaccin.

Eficacitatea la femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani

Eficacitatea administrării Silgard la femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani a fost evaluată într-un studiu clinic controlat cu placebo, dublu orb, randomizat, de fază III (Protocol 019, FUTURE III), care a inclus un total de 3817 femei; acestea au fost incluse în studiu și vaccinate, fără control prealabil pentru evidențierea prezenței infecției cu HPV.

Obiectivele primare de eficacitate au inclus incidența combinată a infecției persistente (definită ca având durată de 6 luni), verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, CIN de orice grad, AIS și

cancerelor cervicale, determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 și de HPV 16 sau 18. Valoarea mediană a perioadei de urmărire pentru acest studiu a fost de 4,0 ani.

În cadrul studiului extins pe termen lung al Protocolului 019, au fost monitorizate 685 femei cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani în timpul vaccinării cu Silgard în studiul de bază. În rândul populației PPE, nu s-au observat cazuri de afecțiuni determinate de HPV (CIN de orice grad și veruci genitale determinate de HPV tipurile 6/11/16/18) pentru o perioadă de 10,1 ani (valoare mediană a perioadei de urmărire de 8,7 ani).

Eficacitatea la femei neinfectate cu tipul(rile) HPV relevante din vaccin

Analizele primare de eficacitate au fost efectuate la populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) (adică toate cele 3 doze de vaccin s-au administrat în decurs de 1 an de la includerea în studiu, fără nicio abatere majoră de la protocolul de studiu, la persoanele neinfectate cu tipul(tipurile) relevante de HPV anterior administrării dozei 1 până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7)). Eficacitatea a fost determinată începând după vizita medicală din Luna 7. Global, la includerea în studiu 67% dintre persoane nu erau infectate cu niciunul din cele 4 tipuri de HPV (PCR negativ și seronegativ).

Eficacitatea Silgard împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, CIN de orice grad, AIS și cancerelor cervicale, determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 a fost de 88,7% (ÎI 95%: 78,1; 94,8).

Eficacitatea Silgard împotriva incidenței combinate a infecției pe sistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, CIN de orice grad, AIS și cancerelor cervicale, determinate de HPV 16 sau 18 a fost de 84,7% (ÎI 95%: 67,5; 93,7).

Eficacitatea la femei cu și fără infecție sau boală persistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Întregul grup populațional de analiză (cunoscut și ca populația analizată conform intenției de tratament - ITT), a inclus femei indiferent de statutul HPV la începutul studiului, în ziua 1, cărora li s-a făcut cel puțin o vaccinare și la care numărarea cazurilor a început din ziua 1. Această populație se referă la populația generală feminină privind prevalența infecției sau bolii HPV la includerea în studiu.

Eficacitatea Silgard împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, CIN de orice grad, AIS și cancerelor cervicale, determinate de HPV 6, 11, 16 sau 18 a fost de 47,2% (ÎI 95%: 33,3; 58,2).

Eficacitatea Silgard împotriva incidenței combinate a infecției persistente, verucilor genitale, leziunilor vulvare și vaginale, CIN de orice grad, AIS și cancerelor cervicale, determinate de HPV 16 sau 18 a fost de 41,6% (ÎI 95%: 24,3; 55,2).

Eficacitatea la femei (cu vârsta cuprinsă între 16 și 45 ani) cu dovada unei infecții anterioare cu un tip de HPV din vaccin (seropozitive) care nu mai este detectabil la debutul vaccinării (PCR negativ)

În analizele post-hoc efectuate la subiecți (care au primit cel puțin o doză de vaccin) cu dovada unei infecții anterioare cu un tip HPV din vaccin (seropozitivi) care nu mai este detectabil (PCR negativ) la debutul vaccinării, eficacitatea Silgard de a preveni afecțiunile datorate recurenței aceluiași tip de HPV a fost de 100% (ÎI 95%: 62,8; 100,0; 0 comparativ cu 12 cazuri [n = 2572 din studiile cumulate la femei tinere]) împotriva CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 determinate de HPV 6-, 11-, 16- și 18- și verucilor genitale la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani. Eficacitatea a fost de 68,2% (ÎI 95%: 17,9; 89,5; 6 comparativ cu 20 cazuri [n = 832 din studiile combinate efectuate la femei tinere și adulte]) împotriva infecției persistente determinate de HPV 16- și 18- la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 45 ani.

Eficacitatea la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

A fost evaluată eficacitatea împotriva verucilor genitale externe, neoplasmului intraepitelial penian/perineal/perianal (NIP) gradele 1/2/3 și infecției persistente determinate de HPV 6-, 11-, 16-, 18-.

Eficacitatea Silgard la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani a fost evaluată într-un studiu clinic de Fază III, controlat placebo, dublu-orb, randomizat (Protocol 020) care a inclus un număr total de 4055 de bărbați care au fost înrolați și vaccinați fără un screening anterior pentru prezența infecției cu HPV. Durata medie de urmărire a fost de 2,9 ani.

În Protocolul 020 într-un subgrup de 598 bărbați (Silgard = 299, placebo = 299) care s-au autoidentificat ca având relații sexuale cu bărbați (populația MSM) a fost evaluată eficacitatea pentru neoplazia anală intraepitelială (AIN gradul 1/2/3) și cancerul anal, și infecția persistentă la nivel intra-anal.

Populația MSM prezintă un risc crescut pentru infecția anală cu HPV comparativ cu populația generală; beneficiul absolut al vaccinării în ceea ce privește prevenirea cancerului anal la populația generală este de așteptat să fie foarte scăzută.

Infecția HIV a fost un criteriu de excludere (vezi de asemenea pct. 4.4).

