

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Silgard suspenzija za injiciranje

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 6	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 16	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 18	20 mikrogramov

¹humani papilomavirus = HPV

²L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

³adsorbiran na amorfnemu aluminijevu hidroksifosfat sulfat kot adjuvans (0,225 miligramov Al)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Silgard suspenzija za injiciranje

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Preden ga pretresemo, je cepivo Silgard bistra tekočina z belo usedlino. Ko ga dobro pretresemo, je bela, motna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Silgard je cepivo za uporabo od 9. leta starosti dalje za preprečevanje:

- predrakavih genitalnih lezij (cervikalnih, vulvarnih in vaginalnih), predrakavih analnih lezij, raka materničnega vratu in raka anusa, ki so vzročno povezani z določenimi onkogenimi tipi humanih papilomavirusov (HPV)
- bradavice na spolovilih (koničasti kondilomi), ki so vzročno povezane s specifičnimi tipi HPV.

Za potrebne podatke, ki podpirajo to indikacijo, glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo Silgard je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Posamezniki od 9. do vključno 13. leta starosti

Cepivo Silgard se lahko aplicira v skladu z 2-odmerno shemo cepljenja (0,5 ml v 0. in 6. mesecu) (glejte poglavje 5.1).

Oseba, ki je prejela drugi odmerek prej kot v šestih mesecih po prejemu prvega odmerka, mora vedno prejeti tudi tretji odmerek.

Druga možnost je uporaba cepiva Silgard v skladu s 3-odmerno shemo cepljenja (0,5 ml v 0., 2. in 6. mesecu). Oseba mora drugi odmerek cepiva prejeti vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka, tretji odmerek cepiva pa vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Oseba mora vse tri odmerke cepiva prejeti v obdobju 1 leta.

Posamezniki, stari 14 let ali več

Cepivo Silgard je treba aplicirati v skladu s 3-odmerno shemo cepljenja (0,5 ml v 0., 2. in 6. mesecu).

Oseba mora drugi odmerek cepiva prejeti vsaj 1 mesec po prejemu prvega odmerka, tretji odmerek cepiva pa vsaj 3 mesece po prejemu drugega odmerka. Oseba mora vse tri odmerke cepiva prejeti v obdobju 1 leta.

Cepivo Silgard je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost cepiva Silgard pri otrocih, mlajših od 9 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Silgard, cepljenje dokončajo s cepivom Silgard (glejte poglavje 4.4).

Potreba po obnovitvenem odmerku ni bila dokazana.

Način uporabe

Cepivo je treba aplicirati intramuskularno. Najbolje je, da se ga aplicira v deltoidni predel nadlakti ali v zgornji anterolateralni predel stegna.

Cepiva Silgard se ne sme injicirati intravaskularno. Subkutano in intradermalno dajanje cepiva niso raziskovali, zato takšno dajanje ni priporočljivo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Osebe, pri katerih se po prejemu odmerka cepiva Silgard pojavijo simptomi preobčutljivosti, nadaljnjih odmerkov cepiva Silgard ne smejo prejeti.

Cepljenje s cepivom Silgard je treba odložiti pri osebah, ki imajo hujšo akutno bolezen z zvišano telesno temperaturo. Vendar pa blažja okužba, kot sta blaga okužba zgornjih dihal ali rahlo zvišana telesna temperatura, ni kontraindikacija za cepljenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri odločitvi za cepljenje posamezne osebe je treba upoštevati tveganje za predhodno izpostavitve HPV in potencialno korist cepljenja.

Tako kot pri vseh cepivih, ki se jih injicira, je treba vedno zagotoviti ustrezno obliko zdravljenja, ki bo v redkih primerih anafilaktične reakcije po cepljenju nemudoma na voljo.

Predvsem pri mladostnikih se lahko po katerem koli cepljenju ali celo pred njim, kot psihogeni odziv na injiciranje z iglo, pojavi sinkopa (omedlevica), včasih povezana s padcem. Spremlja jo lahko več nevroloških znakov, kot so prehodne motnje vida, parestezija in tonično-klonični gibi udov med

okrevanjem. Zato je treba cepljene osebe po cepljenju opazovati približno 15 minut. Pomembno je, da so na voljo ukrepi za preprečitev poškodbe zaradi omedlevice.

Tako kot druga cepiva tudi cepivo Silgard morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Cepivo Silgard ščiti le pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16 in 18 HPV, ter v določeni meri pred boleznimi, ki jih povzročajo določeni sorodni tipi HPV (glejte poglavje 5.1). Zato je treba previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa spolno prenosljivih bolezni izvajati še naprej.

Cepivo Silgard je samo za profilaktično uporabo in nima učinka na aktivne okužbe s HPV ali na dokazano klinično bolezen. Ni bilo dokazano, da bi cepivo Silgard imelo terapevtski učinek. Cepivo torej ni indicirano za zdravljenje raka na materničnem vratu, cervikalnih, vulvarnih in vaginalnih displastičnih sprememb visoke stopnje ali bradavic na spolovilih. Cepivo prav tako ni namenjeno za preprečevanje napredovanja drugih sprememb, dokazano povezanih s HPV.

Pri osebah, ki so v času cepljenja okužene z določenim tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo, cepivo Silgard ne prepreči sprememb, ki nastanejo zaradi tega tipa HPV (glejte poglavje 5.1).

Pri uporabi cepiva Silgard pri odraslih ženskah je treba upoštevati variabilnost v razširjenosti tipa HPV na različnih geografskih področjih.

Cepljenje ni zamenjava za presejalne teste raka materničnega vratu. Ker učinkovitost nobenega cepiva ni 100-odstotna in ker cepivo Silgard ne ščiti pred vsemi tipi HPV oziroma pred že obstoječimi okužbami, rutinska presejanja raka materničnega vratu ostajajo ključnega pomena in jih je treba izvajati v skladu z lokalnimi priporočili.

Varnost in imunogenost cepiva sta bili ovrednoteni pri posameznikih, starih od 7 do 12 let, za katere je bilo znano, da so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) (glejte poglavje 5.1). Pri osebah z imunsko pomanjkljivostjo zaradi agresivnega imunosupresivnega zdravljenja, genetske okvare ali drugih vzrokov odziv na cepljenje morda ne bo dosežen.

Pri osebah s trombocitopenijo ali katero koli motnjo strjevanja krvi je potrebna previdnost, saj se po dajanju cepiva v mišico lahko pojavi krvavitev.

Trenutno potekajo študije dolgotrajnega spremljanja, ki bodo pokazale trajanje zaščite (glejte poglavje 5.1).

Podatkov o varnosti, imunogenosti ali učinkovitosti, ki bi med obdobjem cepljenja s cepivom Silgard podpirali zamenjavo z drugimi cepivi proti HPV, ki ne vključujejo enakih tipov HPV, ni na voljo. Zato je pomembno, da se pri celotni shemi odmerjanja uporablja enako cepivo.

4.5 Medeljno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posamezniki, ki so do 6 mesecev pred cepljenjem s prvim odmerkom cepiva prejeli imunoglobuline ali zbirala iz krvi, so bili izključeni iz vseh kliničnih preskušanj.

Uporaba z drugimi cepivi

Dajanje cepiva Silgard sočasno (vendar na različna mesta, če gre za cepiva, ki se injicirajo) in rekombinantnega cepiva proti hepatitisu B ni vplivalo na imunski odziv na tipe HPV. Odstotek serozaščite (delež oseb, pri katerih je bila dosežena raven serozaščite anti-HBs ≥ 10 m.i.e./ml) je ostal nespremenjen (96,5 % pri sočasnem cepljenju in 97,5 % pri cepljenju samo s cepivom proti hepatitisu B). Geometrijski srednji titri protiteles anti-HB so bili pri sočasni uporabi nižji, vendar pa klinični pomen te ugotovitve ni znan.

S cepivom Silgard se lahko cepi sočasno s kombiniranim obnovitvenim cepivom proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti

[inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV) in pri tem ne pride do nobenih pomembnih navkrižij med odzivi protiteles na katero koli komponento katerega koli cepiva. V skupini, ki je bila sočasno cepljena z obema cepivoma, pa so opazili, da so se geometrijski srednji titri anti-HPV protiteles nagibali k nižjim vrednostim. Klinični pomen tega opažanja ni znan. Opažanje temelji na rezultatih iz kliničnega preskušanja, v katerem so sočasno cepili s kombiniranim cepivom dTap-IPV in prvim odmerkom cepiva Silgard (glejte poglavje 4.8).

Sočasnega cepljenja s cepivom Silgard in z drugimi cepivi (razen z zgoraj naštetimi) niso raziskali.

Uporaba s hormonskimi kontraceptivi

V kliničnih študijah je 57,5 % žensk, starih 16 do 26 let, in 31,2 % žensk, starih 24 do 45 let, ki so prejele cepivo Silgard, v obdobju cepljenja uporabljalo hormonske kontraceptive. Kaže, da uporaba hormonskih kontraceptivov ni vplivala na imunski odziv na cepivo Silgard.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Posebne študije o uporabi cepiva pri nosečnicah niso bile izvedene. Med programom kliničnega razvoja so pri 3.819 ženskah (cepivo = 1.894, placebo = 1.925) poročali o vseh nosečnostih. Razlike v vrsti nenormalnosti ali deležu nosečnosti z neželenim izidom pri osebah, cepljenih s cepivom Silgard, in pri osebah, ki so dobile placebo, niso bile značilne. Ti podatki o nosečnicah (več kot 1.000 izpostavljenih izidov) ne kažejo malformacijskih učinkov ali toksičnih učinkov na plod/novorojenčka.

Podatki o uporabi cepiva Silgard med nosečnostjo niso pokazali nobenega signala glede varnosti. Vendar pa ti podatki ne zadostujejo za priporočilo uporabe cepiva Silgard med nosečnostjo. Cepljenje je treba odložiti do konca nosečnosti.

Dojenje

Med potekom cepljenja v kliničnih preskušanjih, v katerih so doječe matere prejele cepivo Silgard ali placebo, je bil odstotek neželenih učinkov pri materi in dojenem otroku v skupini, ki je prejela cepivo, primerljiv z odstotkom v skupini, ki je prejela placebo. Pri doječih materah in ženskah, ki med cepljenjem niso dojile, je bila imunogenost cepiva primerljiva.

Doječe matere se zato lahko cepijo s cepivom Silgard.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri podganah niso ugotovili učinkov na plodnost samcev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

A. Povzetek varnostnega profila cepiva

V 7 kliničnih preskušanjih (6 nadzorovanih s placebom) so osebe cepivo Silgard ali placebo prejele na dan vključitve in nato približno čez 2 in 6 mesecev. Zaradi neželenih učinkov je bilo iz preskušanj izključenih le nekaj oseb (0,2 %). Varnost so vrednotili bodisi pri celotni populaciji, vključeni v študijo (6 študij), bodisi pri vnaprej določeni podskupini (1 študija) v študijo vključene populacije, na osnovi 14-dnevnega nadzora po vsakem injiciranju cepiva Silgard ali placeba s pomočjo kartončkov

za poročanje (*vaccination report card (VRC)-aided surveillance*). S pomočjo kartončkov za poročanje je bilo nadziranih 10.088 oseb, ki so prejele cepivo Silgard (6.995 žensk, ki so bile ob vključitvi stare 9 do 45 let in 3.093 moških, ki so bili ob vključitvi stari 9 do 26 let), ter 7.995 oseb (5.692 žensk in 2.303 moških), ki so prejele placebo.