Eficacitatea la bărbați neinfecțați cu tipurile HPV relevante din vaccin

Analizele primare de eficacitate, în ceea ce privește tipurile HPV prezente în vaccin (HPV 6, 11, 16 și 18), au fost efectuate la populația vaccinată per protocol pentru evaluarea eficacității (PPE) (adică toate cele 3 doze de vaccin s-au administrat în decurs de 1 an de la includerea în studiu, fără nicio abatere majoră de la protocolul de studiu, la persoanele neinfectate cu tipul(tipurile) relevante de HPV anterior administrării dozei 1 până la 1 lună după administrarea dozei 3 (Luna 7)). Eficacitatea a fost evaluată începând după vizita medicală din Luna 7. Global, la includerea în studiu 83 % dintre bărbați (87% dintre subiecții heterosexuali și 61% dintre subiecții MSM) nu erau infectați cu niciunul din cele 4 tipuri de HPV (PCR negativ și seronegativ).

Neoplazia anală intraepitelială (AIN) gradul 2/3 (displazie moderată până la grad înalt) a fost utilizat în studiile clinice ca și marker surrogat pentru cancerul anal.

Rezultatele privind eficacitatea pentru obiectivele semnificative, analizate la sfârșitul studiului (valoarea mediană a perioadei de urmărire = 2,4 ani), la populația per protocol sunt prezentate în Tabelul 5. Eficacitatea împotriva PIN gradul 1/2/3 nu a fost demonstrată.

Tabel 5: Eficacitatea Silgard împotriva leziunilor genitale externe la populația PPE la bărbații cu vârstă cuprinsă între 16-26 ani*

Criteriul final	Silgard		Placebo		% Eficacitate (În 95%)
	N	Număr de cazuri	N	Număr de cazuri	
Leziuni genitale externe determinate de HPV 6/11/16/18					
Leziuni genitale externe	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Veruci genitale	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*Indivizii din populația PPE care au primit toate cele 3 vaccinări în decurs de 1 an de la înscriere, care nu au avut abateri majore de la protocol și nu au fost infectați cu tipul(tipurile) relevante de HPV anterior de prima doză și până la o lună după 3 vaccinări (Luna 7).

La finalul analizei studiului pentru leziuni anale la populația MSM (durata medie de urmărire a fost de 2,15 ani), efectul preventiv împotriva AIN 2/3 determinat de HPV 6-, 11-, 16-, 18-, a fost de 74,9%

(95% ÎI 8,8; 95,4; 3/194 versus 13/208) și împotriva AIN 2/3 determinat de HPV 16-, 18-, a fost 86,6% (95% ÎI 0,0; 99,7; 1/194 versus 8/208).

Durata perioadei de protecție împotriva cancerului anal nu se cunoaște în prezent. În cadrul studiului extins pe termen lung al Protocolului 020, au fost urmăriți 917 bărbați cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani în timpul vaccinării cu Silgard în studiul de bază. În rândul populației PPE, nu s-au observat cazuri de veruci genitale determinate de HPV tipurile 6/11, leziuni genitale externe determinate de HPV tipurile 6/11/16/18 sau AIN de grad înalt la MSM determinate de HPV tipurile 6/11/16/18 pentru o perioadă de 11,5 ani (valoare mediană a perioadei de urmărire de 9,5 ani).

Eficacitatea la bărbați cu sau fără infecție sau afecțiune preexistentă determinată de HPV 6, 11, 16 sau 18

Întregul grup populațional de analiză a inclus bărbați indiferent de statutul inițial HPV în ziua 1, cărora li s-a făcut cel puțin o vaccinare, iar numărarea cazurilor a început din ziua 1. Această populație se referă la populația generală masculină privind prevalența infecției sau bolii HPV la includerea în studiu.

Eficacitatea Silgard împotriva verucilor genitale externe determinate de HPV 6-, 11-, 16-, 18-, a fost de 68,1% (ÎI 95%: 48,8, 79,3).

Eficacitatea Silgard împotriva AIN gradul 2/3 determinat de HPV 6-, 11-, 16-, 18- și AIN 2/3 determinat de HPV 16-, sau 18- la subgrupul MSM, a fost de 54,2% (ÎI 95%: -18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276) și respectiv 57,5% (ÎI 95%: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276 cazuri).

Protecție împotriva tuturor implicațiilor afecțiunilor determinate de HPV la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani

Influența Silgard asupra riscului global de leziuni genitale externe a fost evaluată după administrarea primei doze, la 2545 persoane incluse în studiul clinic de eficacitate de fază III (Protocolul 020). În rândul bărbaților care nu au fost infectați cu 14 tipuri frecvente de HPV administrarea Silgard a redus incidența leziunilor genitale externe determinate de tipurile HPV prezente în vaccin sau care nu sunt prezente în vaccin cu 81,5% (ÎI 95%: 58,0, 93,0). Într-un set complet de analiză populațională (FAS), beneficiul vaccinării în ceea ce privește incidența globală a leziunilor genitale externe a fost mai mic, cu o scădere de 59,3% (ÎI 95%: 40,0, 72,9), deoarece Silgard nu influențează evoluția infecțiilor sau a afecțiunilor prezente la începutul vaccinării.

Influența asupra biopsiei și a procedurilor terapeutice definitive

Influența Silgard asupra incidenței efectuării biopsiei și a procedurilor terapeutice definitive pentru leziuni genitale externe, indiferent de tipurile determinate de HPV, a fost evaluată la 2545 persoane înrolate în Protocolul 020. La populația care nu a fost infectată cu HPV (nu a fost infectată cu 14 tipuri frecvente de HPV), Silgard a scăzut proporția bărbaților care au fost supuși unei biopsii la 54,2% (ÎI 95%: 28,3, 71,4) și care au fost tratați la 47,7% (ÎI 95%: 18,4, 67,1) la sfârșitul studiului. La populația analizată conform FAS, reducerea corespunzătoare a fost de 45,7% (ÎI 95%: 29,0, 58,7) și 38,7% (ÎI 95%: 19,4, 52,6).

Imunogenitate

Evaluări în măsurarea răspunsului imun

Pentru vaccinurile HPV nu s-a identificat niciun nivel minim de anticorpi asociat cu protecția.

Imunogenitatea Silgard a fost evaluată la 20132 (Silgard n = 10723; placebo n = 9409) fete și femei, cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani, 5417 (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) băieți și bărbați cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 ani și la 3819 femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani (Silgard n = 1911; placebo n = 1908).

Pentru a evalua imunogenitatea la fiecare tip de vaccin s-au folosit teste imune specifice, teste imune competitive Luminex (cLIA), cu standarde specifice pe tipuri. Această analiză măsoară anticorpii împotriva unui singur epitop neutralizant pentru fiecare tip specific de HPV.

Răspunsul imun la Silgard la 1 lună după doza 3

În studiile clinice la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, 99,8%, 99,8%, 99,8% și 99,5% dintre persoanele la care s-a administrat Silgard au devenit seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18, la 1 lună după doza 3. În studiul clinic la femei cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani, 98,4%, 98,1%, 98,8% și 97,4% dintre persoanele la care s-a administrat Silgard au devenit seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18, la 1 lună după doza 3. În studiul clinic la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, 98,9%, 99,2%, 98,8% și 97,4% dintre persoanele la care s-a administrat Silgard au devenit seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18, la 1 lună după doza 3. La toate grupurile de vârstă testate Silgard a indus medii geometrice ale titrurilor (MGT-uri) mari anti-HPV, la 1 lună după doza 3.

Așa cum era de așteptat, în cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 24 și 45 ani (Protocol 019), titrurile anticorpilor au fost mai mici decât cele observate la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Nivelurile anti-HPV la persoanele la care s-a administrat placebo care aveau sigur o infecție cu HPV (seropozitiv și PCR negativ) au fost substanțial mai scăzute decât cele induse de vaccin. Mai mult, nivelurile anti-HPV (MGT) la persoanele vaccinate s-au menținut la sau peste valoarea limită a statusului serologic, de-a lungul perioadei de urmărire pe termen lung a studiilor de fază III (vezi mai jos *Persistența Răspunsului Imun la Silgard*).

Compararea eficacității Silgard, între femei și fete

Un studiu clinic (Protocolul 016) a comparat imunogenitatea Silgard la fetele cu vârsta cuprinsă între 10 și 15 ani, cu cea de la femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 23 ani. În grupul vaccinat, la 1 lună după doza 3, 99,1 % până la 100 % au devenit seropozitivi la toate serotipurile vaccinului.

Tabelul 6 prezintă o comparație a MGT-urilor la 1 lună după doza 3 de vaccin împotriva HPV 6, 11, 16 și 18, la fetele cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani, cu cele de la femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Tabel 6: Compararea imunogenității între fetele cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și femeile cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (populația per protocol), pe baza titrurilor determinate cu ajutorul testului cLIA

	Fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani (Protocoalele 016 și 018)		Femei, cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (Protocoalele 013 și 015)	
	n	MGT (Î 95%)	n	MGT (Î 95%)
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)

MGT – media geometrică a titrurilor în mMU/ml (mMu = miliunități Merck)

Răspunsul anti-HPV în luna 7 la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani nu a fost inferior comparativ cu răspunsul anti-HPV la femei cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, pentru care eficacitatea s-a stabilit în studii de fază III. Imunogenitatea a fost legată de vârstă și nivelurile anti-HPV în luna 7 au fost semnificativ mai mari la persoanele tinere, cu vârsta sub 12 ani, comparativ cu cei care depășeau această vârstă.

Pe baza comparației imunogenității s-a dedus eficacitatea Silgard la fete cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

În cadrul studiului extins pe termen lung al Protocolului 018, au fost monitorizate 369 fete cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani în timpul vaccinării cu Silgard în studiul de bază. În rândul populației PPE, nu s-au observat cazuri de afecțiuni determinate de HPV (CIN de orice grad și veruci genitale determinate de HPV tipurile 6/11/16/18) pentru o perioadă de 10,7 ani (valoare mediană a perioadei de urmărire de 10 ani).

Compararea eficacității Silgard, între bărbați și băieți

Trei studii clinice (Protocolul 016, 018 și 020) au fost utilizate pentru a compara imunogenitatea Silgard la băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani, cu cea de la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani. În grupul vaccinat, la 1 lună după doza 3, 97,4 % până la 99 % au devenit seropozitivi la toate serotipurile vaccinului.

Tabelul 7 prezintă o comparație a MGT-urilor la 1 lună după doza 3 de vaccin împotriva HPV 6, 11, 16 și 18, la băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani, cu cele de la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani.

Tabel 7: Compararea imunogenității între băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani și bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani (populația per protocol), pe baza titrurilor determinate cu ajutorul testului cLIA

	Băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani		Bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani	
	n	MGT (Î 95%)	n	MGT (Î 95%)
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)

MGT – media geometrică a titrurilor în mMU/ml (n Mu = miliunități Merck)

Răspunsul anti-HPV în luna 7 la băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani nu a fost inferior comparativ cu răspunsul anti-HPV la bărbați cu vârsta cuprinsă între 16 și 26 ani, pentru care eficacitatea s-a stabilit în studii de fază III. Imunogenitatea a fost legată de vârstă și titrurile anti-HPV în luna 7 au fost semnificativ mai mari la persoanele tinere.

Pe baza comparației imunogenității s-a dedus eficacitatea Silgard la băieți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

În cadrul studiului extins pe termen lung al Protocolului 018, au fost urmărit 326 băieți cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani în timpul vaccinării cu Silgard în studiul de bază. În rândul populației PPE, nu s-au observat cazuri de afecțiuni determinate de HPV (leziuni genitale externe determinate de HPV tipurile 6/11/16/18) pentru o perioadă de 10,6 ani (valoare mediană a perioadei de urmărire de 9,9 ani).

Persistența Răspunsului Imun la Silgard

Un subgrup de persoane incluse în studiile de fază III au fost monitorizate pe termen lung în ceea ce privește siguranța, imunogenitatea și eficacitatea. În plus față de testul cLIA, testul imunologic Luminex pentru detectarea IgG totale (IgG LIA) a fost utilizat pentru a evalua persistența răspunsului imun.

La toate populațiile (femei, adolescente și fete cu vârsta cuprinsă între 9-45 ani, bărbați, adolescenți și băieți cu vârsta cuprinsă între 9-26 ani), MGT-urile maxime anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18, determinate cu ajutorul testului cLIA, au fost observate în luna 7. După aceea, MGT-urile au scăzut până în luna 24-48 și apoi, în general, s-au stabilizat. Durata exactă a imunității după administrarea unei scheme de vaccinare cu 3 doze nu a fost stabilită și se studiază în prezent.