Najpogostejše opaženi neželeni učinki so bili neželeni učinki na mestu injiciranja (77,1 % cepljenih v 5 dneh po katerem koli obisku za cepljenje) in glavobol (16,6 % cepljenih). Ti neželeni učinki so bili po navadi blagi ali zmerni.

B. Pregled neželenih učinkov v preglednici

Klinična preskušanja

V preglednici I so navedeni s cepivom povezani neželeni učinki, opaženi pri osebah, ki so prejele cepivo Silgard, katerih pogostnost je bila vsaj 1,0 % in tudi večja od pogostnosti pri osebah, ki so prejele placebo. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$)]

Izkušnje v obdobju trženja

Preglednica 1 vključuje tudi dodatne neželene učinke, o katerih so spontano poročali v obdobju trženja cepiva Silgard po vsem svetu. Ker gre za učinke, poročane prostovoljno iz populacije, katere velikost je negotova, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo cepivu. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot "neznana".

Preglednica 1: Neželeni učinki po uporabi cepiva Silgard med kliničnimi preskušnji in spremljanjem v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Neznana	celulitis na mestu injiciranja*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Neznana	idiopatska trombocitopenična purpura*, limfadenopatija*
Bolezni imunskega sistema	Neznana	preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami*
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Neznana	akutni diseminirani encefalomyelitis*, omotica ¹ *, Guillain-Barréjev sindrom*, sinkopa, ki jo včasih spremljajo tonično-klonični gibi*
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea
	Neznana	bruhanje*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	bolečine v okončini
	Neznana	artralgijs*, mialgijs*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	na mestu injiciranja: eritem, bolečina, oteklost
	Pogosti	pireksija na mestu injiciranja: hematoma, srbenje
	Neznana	astenija*, mrzlica*, utrujenost*, splošno slabo počutje*

* Neželeni učinki v obdobju trženja zdravila (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

¹ Med kliničnimi preskušnji so kot pogost neželeni učinek pri ženskah opažali omotico. Pri moških omotice med prejemniki cepiva niso opažali pogostejše kot med prejemniki placeba.

Med kliničnimi preskušnji so se pojavili tudi neželeni učinki, katerih pogostnost je bila manjša od 1 %, in so bili po presoji raziskovalcev povezani s cepivom ali s placebom:

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Zelo redki: bronhospazem

Bolezni kože in podkožja:

Redki: urtikarija

V skupini, ki je prejela cepivo Silgard so poročali o devetih primerih (0,06 %) urtikarije, v skupini, ki je prejela placebo, ki je vseboval adjuvans, pa o 20-ih primerih (0,15 %).

V kliničnih študijah so posamezniki iz populacije, v kateri so podrobneje spremljali varnost cepiva, v času spremljanja poročali o kateri koli spremembi zdravstvenega stanja. Med 15.706 osebami, ki so prejele Silgard, in 13.617 osebami, ki so prejele placebo, je bilo 39 poročil o primeru nespecifičnega artritisa/artropatije: 24 v skupini, ki je prejela Silgard, in 15 v skupini, ki je prejela placebo.

V kliničnem preskušanju pri 843 zdravih mladostnikih in mladostnicah, starih 11-17 let, se je pri sočasnem cepljenju s prvim odmerkom cepiva Silgard in kombiniranim obnovitvenim odmerkom cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otuški ohromelosti [inaktivirano cepivo] pokazalo, da so pri sočasnem cepljenju poročali o več primerih otekanja na mestu cepljenja in glavobola. Razlike so bile < 10 %, v večini primerov pa so poročali, da je bil neželeni učinek blag do zmeren.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o dajanju odmerkov cepiva Silgard, ki so bili večji od priporočenih.

Profil neželenih dogodkov, o katerih so poročali pri prevelikem odmerjanju, je bil na splošno primerljiv s profilom pri priporočenem enkratnem odmerku cepiva Silgard.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Virusna cepiva, oznaka ATC: J07BM01

Mehanizem delovanja

Silgard je rekombinantno štirivalentno cepivo z adjuvansom, pripravljeno iz visoko prečiščenih virusu podobnih delcev (VLPs - *virus-like particles*) velike (L1) plaščne beljakovine tipov 6, 11, 16 in 18 HPV. Virusu podobni delci ne vsebujejo virusne DNA in ne morejo okužiti celic, se razmnoževati ali povzročiti bolezni. S HPV se okuži le človek, vendar pa študije z analognimi papilomavirusi na živalih kažejo, da je učinkovitost L1 VLP cepiv posledica spodbujanja humoralnega imunskega odziva.

HPV 16 in HPV 18 sta po ocenah odgovorna za približno 70 % primerov raka materničnega vratu in 75-80 % primerov raka anusa, 80 % primerov adenokarcinoma in situ (AIS), 45-70 % primerov cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje (CIN 2/3), 25 % primerov cervikalne intraepitelijske neoplazije nizke stopnje (CIN 1), približno 70 % primerov s HPV povezane intraepitelijske neoplazije visoke stopnje na vulvi (VIN 2/3) in nožnici (VaIN 2/3) ter 80 % primerov s HPV povezane intraepitelijske neoplazije visoke stopnje na anusu (AIN 2/3). HPV 6 in 11 sta odgovorna za približno 90 % primerov bradavic na spolovilih in 10 % cervikalne intraepitelijske

neoplazije nizke stopnje (CIN 1). CIN 3 in AIS sta potrjeno neposredni predstopnji invazivne oblike raka materničnega vratu.

Izraz "predrakave genitalne lezije" v poglavju 4.1 predstavlja cervikalno intraepitelijsko neoplazijo visoke stopnje (CIN 2/3), intraepitelijsko neoplazijo visoke stopnje na vulvi (VIN 2/3) in intraepitelijsko neoplazijo visoke stopnje na nožnici (VaIN 2/3).

Izraz "predrakave analne lezije" v poglavju 4.1 predstavlja intraepitelijsko neoplazijo visoke stopnje na anusu (AIN 2/3).

Indikacija temelji na dokazu učinkovitosti cepiva Silgard pri ženskah, starih 16 do 45 let, in moških, starih 16 do 26 let, ter dokazu imunogenosti cepiva Silgard pri 9 do 15 let starih otrocih in mladostnikih.

Klinične študije

Učinkovitost pri ženskah, starih 16 do 26 let

Učinkovitost cepiva Silgard pri ženskah, starih 16 do 26 let, je bila ovrednotena v 4-in s placebom nadzorovanih, dvojno slepih, randomiziranih kliničnih študijah II. in III. faze, v katere je bilo vključenih skupno 20.541 žensk, ki so bile v študije vključene in cepljene brez predhodnega pregleda za prisotnost okužbe s HPV.

Primarni opazovani dogodki so zajemali s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezane spremembe na vulvi in nožnici (bradavice na spolovilih, VIN, VaIN) ter CIN katere koli stopnje in raka na materničnem vratu (Protokol 013, FUTURE I), s HPV 16 in HPV 18 povezane CIN 2/3, AIS in raka na materničnem vratu (Protokol 015, FUTURE II), s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezano persistentno okužbo in bolezen (Protokol 007) in s HPV 16 povezano persistentno okužbo (Protokol 005). Primarne analize učinkovitosti, ki so se nanašajo na tipe HPV v cepivu (tip HPV 6, 11, 16 in 18), so bile izvedene v PPE (per-protocol efficacy) populaciji (tj. vsa 3 cepljenja v 1 letu po vključitvi, brez večjih odklonov od protokola študije in neizpostavljenost zadevnemu tipu (zadevnim tipom) HPV pred 1. odmerkom in tekom 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec).

Na voljo so rezultati o učinkovitosti iz združene analize študijskih protokolov. Učinkovitost proti CIN 2/3 ali AIS zaradi HPV 16/18 temelji na podatkih iz protokolov 005 (le s HPV 16 povezani opazovani dogodki) in 007, 013 ter 015. Učinkovitost proti vsem drugim opazovanim dogodkom temelji na protokolih 007, 013 in 015. Mediani čas spremljanja v teh študijah je bil 4,0 leta za Protokol 005, ter 3,0 leta za Protokol 007, Protokol 013 in Protokol 015. Mediani čas spremljanja za kombinacijo protokolov (005, 007, 013 in 015) je bil 3,6 leta. Rezultati posameznih študij podpirajo rezultate združene analize. Cepivo Silgard je bilo učinkovito proti boleznim zaradi HPV, ki jih povzroča kateri koli od tipov HPV, ki jih vsebuje cepivo. Na koncu študije je bil čas spremljanja oseb, vključenih v dve študiji III. faze (Protokol 013 in Protokol 015), do 4 leta (mediana 3,7 let).

V kliničnih preskušanjih sta bila cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 2/3 (displazija zmešana do visoke stopnje) in adenokarcinom *in situ* (AIS) uporabljena kot nadomestna klinična označevalca raka materničnega vratu.

V dolgotrajnem podaljšanju študije po protokolu 015 so spremljali 2.084 žensk, ob cepljenju s cepivom Silgard v izhodiščni študiji starih od 16 do 23 let. V PPE populaciji v obdobju do približno 12 let niso odkrili primerov bolezni zaradi HPV (s HPV tipi 6/11/16/18 povezana CIN visoke stopnje). V tej študiji je bilo trajanje zaščite statistično ocenjeno na približno 10 let.

Učinkovitost pri ženskah, ki še niso bile v stiku z relavantnim tipom (relavantnimi tipi) HPV, ki jih vsebuje cepivo

Učinkovitost so začeli meriti ob obisku v 7. mesecu. 73 % vseh žensk ob vključitvi še ni bilo izpostavljeno nobenemu od 4 tipov HPV (PCR negativne in seronegativne).

V preglednici 2 so predstavljeni rezultati učinkovitosti za relevantne opazovane dogodke v per-protokol populaciji. Analize so bile opravljene dve leti po vključitvi in na koncu študije (mediani čas spremljanja = 3,6 leta).

Z dodatno analizo je bila ovrednotena še učinkovitost cepiva Silgard proti CIN 3 in AIS zaradi HPV 16/18.