Fetele și băieții vaccinați cu Silgard la vârsta cuprinsă între 9-15 ani în studiul de bază al Protocolului 018 au fost urmăriți într-un studiu extins. În funcție de tipul de HPV, 60-96% și 78-98% dintre subiecți au fost seropozitivi la testele cLIA și respectiv IgG LIA, la 10 ani după vaccinare (vezi Tabelul 8).

Tabel 8: Date de imunogenitate pe termen lung (populația per protocol), pe baza procentului de subiecți seropozitivi determinat cu ajutorul testelor cLIA și IgG LIA (Protocolul 018) la 10 ani, la fete și băieți cu vârsta cuprinsă între 9-15 ani

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de subiecți seropozitivi	n	% de subiecți seropozitivi
HPV 6	409	89%	430	93%
HPV 11	409	89%	430	90%
HPV 16	403	96%	426	98%
HPV 18	408	60%	429	78%

Femeile și adolescentele vaccinate cu Silgard la vârsta cuprinsă între 16-23 ani în studiul de bază al Protocolului 015 vor fi monitorizate timp de până la 14 ani într-un studiu extins. La nouă ani după vaccinare, 94%, 96%, 99% și 60% au fost seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele cLIA și 98%, 96%, 100% și 91% au fost seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele IgG LIA.

Femeile vaccinate cu Silgard la vârsta cuprinsă între 24-45 ani în studiul de bază al Protocolului 019 au fost monitorizate într-un studiu extins. La zece ani după vaccinare, 79%, 85%, 94% și 36% au fost seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele cLIA și 86%, 79%, 100% și 83% au fost seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele IgG LIA.

Bărbații și adolescenții vaccinați cu Silgard la vârsta cuprinsă între 16-26 ani în studiul de bază al Protocolului 020 au fost urmăriți într-un studiu extins. La zece ani după vaccinare, 79%, 80%, 95% și 40% au fost seropozitivi anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele cLIA și 92%, 92%, 100% și 92% au fost seropozitivi anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele IgG LIA.

În aceste studii, persoanele care au fost seronegative anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și anti-HPV 18 la testele cLIA au rămas protejate împotriva afecțiunii clinice, după o perioadă de urmărire de 9 ani pentru femei și adolescente cu vârsta cuprinsă între 16-23 ani, 10 ani pentru femei cu vârsta cuprinsă între 24-45 ani și 10 ani pentru bărbați și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani.

Dovada unui răspuns anamnestic (memorie imună)

La femeile vaccinate, seropozitive la tipul(rile) relevante de HPV înainte de vaccinare s-a evidențiat un răspuns anamnestic. În plus, un sublot de femei vaccinate la care s-a administrat un rapel de Silgard în 5 ani de la vaccinare, au prezentat un răspuns anamnestic rapid și puternic care a depășit MGT-urile anti-HPV observate la 1 lună după doza 3.

Subiecții infectați cu HIV

Siguranța și imunogenitatea Silgard au fost documentate într-un studiu academic efectuat la 126 subiecți infectați cu HIV cu vârsta cuprinsă între 7 și 12 ani (dintre care la 96 s-a administrat Silgard). Seroconversia pentru toate cele patru antigene a apărut la mai mult de nouăzeci și șase la sută dintre subiecți. Valorile MGT au fost ceva mai mici decât cele raportate la subiecții de aceeași vârstă, neinfecțați cu HIV, din alte studii. Relevanța clinică a răspunsului scăzut nu este cunoscută. Profilul de siguranță a fost similar cu al subiecților neinfecțați cu HIV din alte studii. Procentul CD4 sau concentrația plasmatică a ARN HIV nu au fost afectate de vaccinare.

Răspunsurile Imune la Silgard la utilizarea unei scheme cu 2 doze la persoane cu vârsta cuprinsă între 9-13 ani

Un studiu clinic a arătat că în rândul fetelor cărora li s-au administrat 2 doze de vaccin HPV la interval de 6 luni, răspunsurile imune (formare de anticorpi) la cele 4 tipuri de HPV, la o lună după ultima doză nu au fost inferioare celor obținute în rândul femeilor tinere cărora li s-au administrat 3 doze de vaccin în decurs de 6 luni.

În luna 7, la populația per protocol, răspunsul imun la fete cu vârsta cuprinsă între 9-13 ani (n = 241) cărora li s-au administrat 2 doze de Silgard (la 0, 6 luni) nu a fost inferior și a fost numeric superior răspunsului imun la femei cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani (n = 246) cărora li s-au administrat 3 doze de Silgard (la 0, 2, 6 luni).

La urmărirea de 36 luni, valorile MGT la fete (2 doze, n = 86) au rămas non-inferioare valorilor MGT la femei (3 doze, n = 86) pentru toate cele 4 tipuri de HPV.

În același studiu, la fete cu vârsta cuprinsă între 9-13 ani, răspunsul imun după o schemă cu 2 doze a fost numeric inferior celui după o schemă cu 3 doze (n = 248 în luna 7; n = 82 în luna 36). Relevanța clinică a acestor constatări este necunoscută. Un subgrup al participantelor la studiu din grupul cu administrarea a 2 doze (n = 50) a fost monitorizat timp de 5 ani după vaccinare (luna 60 după doza 1). În rândul fetelor cărora li s-au administrat 2 doze de vaccin, 96%, 100%, 100% și 84% au rămas seropozitive anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 și respectiv anti-HPV 18 la testele cLIA.

Nu a fost stabilită durata de protecție a unei scheme cu 2 doze Silgard.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu este cazul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea unei doze unice și a dozelor repetate și tolerabilitatea locală nu au evidențiat niciun risc special la om.