Preglednica 2: Analiza učinkovitosti cepiva Silgard proti spremembam na materničnem vratu visoke stopnje v PPE populaciji

	Silgard	Placebo	% učinkovitosti po 2 letih (95- odstotni IZ)	Silgard	Placebo	% učinkovitosti** na koncu študije (95-odstotni IZ)
	Število primerov Število oseb*	Število primerov Število oseb*		Število primerov Število oseb*	Število primerov Število oseb*	
CIN 2/3 ali AIS, povezana s HPV 16/18	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5; 99,8)
CIN 3, povezana s HPV 16/18	0 8.487	29 8.460	100 (86,5; 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,9 (88,4; 99,6)
AIS, povezana s HPV 16/18	0 8.487	6 8.460	100 (14,8; 100,0)	0 8.493	7 8.464	100 (30,6; 100,0)

*Število oseb z vsaj enim kontrolnim obiskom po 7. mesecu.

**Na osnovi viroloških dokazov je bil prvi primer CIN 3 pri osebi s kronično okužbo s HPV 52 verjetno vzročno povezan s HPV 52. HPV 16 je bil odkrit le v enem od 11 vzorcev (po 32,5 mesecih) in ga niso odkrili pri eksciziji tkiva s postopkom LEEP ("Loop Electro-Excision Procedure"). Pri drugem opaženem primeru CIN 3 pri bolnici z okužbo s HPV 51 na 1. dan (v 2 od 9 vzorcev) je bil v 51. mesecu z biopsijo odkrit HPV 16 (v 1 od 9 vzorcev), v 52. mesecu pa je bil v 3 od 9 vzorcev pri eksciziji tkiva s postopkom LEEP odkrit HPV 56.

***Bolnice so spremljali do 4 leta (mediana 3,6 let)

Opomba: Ocenjene vrednosti in intervali zaupanja so prilagojeni glede na čas spremljanja osebe.

Ob koncu študije in v kombinaciji protokolov je bila

- učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanim CIN 1 95,9 % (95-odstotni IZ: 91,4; 98,4);
- učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanim CIN (1, 2, 3) ali AIS 96,0 % (95-odstotni IZ: 92,2; 98,2);
- učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanim VIN 2/3 oz. VaIN 2/3 100 % (95-odstotni IZ: 67,2; 100) oz. 100 % (95-odstotni IZ: 55,4; 100);
- učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi bradavicami 99,0 % (95-odstotni IZ: 96,2; 99,9).

V protokolu 012 je bila učinkovitost cepiva Silgard na podlagi 6 mesečne definicije persistentne okužbe [pozitiven vzorec na dveh ali več zaporednih obiskih v vsaj 6 mesečnem razmiku (± 1 mesec)] po 4 letnem spremljanju (povprečno 3,6 let) za HPV 16 98,7 % (95-odstotni IZ: 95,1, 99,8), za HPV 18 pa 100,0 % (95-odstotni IZ: 93,2, 100,0). Na podlagi 12 mesečne definicije persistentne okužbe je bila učinkovitost proti HPV 16 100,0 % (95-odstotni IZ: 93,9, 100,0) ter proti HPV 18 100 % (95-odstotni IZ: 79,9, 100,0).

Učinkovitost pri ženskah s potrjeno okužbo s HPV 6, 11, 16 ali 18 ali z boleznijo na 1. dan

Dokazov o zaščiti pred boleznijo, povzročeno s tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, na katere so bile ženske PCR pozitivne 1. dan, ni bilo. Ženske, ki so pred cepljenjem že bile okužene z enim ali več tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, so bile zaščitene pred klinično boleznijo zaradi preostalih tipov HPV, ki jih vsebuje cepivo.

Učinkovitost pri ženskah s predhodno okužbo ali boleznijo zaradi HPV 6, 11, 16 ali 18 ali brez

Modificirana ITT (*intention-to-treat*) populacija je vključevala ženske ne glede na HPV status 1. dan, ki so prejele vsaj en odmerek cepiva, štetje primerov pa se je začelo 1 mesec po cepljenju s 1. odmerkom. Glede na prevalenco okužb s HPV in bolezni ob vključitvi ta populacija približno ustreza splošni populaciji žensk. Ti rezultati so povzeti v preglednici 3.

Preglednica 3: Učinkovitost cepiva Silgard proti spremembam na materničnem vratu visoke stopnje v modificirani ITT populaciji žensk ne glede na začetni HPV status

	Silgard	Placebo	% učinkovitosti** po 2 letih (95-odstotni IZ)	Silgard	Placebo	% učinkovitosti** na koncu študije (95-odstotni IZ)
	Število primerov Število oseb*	Število primerov Število oseb*		Število primerov Število oseb*	Število primerov Število oseb*	
CIN 2/3 ali AIS, povezana s HPV 16/18	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1; 60,7)
CIN 3, povezana s HPV 16/18	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0; 57,9)
AIS, povezana s HPV 16/18	5 9.831	11 9.896	54,3 (< 0; 87,6)	5 9.836	15 9.904	60,0 (< 0; 87,3)

* Število oseb z vsaj enim kontrolnim obiskom po 30 dneh po 1. dnevu.

**Odstotek učinkovitosti je izračunan iz kombinacije protokolov. Učinkovitost proti s HPV 16/18 povezanim CIN 2/3 ali AIS temelji na podatkih iz protokolov 005 (le s HPV 16 povezani opazovani dogodki) in 007, 013 ter 015. Bolnice so spremljali do 4 leta (mediana 3,6 let).
Opomba: ocenjene vrednosti in intervali zaupanja so prilagojeni glede na čas spremljanja osebe.

V kombinaciji protokolov je bila na koncu študije učinkovitost proti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezanim VIN 2/3 73,3 % (95-odstotni IZ: 40,3; 89,4), proti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezanim VaIN 2/3 85,7 % (95-odstotni IZ: 37,6; 98,4), proti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezanimi bradavicami na spolovilih pa 80,3 % (95-odstotni IZ: 73,9; 85,3).

V celoti je 12 % vseh v študijo vključenih oseb imelo 1. dan nenormalni Pap test, ki je kazal na CIN. Pri ženskah, ki so imele 1. dan nenormalni Pap test in do tega dne še niso bile v stiku z relevantnimi tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, je učinkovitost cepiva ostala visoka. Pri ženskah, ki so imele 1. dan nenormalni Pap test in so do tega dne že bile okužene z relevantnimi tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, pa niso opazili nobene učinkovitosti cepiva.

Zaščita pred celotnim bremenom bolezni materničnega vratu zaradi HPV pri ženskah, starih 16 do 26 let

Vpliv cepiva Silgard proti celotnemu tveganju za bolezen materničnega vratu zaradi HPV (to je proti boleznim zaradi katerega koli tipa HPV) so začeli vrednotiti 30 dni po aplikaciji prvega odmerka pri 17.599 osebah, vključenih v dve preskušnji učinkovitosti III. faze (protokola 013 in 015). Pri ženskah, ki so bile negativne na 14 pogostih tipov HPV in so imele 1. dan negativni Pap test, se je na koncu študije s cepivom Silgard pojavnost CIN 2/3 ali AIS zaradi tipov HPV, ki jih ali jih ne vsebuje cepivo, zmanjšala za 42,7 % (95-odstotni IZ: 23,7; 57,3), pojavnost bradavic na spolovilih pa za 82,8 % (95-odstotni IZ: 74,3; 88,8).

V modificirani ITT populaciji je bila korist cepiva glede na celotno pojavnost CIN 2/3 ali AIS (zaradi katerega koli tipa HPV) in bradavic na spolovilih veliko manjša, in sicer se je pojavnost CIN 2/3 zmanjšala za 18,4 % (95-odstotni IZ: 7,0; 28,4), pojavnost AIS pa za 62,5 % (95-odstotni IZ: 54,0;

69,5), saj cepivo Silgard ne vpliva na potek okužbe ali bolezni, ki je ob začetku cepljenja že prisotna.

Vpliv na definitivne terapevtske posege na materničnem vratu

Vpliv cepiva Silgard na delež definitivnih terapevtskih posegov na materničnem vratu, ne glede na vzročni tip HPV, je bil ovrednoten pri 18.150 osebah, vključenih v protokol 007, protokol 013 in protokol 015. V populaciji, ki še ni bila v stiku s HPV (negativna na 14 pogostih tipov HPV in negativen Pap test na 1. dan), je cepivo Silgard na koncu študije zmanjšalo delež žensk, pri katerih je bil opravljen definitivni terapevtski poseg na materničnem vratu ("Loop Electro-Excision Procedure" ali "Cold-Knife Conization") za 41,9 % (95-odstotni IZ: 27,7; 53,5). V ITT populaciji je ustrezen delež zmanjšanja znašal 23,9 % (95-odstotni IZ: 15,2; 31,7).

Učinkovitost navzkrižne zaščite

Učinkovitost cepiva Silgard proti CIN (vseh stopenj) in CIN 2/3 ali AIS, povzročenimi z 10 tipi HPV, ki niso v cepivu (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) in so strukturno podobni HPV 16 ali HPV 18 so vrednotili v kombinirani podatkovni bazi učinkovitosti študije III. faze (N = 17.599) po medianem času spremljanja 3,7 leta (na koncu študije). Merili so učinkovitost proti opazovanim boleznim, povzročenimi z vnaprej določenimi kombinacijami tipov HPV, ki jih cepivo ne vsebuje. Študije niso omogočale vrednotenja učinkovitosti proti boleznim, ki jih povzročajo posamezni tipi HPV.

Primarna analiza je bila izvedena pri tipsko specifičnih populacijah. Ženske so morale biti negativne za preiskovani tip, lahko pa so bile pozitivne za druge tipe HPV (96 % celotne populacije). Primarna analiza vseh vnaprej določenih opazovanih dogodkov po 3 letih ni dosegla statistične značilnosti. Končni rezultati na koncu študije za kombinirano incidenco CIN 2/3 ali AIS v tej populaciji po medianem času spremljanja do 3,7 leta so prikazani v preglednici 4. Za sestavljene opazovane dogodke so statistično značilno učinkovitost proti boleznim ugotovili za tipe HPV, ki so filogenetsko sorodni HPV 16 (primarno HPV 31), medtem ko za tipe HPV, ki so filogenetsko sorodni HPV 18 (vključno s HPV 45) statistično značilne učinke niso opazili. Za 10 posameznih tipov HPV je bila statistična značilnost dosežena samo pri HPV 31.

Preglednica 4: Rezultati za CIN 2/3 ali AIS pri osebah, ki še niso bile okužene s tipsko specifičnimi HPV[†] (rezultati ob koncu študije)

Negativne za ≥ 1 tip HPV				
Sestavljeni opazovani dogodek	Silgard primeri	Placebo primeri	% učinkovitosti	95-odstotni IZ
(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 tipov HPV , ki jih cepivo ne vsebuje	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
s HPV-16 sorodni tipi (vrste 19)	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 [†]
s HPV-18 sorodni tipi (vrste A7)	34	46	25,9 %	< 0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	< 0; 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0 %	< 0; 60,7 [†]
HPV 59	9	15	39,9 %	< 0; 76,8 [†]
vrste A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	< 0; 48,5 [†]
vrste A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	< 0; 32,5 [†]

Negativne za ≥ 1 tip HPV				
Sestavljeni opazovani dogodek	Silgard primeri	Placebo primeri	% učinkovitosti	95-odstotni IZ

- † Študije niso omogočale vrednotenja učinkovitosti proti boleznim zaradi posameznih tipov HPV.
- ‡ Učinkovitost temelji na zmanjšanju CIN 2/3 ali AIS zaradi HPV 31
- § Učinkovitost temelji na zmanjšanju CIN 2/3 ali AIS zaradi HPV 31, 33, 52 in 58
- || Vključuje s testom odkrite tipe HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 in 59, ki jih cepivo ne vsebuje.

Učinkovitost pri ženskah, starih 24 do 45 let

Učinkovitost cepiva Silgard pri ženskah, starih 24 do 45 let, je bila ovrednotena v 1 s placebom nadzorovani, dvojno slepi, randomizirani klinični študiji III. faze (Protokol 019, FUTURE III), v katero je bilo vključenih 3.817 žensk, ki so bile v študijo vključene in cepljene brez predhodnega pregleda za prisotnost okužbe s HPV.

Primarni opazovani dogodki so zajemali kombinirano pojavnost s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 in s HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe (definirano kot okužba, ki traja 6 mesecev), bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katere koli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu. Mediani čas spremljanja te študije je bil 4,0 leta.

V dolgotrajnem podaljšanju študije po protokolu 019 so spremljali 685 žensk, ob cepljenju s cepivom Silgard v izhodiščni študiji starih od 24 do 45 let. V PPE populaciji v obdobju 10,1 leta (mediani čas spremljanja 8,7 let) niso odkrili primerov bolezni zaradi HPV (s HPV tipi 6/11/16/18 povezana CIN katere koli stopnje in bradavice na spolovilih).

Učinkovitost pri ženskah, ki še niso bile v stiku z relavantnim tipom (relavantnimi tipi) HPV, ki jih vsebuje cepivo

Primarna analiza učinkovitosti je bila izvedena po per-protokolu učinkovitosti (PPE) v populaciji (to je vsi 3 odmerki cepiva v 1 letu po vključitvi, brez bistvenih odstopanj od protokola ter pred prejemom 1. odmerka in 1 mesec po prejemu 3. odmerka cepiva (7. mesec) niso bile izpostavljene relevantnemu tipu (relevantnim tipom) HPV). Učinkovitost so začeli meriti ob obisku v 7. mesecu. 67 % vseh oseb ob vključitvi še ni bilo izpostavljeno nobenemu od 4 tipov HPV (PCR negativne in seronegativne).

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katere koli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 88,7 % (95-odstotni IZ: 78,1; 94,8).

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katere koli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 84,7 % (95-odstotni IZ: 67,5; 93,7)

Učinkovitost pri ženskah s predhodno okužbo ali boleznijo zaradi HPV 6, 11, 16 ali 18 ali brez

Populacija za analizo vseh podatkov (znana tudi kot ITT populacija) je vključevala ženske ne glede na status HPV 1. dan, ki so prejele vsaj 1 odmerek cepiva, štetje primerov pa se je začelo 1. dan. Glede na prevalenco okužb s HPV in bolezni ob vključitvi ta populacija približno ustreza splošni populaciji žensk.

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 6, HPV 11, HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katere koli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 47,2 % (95-odstotni IZ: 33,5; 58,2).

Učinkovitost cepiva Silgard proti kombinirani pojavnosti s HPV 16 ali HPV 18 povezane persistentne okužbe, bradavic na spolovilih, sprememb na vulvi in nožnici, CIN katere koli stopnje, AIS in raka na materničnem vratu je bila 41,6 % (95-odstotni IZ: 24,3; 55,2).

Učinkovitost pri ženskah (16 do 45 let) s potrjeno predhodno okužbo s tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo (seropozitivne) in ki se ga ob začetku cepljenja ni dalo več določiti (PCR negativne)

V post hoc analizah posameznikov (ki so bili cepljeni vsaj enkrat) s potrjeno predhodno okužbo s tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo (seropozitivni) in ki se ga ob začetku cepljenja ni dalo več določiti (PCR negativni), je bila učinkovitost cepiva Silgard pri preprečitvi stanj zaradi ponovne prisotnosti istega tipa HPV 100 % (95-odstotni IZ: 62,8; 100,0; 0 oz. 12 primerov [n = 2.572 iz združenih študij pri mladih ženskah]) proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezane CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 in bradavice na spolovilih pri ženskah, starih 16 do 26 let. Učinkovitost proti s HPV 16 in 18 povezano persistentno okužbo pri ženskah, starih 16 do 45 let, je bila 68,2 % (95-odstotni IZ: 17,9; 89,5; 6 oz. 20 primerov [n = 832 iz študij pri mlajših in odraslih ženskah skupaj]).

Učinkovitost pri moških, starih od 16 do 26 let

Učinkovitost so ocenili proti bradavicam na zunanjih spolovilih, penilnim/perinealnim/perianalnim intraepitelijskim neoplazijam (PIN) stopenj 1/2/3 in persistentni okužbi, povzročeni s HPV 6, 11, 16 oz. 18.

Učinkovitost cepiva Silgard pri moških v starosti od 16 do 26 let so ocenili v 1 s placebom kontrolirani, dvojno slepi randomizirani klinični študiji faze III (Protokol 020). Študija je zajela skupaj 4.055 moških, ki so bili vključeni in cepljeni brez predhodnega presejanja za prisotnost okužbe s HPV. Mediani čas spremljanja je bil 2,9 leta.

Učinkovitost proti analnim intraepitelijskim neoplazijam (AIN stopnje 1/2/3) in analnemu raku ter persistentni intraanalni okužbi so v Protokolu 020 ocenili v podskupini 598 moških (SILGARD = 299, placebo = 299), ki so sami navedli, da imajo spolne odnose z moškimi (populacija MSM).

Populacija MSM ima večje tveganje za analno okužbo s HPV kot splošna populacija; za absolutno korist cepljenja za preprečevanje analnega raka v splošni populaciji se pričakuje, da je zelo majhna.

Okužba s HIV je bila izključitveni kriterij (glejte tudi poglavje 4.4).

Učinkovitost pri moških, ki še niso bili v stiku z relevantnimi tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo

Primarne analize učinkovitosti glede tipov HPV v cepivu (HPV 6, 11, 16, 18) so opravili v populaciji učinkovitosti po protokolu (PPE - per-protocol efficacy) (tj. z opravljenimi vsemi 3 cepljenji v 1 letu po vključitvi, brez večjih odklonov od protokola in brez stika z relevantnim tipom/relevantnimi tipi HPV pred 1. odmerkom in do 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec)). Učinkovitost so začeli meriti po obisku v 7. mesecu. V celoti je bilo ob vključitvi tistih brez stika z vsemi 4 tipi HPV (negativnih s PCR in seronegativnih) 33 % moških (87 % heteroseksualnih in 61 % MSM).

V kliničnih preskušanjih so kot nadomestni označevalec analnega raka uporabljali analne intraepitelijske neoplazije (AIN) stopnje 2/3 (zmerna do visoko-stopenjska displazija).

Preglednica 5 prikazuje rezultate učinkovitosti za relevantne opazovane dogodke, analizirane na koncu študije (mediani čas spremljanja = 2,4 leta) v populaciji po protokolu. Učinkovitost proti PIN stopenj 1/2/3 ni bila dokazana.

Preglednica 5: Učinkovitost cepiva Silgard proti lezijam na zunanjih spolovilih v populaciji PPE moških, starih od 16 do 26 let*

Opazovani dogodek	Silgard		Placebo		% učinkovitosti (95 % IZ)
	N	število primerov	N	število primerov	
s HPV 6/11/16/18 povezane lezije na zunanjih spolovilih					
lezije na zunanjih spolovilih	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
bradavice na spolovilih	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Posamezniki v populaciji PPE so prejeli vse tri odmerke cepiva v enem letu po vključitvi, niso imeli večjih odklonov od protokola in niso bili v stiku z relevantnim tipom/relevantnimi tipi HPV pred 1. odmerkom in do 1 meseca po 3. odmerku (7. mesec).

V analizi analnih lezij ob koncu študije v populaciji MSM (mediani čas spremljanja je bil 2,15 leta) je bil zaščitni učinek proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi AIN 2/3 74,9 % (95 % IZ 8,8; 95,4; 3/194 proti 13/208), proti s HPV 16 ali 18 povezanimi AIN 2/3 pa 86,6 % (95 % IZ 0,0; 99,7; 1/194 proti 8/208).

Trajanje zaščite proti raku anusa trenutno ni znano. V dolgotrajnem podaljšanju študije po protokolu 020 so spremljali 917 moških, ob cepljenju s cepivom Silgard v in randomizirani študiji starih od 16 do 26 let. V PPE populaciji v obdobju 11,5 let (mediani čas spremljanja 9,5 let) niso odkrili primerov s HPV tipoma 6/11 povezanih bradavic na spolovilih, s HPV 6/11/16/18 povezanih lezij na zunanjih spolovilih ali s HPV 6/11/16/18 povezanih AIN visoke stopnje pri MSM.

Učinkovitost pri moških s predhodno okužbo ali boleznijo zaradi HPV 6, 11, 16, ali 18 ali brez nje

Populacija celotnega nabora za analizo (*Full Analysis Set*) je vključila moške ne glede na izhodiščno stanje HPV 1. dan, ki so prejeli vsaj eno cepljenje in pri katerih se je štetje primera začelo 1. dan. Ta populacija je približek splošne populacije moških glede na prevalenco okužbe s HPV ali bolezni zaradi HPV ob vključitvi.

Učinkovitost cepiva Silgard proti bradavicam na zunanjih spolovilih zaradi HPV 6, 11, 16 oz. 18 je bila 68,1 % (95 % IZ: 48,8; 79,3).

Učinkovitost cepiva Silgard proti s HPV 6, 11, 16 in 18 povezanimi AIN stopnje 2/3 in s HPV 16 ali 18 povezanimi AIN stopnje 2/3, je bila v podštudiji MSM 54,2 % (95 % IZ: -18,0; 75,3; 18/275 proti 39/276) oziroma 57,5 % (95 % IZ: -1,8; 83,9; 8/275 proti 19/276 primerov).

Zaščita pred celotnim bremenom bolezni zaradi HPV pri moških, starih od 16 do 26 let

Vpliv cepiva Silgard proti celotnemu tveganju za lezije na zunanjem spolovilu so ocenili po prvem odmerku pri 2.545 osebah, vključenih v preskušanje učinkovitosti faze III (Protokol 020). Med moškimi, ki še niso bili v stiku s 14 pogostimi tipi HPV, je uporaba cepiva Silgard zmanjšala incidenco lezij na zunanjih spolovilih, povzročenih s tipi HPV, ki so ali niso vsebovani v cepivu, za 81,5 % (95 % IZ: 58,0; 93,0). V populaciji celotnega nabora za analizo (FAS) je bila korist cepiva glede celotne incidence lezij na zunanjih spolovilih manjša, z zmanjšanjem za 59,3 % (95 % IZ: 40,0; 72,9), ker cepivo Silgard ne vpliva na potek okužb ali bolezni, ki so prisotne ob začetku cepljenja.