Silgard induce răspunsuri specifice ale anticorpilor împotriva HPV tipurile 6, 11, 16 și 18 la șobolanii gestanți, după una sau mai multe inecții intramusculare. Anticorpii împotriva tuturor tipurilor de HPV au fost transferați fătului în timpul perioadei de gestație și posibil în timpul perioadei de lactație. Nu s-au înregistrat efecte legate de tratament asupra semnelor dezvoltării, comportamentului, capacității de reproducere sau asupra fertilității puilor.

Silgard administrat la șobolani de sex masculin la doze maxime administrate la om (120 mcg proteine totale) nu prezintă efecte asupra funcției de reproducere incluzând fertilitatea, numărul de spermatozoizi și motilitatea spermatozoizilor, și nu s-au observat modificări testiculare macroscopice sau histomorfologice determinate de vaccin și nici efecte asupra greutății testiculelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
L-histidină
Polisorbat 80
Borat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Silgard suspensie injectabilă:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Silgard trebuie administrat cât mai repede posibil după ce a fost scos din frigider.

Datele provenite din studiile de stabilitate demonstrează stabilitatea componentelor vaccinului timp de 72 ore în cazul păstrării la temperaturi între 8°C și 42°C. După acest interval, Silgard trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date au scopul de a oferi recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul variațiilor temporare de temperatură.

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută:

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela. A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Silgard trebuie administrat cât mai repede posibil după ce a fost scos din frigider.

Datele provenite din studiile de stabilitate demonstrează stabilitatea componentelor vaccinului timp de 72 ore în cazul păstrării la temperaturi între 8°C și 42°C. După acest interval, Silgard trebuie utilizat sau aruncat. Aceste date au scopul de a oferi recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății numai în cazul variațiilor temporare de temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Silgard suspensie injectabilă:

0,5 ml suspensie într-un flacon (sticlă) cu dop (cauciuc de clorobutil cu înveliș de teflon sau de FluoroTec) și capac din plastic de siguranță (cu bandă de aluminiu ondulată) în ambalaj cu 1, 10 sau 20 doze.

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută:

0,5 ml suspensie în seringă preumplută (sticlă) cu piston (cauciuc brombutilic cu înveliș din FluoroTec siliconat sau cauciuc clorobutil fără înveliș) și capac (brombutil) fără ac, sau cu unul sau două ace – ambalaj cu 1, 10 sau 20 doze.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Silgard suspensie injectabilă:

- Înainte de a fi agitat, Silgard poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- A se agita bine înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. A se arunca vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- Se extrage doza de 0,5 ml de vaccin din flaconul unidoză, utilizând un ac și o seringă sterile.
- A se injecta imediat utilizând calea intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută:

- Înainte de a fi agitat, Silgard poate avea aspect de lichid limpede cu un precipitat de culoare albă.
- A se agita bine seringă preumplută înainte de utilizare, pentru a forma o suspensie. După ce este agitată energic, suspensia are aspectul unui lichid alb, tulbure.
- Înainte de administrare, suspensia trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. A se arunca vaccinul dacă prezintă particule și/sau modificări de culoare.
- În ambalaj sunt furnizate două ace de mărimi diferite; se alege acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea intramusculară (i.m.).
- A se atașa acul rotindu-l în direcția acelor de ceasornic, până când acesta se fixează ferm pe seringă. A se administra întreaga doză conform protocolului standard.
- A se injecta imediat utilizând calea intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.
- Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat. Se va utiliza toată doza de vaccin recomandată.

Orice vaccin neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Silgard suspensie injectabilă:

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută:

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanțelor biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerintele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**
Silgard suspensie injectabilă - flacon unidoză, ambalaj cu 1, 10, 20 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silgard suspensie injectabilă.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:
HPV tip 6, proteina L1 20 µg
HPV tip 11, proteina L1 40 µg
HPV tip 16, proteina L1 40 µg
HPV tip 18, proteina L1 20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,225 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbat 80, borat de sodiu (ar. pentru preparate injectabile).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă.
flacon de 1 doză, 0,5 ml.
10 flacoane unidoză, 0,5 ml fiecare.
20 flacoane unidoză, 0,5 ml fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară (i.m.).
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PLATĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PLATĂ

EU/1/06/358/001 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/358/002 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/358/018 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
TEXT ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Silgard suspensie injectabilă.
administrare i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză, 0,5 ml.

6. ALTE INFORMAȚII

Merck Sharp & Dohme Ltd

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
TEXT CUTIE**

Silgard suspensie injectabilă - seringă preumplută fără ac – ambalaj cu 1, 10, 20 doze

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută.
Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:
HPV tip 6, proteina L1 20 µg
HPV tip 11, proteina L1 40 µg
HPV tip 16, proteina L1 40 µg
HPV tip 18, proteina L1 20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,225 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbat 80, borat de sodiu (ar. a. pentru preparate injectabile).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă în seringă preumplută.
1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută fără ac.
10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute fără ace.
20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute fără ace.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară (i.m.).
A se agita bine înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PLATĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PLATĂ

EU/1/06/358/003 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/358/004 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/358/019 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT CUTIE****Silgard suspensie injectabilă - seringă preumplută cu 1 ac – ambalaj cu 1, 10, 20 doze****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,50 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1 20 µg

HPV tip 11, proteina L1 40 µg

HPV tip 16, proteina L1 40 µg

HPV tip 18, proteina L1 20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,225 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă în seringă preumplută

1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu 1 ac

10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 1 ac fiecare.

20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 1 ac fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară (i.m.).

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/358/005 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/358/006 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/358/020 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT CUTIE****Silgard suspensie injectabilă - seringă preumplută cu 2 ace – ambalaj cu 1, 10, 20 doze****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută.

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit).

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 doză (0,5 ml) conține:

HPV tip 6, proteina L1 20 µg

HPV tip 11, proteina L1 40 µg

HPV tip 16, proteina L1 40 µg

HPV tip 18, proteina L1 20 µg

adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu cu rol de adjuvant (0,225 mg Al).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie injectabilă în seringă preumplută

1 doză de 0,5 ml în seringă preumplută cu 2 ace.

10 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 2 ace fiecare.