Vpliv na postopke biopsije in dokončnega zdravljenja

Vpliv cepiva Silgard na delež biopsij in zdravljenja lezij na zunanjih spolovilih ne glede na vzročni tip HPV so ocenili pri 2.545 osebah, vključenih v Protokol 020. V populaciji, ki še ni bila v stiku s HPV (s 14 pogostimi tipi HPV), je cepivo Silgard na koncu študije zmanjšalo delež moških, ki so jim naredili biopsijo, za 54,2 % (95 % IZ: 28,3; 71,4) in moških, ki so bili zdravljeni, za 47,7 % (95 % IZ: 18,4; 67,1). V populaciji FAS sta bili ustrezni zmanjšanja 45,7 % (95 % IZ: 29,0; 58,7) in 38,1 % (95 % IZ: 19,4; 52,6).

Imunogenost

Testi za določanje imunskega odziva

Minimalne vrednosti protiteles, povezane z zaščito, za cepiva proti HPV niso bile določene.

Imunogenost cepiva Silgard je bila ocenjena pri 20.132 (Silgard n = 10.723; placebo n = 9.409) deklicah in ženskah, starih 9 do 26 let, 5.417 (Silgard n = 3.109; placebo n = 2.308) dečkih in moških, starih 9 do 26 let, in 3.819 ženskah, starih 24 do 45 let (Silgard n = 1.911, placebo n = 1.908).

Imunogenost vsakega od vakcinalnih tipov je bila ovrednotena s tipsko specifičnim imunskim testom (*competitive Luminex-based immunoassay* - cLIA), pri čemer so bili uporabljeni tipsko specifični standardi. Test je določal protitelesa proti posameznim nevtralizirajočim epitopom vsakega posameznega tipa HPV.

Imunski odziv na cepivo Silgard 1 mesec po 3. odmerku

V kliničnih študijah pri ženskah, starih 16 do 26 let, je bilo 1 mesec po prejemu tretjega odmerka cepiva Silgard anti-HPV 6 seropozitivnih 99,8 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 99,8 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 99,8 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 99,5 % oseb. V kliničnih študijah pri ženskah, starih od 24 do 45 let, je bilo 1 mesec po prejemu tretjega odmerka cepiva Silgard anti-HPV 6 seropozitivnih 98,4 % oseb, anti-HPV 11 seropozitivnih 98,1 % oseb, anti-HPV 16 seropozitivnih 98,8 % oseb in anti-HPV 18 seropozitivnih 97,4 % oseb. V klinični študiji pri moških, starih od 16 do 26 let, je med tistimi, ki so prejeli cepivo Silgard, postalo v 1 mesecu po 3. odmerku anti-HPV 6 seropozitivnih 98,9 %, anti-HPV 11 seropozitivnih 99,2 %, anti-HPV 16 seropozitivnih 98,8 % in anti-HPV 18 seropozitivnih 97,4 %. Cepivo Silgard je v vseh starostnih skupinah 1 mesec po prejemu 3. odmerka povzročilo pojav visokih geometrijskih srednjih titrov anti-HPV.

Kot je bilo pričakovano, so pri ženskah, starih 24 do 45 let (Protokol 019), opazili manjše titre protiteles kot pri ženskah, starih 16 do 26 let.

Pri osebah, ki so prejemale placebo in so olrevale po okužbi s HPV (seropozitivne in PCR negativne) so bile vrednosti anti-HPV bistveno manjše od vrednosti, induciranih s cepivom. Pri cepljenih osebah so vrednosti anti-HPV (GMT-ji) ostale enake ali nad zaščitnim nivojem protiteles v serumu (cut-off vrednost) tudi med dolgotrajnim spremljanjem v študijah III. faze (glejte spodaj pod *Persistenca imunskega odziva cepiva Silgard*).

Primerjava učinkovitosti cepiva Silgard pri ženskah in deklicah

Klinična študija (Protokol 016) je primerjala imunogenost cepiva Silgard pri 10- do 15-letnih deklicah z imunogenostjo pri 16- do 23-letnih ženskah. V skupini, ki je dobila cepivo, jih je v enem mesecu po 3. odmerku 99,1 do 100 % postalo seropozitivnih na vse serotipe cepiva.

V preglednici 6 je podana primerjava geometrijskih srednjih titrov anti-HPV 6, 11, 16 in 18 1 mesec po prejemu tretjega odmerka za 9 do 15 let stare deklice in 16- do 26-letne ženske.

Preglednica 6: Primerjava imunogenosti med 9- do 15-letnimi deklicami ter 16- do 26-letnimi ženskami (per-protokol populacija) na osnovi titrov, določenih s cLIA

	Deklice, stare od 9 do 15 let (Protokola 016 in 018)		Ženske, stare od 16 do 26 let (Protokola 013 in 015)	
	n	GST (95-odstotni IZ)	n	GST (95-odstotni IZ)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2.631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1.303 (1.223, 1.388)	2.655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4.909 (4.548, 5.300)	2.570	2.294 (2.185, 2.408)
HPV 18	920	1.040 (965, 1.120)	2.796	462 (444, 480)

GST- Geometrijski srednji titer v mMe/ml (mMe = mili-Merck enote)

Pri 9- do 15-letnih deklicah so bili anti HPV odzivi v 7. mesecu enakovredni anti-HPV odzivom pri 16- do 26-letnih ženskah, pri katerih je bila učinkovitost dokazana v študijah III. faze. Imunogenost je bila povezana s starostjo. V 7. mesecu so bile vrednosti anti-HPV znatno večje pri osebah, mlajših od 12 let, kot pa pri osebah, starejših od 12 let.

Na osnovi imunogenosti se lahko sklepa o učinkovitosti cepiva Silgard pri 9- do 15-letnih deklicah.

V dolgotrajnem podaljšanju študije po protokolu 018 so spremljali 369 deklic, ob cepljenju s cepivom Silgard v izhodiščni študiji starih od 9 do 15 let. V PPE populaciji v obdobju 10,7 leta (mediani čas spremljanja 10,0 leta) niso odkrili primerov bolezni zaradi HPV (s HPV tipi 6/11/16/18 povezana CIN katere koli stopnje in bradavice na spolovilih).

Primerjava učinkovitosti cepiva Silgard pri moških in dečkih

Tri klinične študije (Protokoli 016, 018 in 020) so bile uporabljene za primerjavo imunogenosti cepiva Silgard pri dečkih, starih od 9 do 15 let, in pri moških, starih od 16 do 26 let. V cepljeni skupini je od 97,4 do 99,9 % oseb postalo v 1 mesecu po 3. odmerku seropozitivnih za vse serotipe cepivu.

Preglednica 7 primerja GST anti-HPV 6, 11, 16 in 18 en mesec po 3. odmerku pri dečkih, starih od 9 do 15 let, in moških, starih od 16 do 26 let.

Preglednica 7: Primerjava imunogenosti pri dečkih, starih od 9 do 15 let, in moških, starih od 16 do 26 let, (populacija po protokolu) na podlagi titrov, izmerjenih s cLIA

	Dečki, stari od 9 do 15 let		Moški, stari od 16 do 26 let	
	n	GST (95 % IZ)	n	GST (95 % IZ)
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)

GST- Geometrijski srednji titer v mMe/ml (mMe = mili-Merck enote)

Odzivi anti-HPV so bili po 7 mesecih pri dečkih, starih od 9 do 15 let, neinferiorni odzivom anti-HPV pri moških, starih od 16 do 26 let, pri katerih je bila učinkovitost ugotovljena v študijah faze III. Imunogenost je bila povezana s starostjo, ravni anti-HPV 7. mesec pa so bile pri mlajših osebah značilno večje.

Na podlagi te primerjave imunogenosti sklepajo, da je cepivo Silgard učinkovito pri dečkih, starih od 9 do 15 let.

V dolgotrajnem podaljšanju študije po protokolu 018 so spremljali 326 dečkov, ob cepljenju s cepivom Silgard v izhodiščni študiji starih od 9 do 15 let. V PPE populaciji v obdobju 10,6 leta (mediani čas spremljanja 9,9 leta) niso odkrili primerov bolezni zaradi HPV (s HPV tipi 6/11/16/18 povezane lezije na zunanjih spolovilih).

Persistenca imunskega odziva cepiva Silgard

Podskupino oseb, vključenih v študije III. faze, so dolgotrajno spremljali glede varnosti, imunogenosti in učinkovitosti. Za oceno persistence imunskega odziva so poleg cLIA uporabili celokupni IgG Luminex imunski preizkus (IgG LIA - Total IgG Luminex Immunoassay).

V obeh populacijah (ženske 9-45 let, moški 9-26 let) so najvišje geometrijske srednje titre cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 in anti-HPV 18 opažali v 7. mesecu. Pozneje so se geometrijski srednji titri od 24. do 48. meseca zniževali in se nato na splošno stabilizirali. Natančno trajanje imunosti po cepljenju s 3 odmerki ni ugotovljeno in ga trenutno preučujejo.

Deklice in dečke, cepljene s cepivom Silgard v starosti od 9 do 15 let v izhodiščni študiji po protokolu 018, so spremljali v podaljšanju študije. Odvisno od tipa HPV je bilo 10 let po cepljenju seropozitivnih po metodi cLIA od 60 do 96 % oseb in po metodi IgG LIA od 78 do 98 % oseb (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Dolgoročni podatki o imunogenosti (populacija per-protokol) na podlagi odstotkov seropozitivnih oseb, izmerjeno s cLIA in IgG LIA (protokol 018) po 10 letih pri deklicah in dečkih, starih od 9 do 15 let

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

Ženske, cepljene s cepivom Silgard v starosti od 16 do 23 let v izhodiščni študiji po protokolu 015, bodo v podaljšanju študije spremljali do 14 let. Devet let po cepljenju je bilo 94 %, 95 %, 99 % oziroma 60 % oseb seropozitivnih po metodi cLIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oziroma anti-HPV 18, ter 98 %, 96 %, 100 % oziroma 91 % oseb seropozitivnih po metodi IgG LIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oziroma anti-HPV 18.

Ženske, cepljene s cepivom Silgard v starosti od 24 do 45 let v izhodiščni študiji po protokolu 019, so spremljali v podaljšanju študije. Deset let po cepljenju je bilo 79 %, 83 %, 94 % oziroma 36 % oseb seropozitivnih po metodi cLIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oziroma anti-HPV 18, ter 86 %, 79 %, 100 % oziroma 83 % oseb seropozitivnih po metodi IgG LIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oziroma anti-HPV 18.

Moške, cepljene s cepivom Silgard v starosti od 16 do 26 let v izhodiščni študiji po protokolu 020, so spremljali v podaljšanju študije. Deset let po cepljenju je bilo 79 %, 80 %, 95 % oziroma 40 % oseb seropozitivnih po metodi cLIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oziroma anti-HPV 18, ter 92 %, 92 %, 100 % oziroma 92 % oseb seropozitivnih po metodi IgG LIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oziroma anti-HPV 18.

V teh študijah so bile po 9-letnem spremljanju žensk, starih od 16 do 23 let, 10-letnem spremljanju žensk, starih od 24 do 45 let in 10-letnem spremljanju moških, starih od 16 do 26 let, osebe, ki so bile po metodi cLIA seronegativne za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 in anti-HPV 18, še vedno zaščitene pred klinično boleznijo.

Dokaz anamnestičnega odziva (imunskega spomina)

Dokaz anamnestičnega odziva so zasledili pri cepljenih ženskah, ki so bile pred cepljenjem seropozitivne na relevantni tip (relevantne tipe) HPV. Razen tega so pri cepljenih ženskah, ki so 5 let po začetku cepljenja prejele obnovitveni odmerek cepiva Silgard opazili hiter in močan anamnestični odziv, ki je presegel srednje geometrijske titre anti HPV, opažene 1 mesec po cepljenju s 3. odmerkom.

Osebe, okužene s HIV

Akadska študija, v kateri so dokumentirali varnost in imunogenost cepiva Silgard, je bila izvedena pri 126 s HIV okuženih oseb, starih od 7 do 12 let (od katerih jih je 96 prejelo cepivo Silgard). Serokonverzija za vse štiri antigene se je pojavila pri več kot 96 odstotkih oseb. Srednji geometrijski titri so bili nekoliko nižji od tistih, poročanih pri enako starih s HIV neokuženih oseb v drugih študijah. Klinični pomen manjšega odgovora ni znan. Varnostni profil je bil podoben kot pri s HIV neokuženih oseb v drugih študijah. Cepljenje ni vplivalo na % CD4 ali vrednost HIV RNA v plazmi.

Imunski odziv oseb, starih od 9 do 13 let, ki so bile cepljene s cepivom Silgard po 2-odmerni shemi

Klinično preskušanje je pokazalo, da je bil med deklicami, ki so prejele 2 odmerka cepiva proti HPV v razmiku 6 mesecev, odziv protiteles na 4 tipe HPV en mesec po zadnjem odmerku neinferioren od odziva pri mladih ženskah, ki so prejele 3 odmerke cepiva v roku 6 mesecev.

V 7. mesecu je bil imunski odziv v populaciji *per protocol* pri deklicah, starih od 9 do 13 let ($n = 241$), ki so prejele 2 odmerka cepiva Silgard (v 0. in 6. mesecu), neinferioren in je bil številčno večji kot imunski odziv pri ženskah, starih od 16 do 26 let ($n = 246$), ki so prejele 3 odmerke cepiva Silgard (v 0., 2. in 6. mesecu).

Pri spremljanju v 36. mesecu je GMT pri deklicah (2 odmerka, $n = 86$) ostal neinferioren od GMT pri ženskah (3 odmerki, $n = 86$) za vse 4 tipe HPV.

V isti študiji pri deklicah, starih 9 do 13 let, je bil imunski odziv po 2-odmerni shemi cepljenja številčno manjši kot po 3-odmerni shemi ($n = 248$ v 7. mesecu; $n = 82$ v 36. mesecu). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Podskupino sodelujočih v študiji iz skupine z 2 odmerki ($n=50$) so spremljali 5 let po cepljenju (60. mesec po 1. odmerku). Med dekleti, ki so prejele 2 odmerka cepiva, jih je 96 %, 100 %, 100 % oz. 84 % ostalo seropozitivnih po metodi cLIA za anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 oz. anti-HPV 18.

Trajanje zaščite po 2-odmerni shemi cepljenja s cepivom Silgard ni bilo ugotovljeno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočem s 3 odmerkih ter tolerančne študije ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri brejih podganah je cepivo Silgard po enkratnem ali večkratnem intramuskularnem injiciranju sprožilo odziv v obliki pojava specifičnih protiteles proti tipom 6, 11, 16 in 18 HPV. Med brejostjo, lahko pa tudi med dojenjem, so se protitelesa proti vsem štirim tipom HPV prenesla na mladiče. Pri mladičih niso opazili učinkov cepiva na razvoj, obnašanje, sposobnost za razmnoževanje ali plodnost.

Cepivo Silgard, uporabljeno pri podganjih samcih v polnem odmerku za človeka (skupno 120 mikrogramov beljakovin), ni vplivalo na reproduktivno zmogljivost, vključno s plodnostjo, številom semenčic in gnojivostjo semenčic; ugotovili niso nobenih s cepivom povezanih makroskopskih ali histomorfoloških sprememb mod in nobenih učinkov na maso mod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Silgard suspenzija za injiciranje:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Silgard je treba uporabiti čim prej potem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki iz stabilnostnih študij kažejo, da so komponente cepiva stabilne 72 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 8 °C do 42 °C. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo Silgard ali uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodilo zdravstvenim delavcem le v primeru prehodnih nihanj temperature.

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Silgard je treba uporabiti čim prej potem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Podatki iz stabilnostnih študij kažejo, da so komponente cepiva stabilne 72 ur pri shranjevanju pri temperaturi od 8 °C do 42 °C. Ob koncu tega obdobja je treba cepivo Silgard ali uporabiti ali zavreči. Ti podatki so namenjeni kot vodilo zdravstvenim delavcem le v primeru prehodnih nihanj temperature.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Silgard suspenzija za injiciranje:

0,5 ml suspenzije v viali (steklo) z zamaškom (s FluroTec-om ali teflonom obloženi klorobutilni elastomer) in plastičnim pokrovčkom (z aluminijastim obročkom) v pakiranju po 1, 10 ali 20.

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo) z batnim zamaškom (s silikoniziranim FluroTec-om obloženi bromobutilni elastomer ali neobloženi klorobutilni elastomer) in pokrovčkom konice (bromobutil), brez igle ali z eno oziroma dvema iglama - pakiranje po 1, 10 ali 20.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Silgard suspenzija za injiciranje:

- Pred pretresanjem ima lahko cepivo Silgard videz bistre tekočine z belo oborino.

- Pred uporabo dobro pretresite, da nastane suspenzija. Ko jo dobro pretresete, nastane bela, motna tekočina.
- Pred uporabo cepivo preglejte glede delcev in spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev in/ali spremembe barve cepivo zavrzite.
- S sterilno iglo in injekcijsko brizgo iz enoodmerne viala izvlecite 0,5 ml odmerek cepiva.
- Injicirajte takoj intramuskularno (i.m.), najbolje v deltoidni predel nadlakti ali visoko v anterolateralni predel stegna.
- Cepivo morate uporabiti, kot je pripravljeno. Uporabiti morate celoten priporočni odmerek cepiva.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

- Pred pretresanjem ima lahko cepivo Silgard videz bistre tekočine z belo oborino.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo pred uporabo dobro pretresite, da nastane suspenzija. Ko jo dobro pretresete, nastane bela, motna tekočina.
- Pred uporabo cepivo preglejte glede delcev in spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev in/ali spremembe barve cepivo zavrzite.
- V pakiranju sta dve različni dolgi igli. Glede na bolnikovo velikost in telesno maso izberite ustrezno iglo za intramuskularno (i.m.) injiciranje.
- Iglo namestite tako, da jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler ni zanesljivo pritrjena na injekcijsko brizgo. Aplikirajte celoten odmerek cepiva po standardnem protokolu.
- Injicirajte takoj intramuskularno (i.m.), najbolje v deltoidni predel nadlakti ali visoko v anterolateralni predel stegna.
- Cepivo morate uporabiti, kot je pripravljeno. Uporabiti morate celoten priporočni odmerek cepiva.

Neuporabljen cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme Ltd,
Hertford Road,
Boddesdon,
Hertfordshire EN11 9BU,
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Silgard suspenzija za injiciranje:

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

EU/1/06/358/018

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi:

EU/1/06/358/003

EU/1/06/358/004

EU/1/06/358/005

EU/1/06/358/006

EU/1/06/358/007

EU/1/06/358/008

EU/1/06/358/019

EU/1/06/358/020

EU/1/06/358/021

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. september 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev bioloških zdravilnih učinkovin

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

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

- **Uradna sprostitve serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI****Silgard suspenzija za injiciranje – enoodmerna viala, pakiranje po 1, 10, 20****1. IME ZDRAVILA**

Silgard suspenzija za injiciranje

adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein HPV tipa 6 20 µg

L1 protein HPV tipa 11 40 µg

L1 protein HPV tipa 16 40 µg

L1 protein HPV tipa 18 20 µg

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid, L-histidin, polisorbat 80, natrijev borat in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje

1 enoodmerna viala, 0,5 ml

10 enoodmernih vial, vsaka 0,5 ml

20 enoodmernih vial, vsaka 0,5 ml

5. POSTOPEK IN POTNI UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna (i.m.) uporaba.

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/358/001 – pakiranje po 1
EU/1/06/358/002 – pakiranje po 10
EU/1/06/358/018 – pakiranje po 20

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. POBESKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
BESEDILO NA NALEPKI VIALE**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Silgard suspenzija za injiciranje
i.m. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP MM/LLLL

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek, 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Sharp & Dohme Ltd

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI****Silgard suspenzija za injiciranje – napolnjena injekcijska brizga brez igle, pakiranje po 1, 10, 20****1. IME ZDRAVILA**

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein HPV tipa 6	20 µg
L1 protein HPV tipa 11	40 µg
L1 protein HPV tipa 16	40 µg
L1 protein HPV tipa 18	20 µg

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev borat in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 odmerek, 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga brez igle

10 enkratnih odmerkov, 0,5 ml napolnjene injekcijske brizge brez igle

20 enkratnih odmerkov, 0,5 ml napolnjene injekcijske brizge brez igle

5. POSTOPEK IN POT (I) UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna (i.m.) uporaba.

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. POBESKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI****Silgard suspenzija za injiciranje – napolnjena injekcijska brizga z 1 iglo, pakiranje po 1, 10, 20****1. IME ZDRAVILA**

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein HPV tipa 6	20 µg
L1 protein HPV tipa 11	40 µg
L1 protein HPV tipa 16	40 µg
L1 protein HPV tipa 18	20 µg

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev borat in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 odmerek, 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga z 1 iglo

10 enkratnih odmerkov, 0,5 ml napolnjene injekcijske brizge, vsaka z 1 iglo

20 enkratnih odmerkov, 0,5 ml napolnjene injekcijske brizge, vsaka z 1 iglo

5. POSTOPEK IN POTRDI UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna (i.m.) uporaba.

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. POBESKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI**

Silgard suspenzija za injiciranje – napolnjena injekcijska brizga z 2 iglama, pakiranje po 1, 10, 20

1. IME ZDRAVILA

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

L1 protein HPV tipa 6	20 µg
L1 protein HPV tipa 11	40 µg
L1 protein HPV tipa 16	40 µg
L1 protein HPV tipa 18	20 µg

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid, L-histidin, polisorbit 80, natrijev borat in voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1 odmerek, 0,5 ml napolnjena injekcijska brizga z 2 iglama

10 enkratnih odmerkov, 0,5 ml napolnjene injekcijske brizge, vsaka z 2 iglama

20 enkratnih odmerkov, 0,5 ml napolnjene injekcijske brizge, vsaka z 2 iglama

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Intramuskularna (i.m.) uporaba.