20 doze unice, de 0,5 ml, în seringi preumplute cu 2 ace fiecare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară (i.m.).

A se agita bine înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP LL//AAAA

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/358/007 – ambalaj cu 1 doză

EU/1/06/358/008 – ambalaj cu 10 doze

EU/1/06/358/021 – ambalaj cu 20 doze

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Text etichetă seringă preumplută:

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută.

administrare i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP LL//AAAA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 doză, 0,5 ml.

6. ALTE INFORMAȚII

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. PROSPECTUL
(FLACON)**

Prospectul: Informații pentru utilizator

Silgard suspensie injectabilă

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Silgard și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Silgard
3. Cum se administrează Silgard
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Silgard
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Silgard și pentru ce se utilizează

Silgard este un vaccin. Vaccinarea cu Silgard are scopul de a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18.

Aceste boli includ leziunile precanceroase ale organelor genitale feminine (cervixul, vulva și vaginul); leziunile precanceroase ale anusului și verucile genitale la bărbați și femei; cancerul cervical și anal. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70% dintre cazurile de cancer cervical, 75-80% dintre cazurile de cancer anal; 70% dintre leziunile precanceroase ale vulvei și vaginului determinate de HPV; 75% dintre leziunile precanceroase ale anusului determinate de HPV. HPV tipurile 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90% dintre cazurile de veruci genitale.

Silgard are scopul de a preveni apariția acestor boli. Vaccinul nu este utilizat pentru a trata bolile determinate de HPV. Silgard nu are niciun efect la persoanele care deja prezintă o infecție persistentă sau boală asociată oricărui tip de HPV din vaccin. Cu toate acestea, la persoanele care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Silgard poate proteja în continuare împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Silgard nu poate produce bolile împotriva cărora oferă protecție.

Silgard produce anticorpi specifici (de tip) și în studiile clinice s-a demonstrat că la femeile cu vârstă cuprinsă între 16-45 ani și la bărbații cu vârstă cuprinsă între 16-26 ani previne bolile determinate de HPV 6, 11, 16 și 18. Vaccinul produce de asemenea anticorpi specifici la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 9 și 15 ani.

Silgard trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Silgard

Să nu vi se administreze Silgard dacă:

- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic (hipersensibil) la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Silgard (enumerate la „alte componente” - vezi pct. 6)

- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați o reacție alergică după administrarea unei doze de Silgard
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală care se manifestă cu febră ridicată. Cu toate acestea, o febră mică sau o infecție moderată a tractului respirator superior (de exemplu, o răceală), nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Atenționări și precauții

Înainte de vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- aveți/are o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie
- aveți/are un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice, a unei infecții cu HIV sau medicamentelor care influențează sistemul imunitar.

Leșinul, uneori însoțit de cădere, poate să apară (mai ales la adolescenți) în urma oricărei injecții. Prin urmare, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Ca și în cazul oricărui alt vaccin, Silgard nu poate asigura protecție 100 % la toate persoanele vaccinate.

Silgard nu protejează împotriva fiecărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Silgard nu protejează împotriva altor boli, care nu sunt determinate de papilomavirusuri umane.

Vaccinul nu este un substitut pentru controlul medical periodic cervical de rutină. Trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/la testele Papanicolau, precum și la măsurile de prevenire și protecție.

Ce alte informații importante trebuie să cunoașteți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră despre Silgard

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel sunt în curs de desfășurare studii de urmărire pe termen lung.

Silgard împreună cu alte vaccinuri sau medicamente

Silgard poate fi administrat în asociere cu un vaccin hepatitic B sau cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomieltic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), în alt loc de injectare (altă parte a corpului, de exemplu celălalt brăț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Silgard să nu aibă un efect optim dacă:

- este folosit în asociere cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale sau de alt tip (de exemplu, pilula contraceptivă) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Silgard.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră luați sau copilul dumneavoastră ia sau a luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Silgard poate fi administrat femeilor care alăptează sau care intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii în ceea ce privește efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se administrează Silgard

Silgard se administrează prin injectare de către medicul dumneavoastră. Silgard este destinat adulților, adolescenților și copiilor începând cu vârsta de 9 ani.

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani inclusiv

Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 6 luni după prima injectare

Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 6 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Alternativ, Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Dacă aveți vârsta de 14 ani și peste

Silgard trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Silgard, să completeze schema de vaccinare tot cu Silgard.

Silgard trebuie să fie injectat prin tegument în mușchi (de preferat mușchiul brațului sau al coapsei).

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri și soluții.

Dacă uitați o doză de Silgard:

Dacă ați omis o injectare programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia. Atunci când Silgard se administrează ca o primă doză, completarea seriei de vaccinare trebuie să se facă tot cu Silgard și nu cu alt vaccin HPV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile și medicamentele, Silgard poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Silgard pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (la peste 1 pacient din 10 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: durere, inflamație și roșeață. S-a înregistrat și durere de cap.

Frecvente (la peste 1 pacient din 100 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: vânătăie, mâncărime, dureri la nivelul extremităților. De asemenea, au fost raportate febră sau greață.

Rare (la mai puțin de 1 din 1000 pacienți), cazuri de urticarie ușoară (urticarie).

Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10000 pacienți) s-au raportat dificultăți de respirație (bronhospasm).

La administrarea Silgard împreună cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomieltic [inactivat] în cursul aceleiași vizite medicale au existat mai multe cazuri de cefalee și inflamație la nivelul locului de injectare.

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață includ:

A fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice care pot include dificultate în respirație, respirație șuierătoare (bronhospasm), urticarie și erupții pe piele. Unele dintre aceste reacții au fost severe.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărirea ganglionilor (gât, axilă sau abdomen); slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, gambelor și părții superioare a corpului sau stare de confuzie (sindromul Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată); amețeli, vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite, frisoane, senzație generală de rău, sângerări sau vânătăi apărute mai ușor decât în mod normal și infecție a pielii la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Silgard

Nu lăsați acest vaccin la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și a cutiei (după EXP).

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Silgard

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare tip de papilomavirus uman (tipurile 6, 11, 16, 18)

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman = HPV

²proteina L1, sub forma unor particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (tulpina 1895)), prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu (0,225 miligrame Al).

Alte componente ale suspensiei vaccinului sunt:

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Silgard și conținutul ambalajului

1 doză Silgard suspensie injectabilă conține 0,5 ml.

Înainte de a-l agita, Silgard poate avea aspectul unui lichid limpede, cu precipitat alb. După ce este complet agitat, are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Silgard este disponibil în ambalaj cu 1, 10 sau 20 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddeston
Hertfordshire EN11 2BU
Marea Britanie

Fabricantul

Merck Sharp & Dohme BV
Waaarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Тηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: +385 1 6611 333
croata_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 10 73 00
msdnorge@msu.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Vaccinul trebuie utilizat așa cum este furnizat; nu este necesară reconstituirea sau diluarea. Trebuie utilizată toată doza de vaccin recomandată. Orice produs nefolosit sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Agitați bine înainte de utilizare. Este necesară agitația completă a flaconului imediat înainte de administrare pentru a menține suspensia vaccinului.

Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau modificări de culoare.

**B. PROSPECTUL
(SERINGĂ PREUMPLUTĂ)**

Prospectul: Informații pentru utilizator

Silgard suspensie injectabilă în seringă preumplută

Vaccin papilomavirus uman [Tipurile 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbit)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de vaccinarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau farmacistului.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului sau farmacistului. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Silgard și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Silgard
3. Cum se administrează Silgard
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Silgard
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Silgard și pentru ce se utilizează

Silgard este un vaccin. Vaccinarea cu Silgard are scopul de a proteja împotriva bolilor determinate de papilomavirusul uman (HPV), tipurile 6, 11, 16 și 18.

Aceste boli includ leziunile precanceroase ale organelor genitale feminine (cervixul, vulva și vaginul); leziunile precanceroase ale anusului și verucile genitale la bărbați și femei; cancerul cervical și anal. HPV tipurile 16 și 18 sunt responsabile de aproximativ 70% dintre cazurile de cancer cervical, 75-80% dintre cazurile de cancer anal; 70% dintre leziunile precanceroase ale vulvei și vaginului determinate de HPV; 75% dintre leziunile precanceroase ale anusului determinate de HPV. HPV tipurile 6 și 11 sunt responsabile de aproximativ 90% dintre cazurile de veruci genitale.

Silgard are scopul de a preveni apariția acestor boli. Vaccinul nu este utilizat pentru a trata bolile determinate de HPV. Silgard nu are niciun efect la persoanele care deja prezintă o infecție persistentă sau boală asociată oricărui tip de HPV din vaccin. Cu toate acestea, la persoanele care sunt deja infectate cu unul sau mai multe tipuri de HPV din vaccin, Silgard poate proteja în continuare împotriva bolilor asociate cu celelalte tipuri de HPV din vaccin.

Silgard nu poate produce bolile împotriva cărora oferă protecție.

Silgard produce anticorpi specifici (de tip) și în studiile clinice s-a demonstrat că la femeile cu vârsta cuprinsă între 16-45 ani și la bărbații cu vârsta cuprinsă între 16-26 ani previne bolile determinate de HPV 6, 11, 16 și 18. Vaccinul produce de asemenea anticorpi specifici la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 9 și 15 ani.

Silgard trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Silgard

Să nu vi se administreze Silgard dacă:

- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergic (hipersensibil) la oricare dintre substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale Silgard (enumerate la „alte componente” - vezi pct. 6)

- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați o reacție alergică după administrarea unei doze de Silgard
- dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală care se manifestă cu febră ridicată. Cu toate acestea, o febră mică sau o infecție moderată a tractului respirator superior (de exemplu, o răceală), nu reprezintă un motiv pentru a amâna vaccinarea.

Atenționări și precauții

Înainte de vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră

- aveți/are o tulburare hemoragică (o boală care produce o sângerare mai mare decât ar fi normal), de exemplu hemofilie
- aveți/are un sistem imunitar slăbit, de exemplu din cauza unei malformații genetice, a unei infecții cu HIV sau medicamentelor care influențează sistemul imunitar.

Leșinul, uneori însoțit de cădere, poate să apară (mai ales la adolescenți) în urma oricărei injecții. Prin urmare, spuneți medicului sau asistentei medicale dacă ați leșinat la administrarea anterioară a unei injecții.

Ca și în cazul oricărui alt vaccin, Silgard nu poate asigura protecție 100 % la toate persoanele vaccinate.

Silgard nu protejează împotriva fiecărui tip de papilomavirus uman. De aceea, trebuie continuate măsurile adecvate de precauție împotriva bolilor cu transmitere sexuală.

Silgard nu protejează împotriva altor boli, care nu sunt determinate de papilomavirusuri umane.

Vaccinul nu este un substitut pentru controlul medical periodic cervical de rutină. Trebuie să respectați în continuare sfatul medicului dumneavoastră cu privire la testele de frotiu cervical/la testele Papanicolau, precum și la măsurile de prevenire și protecție.

Ce alte informații importante trebuie să cunoașteți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră despre Silgard

Durata perioadei de protecție nu se cunoaște în prezent. Pentru a stabili dacă este nevoie de o doză de rapel sunt în curs de desfășurare studii de urmărire pe termen lung.

Silgard împreună cu alte vaccinuri sau medicamente

Silgard poate fi administrat în asociere cu un vaccin hepatitic B sau cu o doză rapel de vaccin combinat difteric (d) și tetanic (T) cu pertussis [componentă acelulară] (pa) și/sau poliomielitic [inactivat] (VPI) (vaccinuri dTpa, dT-VPI, dTpa-VPI), în alt loc de injectare (altă parte a corpului, de exemplu celălalt brăț sau picior), în cursul aceleiași vizite medicale.

Este posibil ca Silgard să nu aibă un efect optim dacă:

- este folosit în asociere cu medicamente care deprimă sistemul imunitar.