Pred uporabo dobro pretresite.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP MM/LLLL

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Besedilo na nalepki injekcijske brizge

1. IME ZDRAVILA

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

i.m. uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP MM/LLLL

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek, 0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. NAVODILO ZA UPORABO
(VIALA)**

Navodilo za uporabo

Silgard suspenzija za injiciranje

adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu, obvestite zdravnika ali farmacevta. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Silgard in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Silgard
3. Kako se daje cepivo Silgard
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Silgard
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Silgard in za kaj ga uporabljamo

Silgard je cepivo. Cepljenje s cepivom Silgard je namenjeno za zaščito pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16 in 18 humanih papilomavirusov (HPV).

Te bolezni vključujejo predrakave spremembe na ženskih spolovilih (maternični vrat, vulva in nožnica), predrakave spremembe na zadnjiku in trdjavice na spolovilih pri moških in ženskah, rak materničnega vratu in rak zadnjika. HPV tipa 16 in 18 sta vzrok za približno 70 % primerov raka materničnega vratu, 75-80 % primerov raka zadnjika, 70 % s HPV povezanih predrakavih sprememb na vulvi in nožnici, 75 % s HPV povezanih predrakavih sprememb na zadnjiku. HPV tipa 6 in 11 sta odgovorna za približno 90 % primerov bradavic na spolovilih.

Cepivo Silgard je namenjeno preprečitvi teh bolezni. Cepivo ni namenjeno zdravljenju bolezni, povezanih s HPV. Cepivo Silgard ne učinkuje pri osebah, ki že imajo persistentno okužbo ali bolezen, povezano s katerim koli tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo. Vendar pa lahko cepivo Silgard osebe, ki so že okužene z enim ali več tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, še vedno ščiti pred boleznimi, ki so povezane z ostalimi tipi HPV v cepivu.

Cepivo Silgard ne more povzročiti bolezni, pred katerimi ščiti.

Cepivo Silgard povzroči nastanek tipsko specifičnih protiteles in je v kliničnih študijah preprečil s HPV 6, 11, 16 in 18 povezane bolezni pri ženskah, starih od 16 do 45 let, in moških, starih od 16 do 26 let. Nastajanje tipsko specifičnih protiteles povzroči tudi pri 9 do 15 let starih otrocih in mladostnikih.

Cepivo Silgard je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Silgard

Cepiva Silgard vi ali vaš otrok ne smete prejeti:

- če ste vi ali vaš otrok alergični (preobčutljivi) na katero koli zdravilno učinkovino ali drugo sestavino cepiva Silgard (navedene so pod "Pomožne snovi so" – glejte poglavje 6);
- če se je pri vas ali vašem otroku po cepljenju z odmerkom cepiva Silgard pojavila alergijska reakcija;

- če imate vi ali vaš otrok bolezen z močno zvišano telesno temperaturo. Rahlo zvišana telesna temperatura ali okužba zgornjih dihal (na primer prehlad) nista razlog za odložitev cepljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate vi ali vaš otrok:

- motnje strjevanja krvi (bolezen, pri kateri neobičajno pogosto krvavite), na primer hemofilijo;
- oslavljen imunski sistem, npr. zaradi genetske okvare, okužbe z virusom HIV ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem.

Po katerem koli injiciranju z iglo se lahko (predvsem pri mladostnikih) pojavi omedlevica, včasih povezana s padcem. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Kot katero koli drugo cepivo tudi cepivo Silgard morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh (100 %) cepljenih oseb.

Cepivo Silgard ne ščiti pred vsakim tipom humanih papilomavirusov. Zato morate z ustreznimi previdnostnimi ukrepi za preprečevanje spolno prenosljivih bolezni nadaljevati.

Cepivo Silgard ne ščiti pred boleznimi, katerih povzročitelji niso humani papilomavirusi.

Cepljenje ne nadomesti običajnih presejalnih testov na materničnem vratu. Se naprej morate upoštevati zdravnikova navodila o brisih materničnega vratu/Pap testih in preventivnih ter zaščitnih ukrepih.

Drugi pomembni podatki o cepivu Silgard, ki jih morate vi ali vaš otrok poznati

Trajanje zaščite trenutno ni znano. Daljše študije, ki bodo pokazale, če je potreben dodaten odmerek, so v teku.

Druga zdravila ali cepiva in cepivo Silgard

Cepivo Silgard se lahko ob istem obisku da sočasno s cepivom proti hepatitisu B ali z obnovitvenim odmerkom mešanega cepiva proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV), vendar pa na drugo vbodno mesto (drugi del telesa, npr. v drugo roko ali nogo).

Optimalni učinek cepiva Silgard morda ne bo dosežen:

- v primeru sočasne uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem.

Med kliničnimi preskušnji peroralni ali drugi kontraceptivi (npr. kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, dosežene s cepivom Silgard.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to cepivo.

Cepivo Silgard se lahko daje ženskam, ki dojijo ali nameravajo dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

3. Kako se daje cepivo Silgard

Cepivo Silgard v obliki injekcije da zdravnik. Cepivo Silgard je namenjeno za mladostnike in odrasle od 9. leta starosti dalje.

Če ste stari od 9 do vključno 13 let

Cepivo Silgard se lahko uporablja v skladu z 2-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji

Če se z drugim odmerkom cepiva cepi prej kot 6 mesecev po prvem odmerku, je treba vedno cepiti še s tretjim odmerkom.

S cepivom Silgard se lahko cepi tudi po 3-odmerni shemi:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji

Drugi odmerek je treba dati vsaj en mesec po prvem odmerku, tretji odmerek pa vsaj 3 mesece po drugem odmerku. Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Če ste stari 14 let ali več

S cepivom Silgard je treba cepiti po 3-odmerni shemi:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji

Drugi odmerek je treba dati vsaj en mesec po prvem odmerku, tretji odmerek pa vsaj 3 mesece po drugem odmerku. Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Silgard, cepljenje dokončajo s cepivom Silgard.

Oseba, ki bo cepljena, bo cepivo Silgard prejela v obliki injekcije skozi kožo v mišico (po možnosti v mišico nadlakti ali stegna).

Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z nobenim drugim cepivom ali raztopino.

Če enega odmerka cepiva Silgard niste prejeli

Če predvidenega odmerka niste prejeli, bo čas cepljenja z izpuščenim odmerkom določil zdravnik. Pomembno je, da navodila o ponovnem obisku zaradi cepljenja z naslednjim odmerkom cepiva natančno upoštevate. Če ste na dogovorjeni termin pozabili ali ob predvidenem času niste mogli priti, se posvetujte z zdravnikom. Če kot prvi odmerek prejmete cepivo Silgard, morate cepljenje dokončati s cepivom Silgard in ne s katerim drugim cepivom proti HPV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Silgard neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah.

Po uporabi cepiva Silgard so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pri več kot 1 od 10 cepljenih oseb): neželeni učinki na mestu vboda: bolečina, oteklina in rdečina. Poročali so tudi o glavobolu.

Pogosti (pri več kot 1 od 100 cepljenih oseb): neželeni učinki na mestu vboda: modrica, srbenje, bolečine v okončinah. Poročali so tudi o zvišani telesni temperaturi in siljenju na bruhanje.

Redki (pri manj kot 1 od 1.000 cepljenih oseb): koprivnica (urtikarija).

Zelo redki (pri manj kot 1 od 10.000 cepljenih oseb): Poročali so o težavah z dihanjem (bronhospazem).

Pri sočasnem cepljenju (ob istem obisku) s cepivom Silgard in obnovitvenim odmerkom mešanega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] je bilo več glavobolov in otekanj na mestu injektecije.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v času trženja:

Omedlevica, včasih s spremljajočim tresenjem ali odrevenelostjo. Čeprav so omedlevice redke, je treba bolnike po cepljenju s cepivom proti HPV opazovati 15 minut.

Alergijske reakcije, ki lahko vključujejo težko dihanje, sopenje (bronhospazem), koprivnico in izpuščaj; nekatere od teh reakcij so bile hude.

Kot pri drugih cepivih so tudi pri splošni uporabi tega cepiva poročali o omedlevah (vratnih, pazdušnih in dimeljskih), oslabelosti mišic, nenormalnih občutkih, mravljinčenju v rokah, nogah in zgornjem delu telesa ali zmedenosti (Guillain-Barréjev sindrom, akutni diseminirani encefalomyelitis), omotici, bruhanju, bolečinah v sklepih, bolečinah v mišicah, nenavadni utrujenosti ali šibkosti, mrzlici, splošnemu slabemu počutju, večjemu nagnjenju h krvavitvam ali modricam ter vnetju kože na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Silgard

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepiva ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Silgard

Zdravilna učinkovina je visoko prečiščeni nekužni protein vsakega od tipov humanega papilomavirusa (6, 11, 16 in 18).

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 6	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 16	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 18	20 mikrogramov

¹humani papilomavirus = HPV

²L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

³adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat kot adjuvans (0,225 miligramov Al)

Pomožne snovi cepilne suspenzije so:

natrijev klorid, L-histidin, polisorbit 80, natrijev borat in voda za injekcije.

Izgled cepiva Silgard in vsebina pakiranja

1 odmerek cepiva Silgard suspenzija za injiciranje vsebuje 0,5 ml suspenzije.

Preden ga pretresemo, je cepivo Silgard bistra tekočina z belo usedlino. Ko ga dobro pretresemo, je bela, motna tekočina.

Cepivo Silgard je na voljo v pakiranjih z 1, 10 ali 20 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Pelgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/YYYY.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepivo morate uporabiti kot je pripravljeno; dodatno redčenje ali rekonstitucija nista potrebni. Dati morate celoten priporočeni odmerek cepiva. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred uporabo dobro pretresite. Cepivo morate neposredno pred uporabo temeljito pretresti, da zagotovite enakomernost suspenzije.

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev ali spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve morate cepivo zavreči.

**B. NAVODILO ZA UPORABO
(NAPOLNJENA INJEKCIJSKA PRIZGA)**

Navodilo za uporabo

Silgard suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adsorbirano rekombinantno cepivo proti humanim papilomavirusom [tipom 6, 11, 16 in 18]

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu, obvestite zdravnika ali farmacevta. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Silgard in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Silgard
3. Kako se daje cepivo Silgard
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Silgard
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Silgard in za kaj ga uporabljamo

Silgard je cepivo. Cepljenje s cepivom Silgard je namenjeno za zaščito pred boleznimi, ki jih povzročajo tipi 6, 11, 16 in 18 humanih papilomavirusov (HPV).