În studii clinice, contraceptivele orale sau de alt tip (de exemplu, pilula contraceptivă) nu au redus nivelul de protecție asigurat de Silgard.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră luați sau copilul dumneavoastră ia sau a luat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Silgard poate fi administrat femeilor care alăptează sau care intenționează să alăpteze.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii în ceea ce privește efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se administrează Silgard

Silgard se administrează prin injectare de către medicul dumneavoastră. Silgard este destinat adulților, adolescenților și copiilor începând cu vârsta de 9 ani.

Dacă aveți vârsta cuprinsă între 9 și 13 ani inclusiv

Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 2 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 6 luni după prima injectare

Dacă a doua doză de vaccin se administrează mai devreme de 6 luni după prima doză, trebuie administrată întotdeauna o a treia doză.

Alternativ, Silgard poate fi administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Dacă aveți vârsta de 14 ani și peste

Silgard trebuie administrat conform unei scheme cu 3 doze:

- Prima injectare: la o dată aleasă
- A doua injectare: la 2 luni după prima injectare
- A treia injectare: la 6 luni după prima injectare

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză, iar cea de-a treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză. Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an. Vă rugăm adresați-vă medicului dumneavoastră pentru mai multe informații.

Se recomandă ca persoanele cărora li se administrează o primă doză de Silgard, să completeze schema de vaccinare tot cu Silgard.

Silgard trebuie să fie injectat prin tegument în mușchi (de preferat mușchiul brațului sau al coapsei).

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu alte vaccinuri și soluții.

Dacă uitați o doză de Silgard:

Dacă ați omis o injectare programată, medicul dumneavoastră va decide când se poate administra doza omisă.

Este important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră sau ale asistentei medicale privind vizitele medicale pentru administrarea dozelor ulterioare. În cazul în care uitați sau nu puteți să reveniți la medicul dumneavoastră la data programată, cereți sfatul acestuia. Atunci când Silgard se administrează ca o primă doză, completarea seriei de vaccinare trebuie să se facă tot cu Silgard și nu cu alt vaccin HPV.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate vaccinurile și medicamentele, Silgard poate cauza reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După utilizarea Silgard pot fi observate următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (la peste 1 pacient din 10 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: durere, inflamație și roșeață. S-a înregistrat și durere de cap.

Frecvente (la peste 1 pacient din 100 pacienți), reacțiile adverse la locul injectării includ: vânătăie, mâncărime, dureri la nivelul extremităților. De asemenea, au fost raportate febră sau greață.

Rare (la mai puțin de 1 din 1000 pacienți), cazuri de urticarie ușoară (urticarie).

Foarte rare (la mai puțin de 1 din 10000 pacienți) s-au raportat dificultăți de respirație (bronhospasm).

La administrarea Silgard împreună cu o doză rapel de vaccin combinat difteric, tetanic, pertussis [componentă acelulară] și poliomieltic [inactivat] în cursul aceleiași vizite medicale au existat mai multe cazuri de cefalee și inflamație la nivelul locului de injectare.

Reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață includ:

A fost raportat leșinul, însoțit uneori de tremurături sau rigiditate. Chiar dacă episoadele de leșin sunt mai puțin frecvente, pacienții trebuie supravegheați timp de 15 minute după administrarea vaccinului HPV.

Au fost raportate reacții alergice care pot include dificultate în respirație, respirație șuierătoare (bronhospasm), urticarie și erupții pe piele. Unele dintre aceste reacții au fost severe.

Similar altor vaccinuri, reacțiile adverse care au fost raportate în timpul utilizării includ: mărirea ganglionilor (gât, axilă sau abdomen); slăbiciune musculară, senzații neobișnuite, furnicături la nivelul brațelor, gambelor și părții superioare a corpului sau stare de confuzie (sindromul Guillain-Barré, encefalomielită acută diseminată); amețeli, vărsături, dureri articulare, dureri musculare, oboseală sau senzație de slăbiciune neobișnuite, frisoane, senzație generală de rău, sângerări sau vânătăi apărute mai ușor decât în mod normal și infecție a pielii la nivelul locului de injectare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Silgard

Nu lăsați acest vaccin la vedere și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest vaccin după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii și a cutiei (după EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Silgard

Substanțele active sunt: proteine înalt purificate non-infecțioase pentru fiecare tip de papilomavirus uman (tipurile 6, 11, 16, 18)

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ:

Papilomavirus uman ¹ tip 6, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 11, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 16, proteina L1 ^{2,3}	40 micrograme
Papilomavirus uman ¹ tip 18, proteina L1 ^{2,3}	20 micrograme.

¹Papilomavirus uman = HPV

²proteina L1, sub forma unor particule asemănătoare virusului, produsă pe celule de drojdie (Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (tulpina 1895)), prin tehnologie ADN recombinant.

³adsorbit pe sulfat hidrofosfat amorf de aluminiu (0,225 miligrame Al).

Alte componente ale suspensiei vaccinului sunt:

Clorură de sodiu, L-histidină, polisorbit 80, borat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Silgard și conținutul ambalajului

1 doză Silgard suspensie injectabilă conține 0,5 ml.

Înainte de a-l agita, Silgard poate avea aspectul unui lichid limpede, cu precipitat alb. După ce este complet agitat, are aspectul unui lichid alb, tulbure.

Silgard este disponibil în ambalaj cu 1, 10 sau 20 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddeston
Hertfordshire EN11 8BU
Marea Britanie

Fabricantul

Merck Sharp & Dohme BV
Waaarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: +385 1 6611 333
croata_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 10 73 00
msdnorge@msu.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

- Silgard este disponibil în seringă preumplută pregătită pentru administrare prin injectare intramusculară (i.m.), de preferat în regiunea deltoidiană a brațului.
- Dacă în ambalaj sunt furnizate 2 ace de mărimi diferite, alegeți acul adecvat dimensiunii și greutateii pacientului, pentru a asigura administrarea i.m.
- Înainte de administrare, medicamentele administrate parenteral trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare. Aruncați vaccinul dacă prezintă particule sau modificări de culoare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Agițați bine înainte de utilizare. Atașați acul rotindu-l în direcția acelor de ceasornic până când acesta se fixează ferm pe seringă. A se administra întreaga doză conform protocolului standard.