Te bolezni vključujejo predrakave spremembe na ženskih spolovilih (maternični vrat, vulva in nožnica), predrakave spremembe na zadnjiku in trdjavice na spolovilih pri moških in ženskah, rak materničnega vratu in rak zadnjika. HPV tipa 16 in 18 sta vzrok za približno 70 % primerov raka materničnega vratu, 75-80 % primerov raka zadnjika, 70 % s HPV povezanih predrakavih sprememb na vulvi in nožnici, 75 % s HPV povezanih predrakavih sprememb na zadnjiku. HPV tipa 6 in 11 sta odgovorna za približno 90 % primerov bradavic na spolovilih.

Cepivo Silgard je namenjeno preprečitvi teh bolezni. Cepivo ni namenjeno zdravljenju bolezni, povezanih s HPV. Cepivo Silgard ne učinkuje pri osebah, ki že imajo persistentno okužbo ali bolezen, povezano s katerim koli tipom HPV, ki ga vsebuje cepivo. Vendar pa lahko cepivo Silgard osebe, ki so že okužene z enim ali več tipi HPV, ki jih vsebuje cepivo, še vedno ščiti pred boleznimi, ki so povezane z ostalimi tipi HPV v cepivu.

Cepivo Silgard ne more povzročiti bolezni, pred katerimi ščiti.

Cepivo Silgard povzroči nastanek tipsko specifičnih protiteles in je v kliničnih študijah preprečil s HPV 6, 11, 16 in 18 povezane bolezni pri ženskah, starih od 16 do 45 let, in moških, starih od 16 do 26 let. Nastajanje tipsko specifičnih protiteles povzroči tudi pri 9 do 15 let starih otrocih in mladostnikih.

Cepivo Silgard je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli cepivo Silgard

Cepiva Silgard vi ali vaš otrok ne smete prejeti:

- če ste vi ali vaš otrok alergični (preobčutljivi) na katero koli zdravilno učinkovino ali drugo sestavino cepiva Silgard (navedene so pod "Pomožne snovi so" – glejte poglavje 6);
- če se je pri vas ali vašem otroku po cepljenju z odmerkom cepiva Silgard pojavila alergijska reakcija;

- če imate vi ali vaš otrok bolezen z močno zvišano telesno temperaturo. Rahlo zvišana telesna temperatura ali okužba zgornjih dihal (na primer prehlad) nista razlog za odložitev cepljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred cepljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate vi ali vaš otrok:

- motnje strjevanja krvi (bolezen, pri kateri neobičajno pogosto krvavite), na primer hemofilijo;
- oslavljen imunski sistem, npr. zaradi genetske okvare, okužbe z virusom HIV ali zdravil, ki vplivajo na imunski sistem.

Po katerem koli injiciranju z iglo se lahko (predvsem pri mladostnikih) pojavi omedlevica, včasih povezana s padcem. Če ste že kdaj omedleli pri injiciranju, to povejte zdravniku ali medicinski sestri.

Kot katero koli drugo cepivo tudi cepivo Silgard morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh (100 %) cepljenih oseb.

Cepivo Silgard ne ščiti pred vsakim tipom humanih papilomavirusov. Zato morate z ustreznimi previdnostnimi ukrepi za preprečevanje spolno prenosljivih bolezni nadaljevati.

Cepivo Silgard ne ščiti pred boleznimi, katerih povzročitelji niso humani papilomavirusi.

Cepljenje ne nadomesti običajnih presejalnih testov na materničnem vratu. Se naprej morate upoštevati zdravnikova navodila o brisih materničnega vratu/Pap testih in preventivnih ter zaščitnih ukrepih.

Drugi pomembni podatki o cepivu Silgard, ki jih morate vi ali vaš otrok poznati

Trajanje zaščite trenutno ni znano. Daljše študije, ki bodo pokazale, če je potreben dodaten odmerek, so v teku.

Druga zdravila ali cepiva in cepivo Silgard

Cepivo Silgard se lahko ob istem obisku da sočasno s cepivom proti hepatitisu B ali z obnovitvenim odmerkom mešanega cepiva proti davici (d) in tetanusu (T) ter oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] (ap) in/ali otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] (IPV) (cepiva dTap, dT-IPV, dTap-IPV), vendar pa na drugo vbodno mesto (drugi del telesa, npr. v drugo roko ali nogo).

Optimalni učinek cepiva Silgard morda ne bo dosežen:

- v primeru sočasne uporabe zdravil, ki zavirajo imunski sistem.

Med kliničnimi preskušnji peroralni ali drugi kontraceptivi (npr. kontracepcijske tablete) niso zmanjšali zaščite, dosežene s cepivom Silgard.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to cepivo.

Cepivo Silgard se lahko daje ženskam, ki dojijo ali nameravajo dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

3. Kako se daje cepivo Silgard

Cepivo Silgard v obliki injekcije da zdravnik. Cepivo Silgard je namenjeno za mladostnike in odrasle od 9. leta starosti dalje.

Če ste stari od 9 do vključno 13 let

Cepivo Silgard se lahko uporablja v skladu z 2-odmerno shemo:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji

Če se z drugim odmerkom cepiva cepi prej kot 6 mesecev po prvem odmerku, je treba vedno cepiti še s tretjim odmerkom.

S cepivom Silgard se lahko cepi tudi po 3-odmerni shemi:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji

Drugi odmerek je treba dati vsaj en mesec po prvem odmerku, tretji odmerek pa vsaj 3 mesece po drugem odmerku. Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Če ste stari 14 let ali več

S cepivom Silgard je treba cepiti po 3-odmerni shemi:

- Prva injekcija: ob izbranem času
- Druga injekcija: 2 meseca po prvi injekciji
- Tretja injekcija: 6 mesecev po prvi injekciji

Drugi odmerek je treba dati vsaj en mesec po prvem odmerku, tretji odmerek pa vsaj 3 mesece po drugem odmerku. Vse tri odmerke je treba dati v obdobju 1 leta. Za več informacij se posvetujte z zdravnikom.

Priporočljivo je, da osebe, ki so prejele prvi odmerek cepiva Silgard, cepljenje dokončajo s cepivom Silgard.

Oseba, ki bo cepljena, bo cepivo Silgard prejela v obliki injekcije skozi kožo v mišico (po možnosti v mišico nadlakti ali stegna).

Cepiva se v isti injekcijski brizgi ne sme mešati z nobenim drugim cepivom ali raztopino.

Če enega odmerka cepiva Silgard niste prejeli

Če predvidenega odmerka niste prejeli, bo čas cepljenja z izpuščenim odmerkom določil zdravnik. Pomembno je, da navodila o ponovnem obisku zaradi cepljenja z naslednjim odmerkom cepiva natančno upoštevate. Če ste na dogovorjeni termin pozabili ali ob predvidenem času niste mogli priti, se posvetujte z zdravnikom. Če kot prvi odmerek prejmete cepivo Silgard, morate cepljenje dokončati s cepivom Silgard in ne s katerim drugim cepivom proti HPV.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Silgard neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah.

Po uporabi cepiva Silgard so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pri več kot 1 od 10 cepljenih oseb): neželeni učinki na mestu vboda: bolečina, oteklina in rdečina. Poročali so tudi o glavobolu.

Pogosti (pri več kot 1 od 100 cepljenih oseb): neželeni učinki na mestu vboda: modrica, srbenje, bolečine v okončinah. Poročali so tudi o zvišani telesni temperaturi in siljenju na bruhanje.

Redki (pri manj kot 1 od 1.000 cepljenih oseb): koprivnica (urtikarija).

Zelo redki (pri manj kot 1 od 10.000 cepljenih oseb): Poročali so o težavah z dihanjem (bronhospazem).

Pri sočasnem cepljenju (ob istem obisku) s cepivom Silgard in obnovitvenim odmerkom mešanega cepiva proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju [acelularno, komponentno cepivo] in otroški ohromelosti [inaktivirano cepivo] je bilo več glavobolov in otekanj na mestu injicije.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v času trženja:

Omedlevica, včasih s spremljajočim tresenjem ali odrevenelostjo. Čeprav so omedlevice redke, je treba bolnike po cepljenju s cepivom proti HPV opazovati 15 minut.

Alergijske reakcije, ki lahko vključujejo težko dihanje, sopenje (bronhospazem), koprivnico in izpuščaj; nekatere od teh reakcij so bile hude.

Kot pri drugih cepivih so tudi pri splošni uporabi tega cepiva poročali o oteklinih bezgavkah (vratnih, pazdušnih in dimeljskih), oslabelosti mišic, nenormalnih občutkih, mravljinčenju v rokah, nogah in zgornjem delu telesa ali zmedenosti (Guillain-Barréjev sindrom, akutni disseminirani encefalomyelitis), omotici, bruhanju, bolečinah v sklepih, bolečinah v mišicah, nenavadni utrujenosti ali šibkosti, mrzlici, splošnemu slabemu počutju, večjemu nagnjenju h krvavitvam ali modricam ter vnetju kože na mestu injiciranja.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje cepiva Silgard

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki injekcijske brizge in na skatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v skatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinske odpadke. O načinu odstranjevanja cepiva, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Silgard

Zdravilna učinkovina je visoko prečiščeni nekužni protein vsakega od tipov humanega papilomavirusa (6, 11, 16 in 18).

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje približno:

L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 6	20 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 11	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 16	40 mikrogramov
L1 protein ^{2,3} humanega papilomavirusa ¹ tipa 18	20 mikrogramov

¹humani papilomavirus = HPV

²L1 protein v obliki virusu podobnih delcev, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA na celični kulturi kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (sev 1895))

³adsorbiran na amorfni aluminijev hidroksifosfat sulfat kot adjuvans (0,225 miligramov Al)

Pomožne snovi cepilne suspenzije so:

natrijev klorid, L-histidin, polisorbit 80, natrijev borat in voda za injekcije.

Izgled cepiva Silgard in vsebina pakiranja

1 odmerek cepiva Silgard suspenzija za injiciranje vsebuje 0,5 ml suspenzije.

Preden ga pretresemo, je cepivo Silgard bistra tekočina z belo usedlino. Ko ga dobro pretresemo, je bela, motna tekočina.

Cepivo Silgard je na voljo v pakiranjih z 1, 10 ali 20 napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Pelgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Island

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Silgard je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, pripravljeni za intramuskularno (i.m.) aplikacijo, najboljše v deltoidni predel nadlakti.
- Če sta v škatli 2 različno dolgi igli, izberite tisto, ki je najprimernejša za bolnika, glede na njegovo višino in telesno maso.
- Zdravila za parenteralno uporabo morate pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev ali spremembe barve. V primeru prisotnosti delcev ali spremembe barve morate cepivo zavreči. Neuporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred uporabo dobro pretresite. Iglo pritrdite tako, da jo zavrtite v smeri urnega kazalca, dokler ni zanesljivo pritrjena na injekcijsko brizgo. Aplicirajte celotni odmerek cepiva kot po standardnem protokolu.