

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα.

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16, 18] (Ανασυνδυσασμένο, προσροφημένο).

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου:

L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 6	20 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 11	40 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 16	40 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 18	20 μικρογραμμάρια

<sup>1</sup> Ιός των Ανθρώπινων Θηλωμάτων = HPV.

<sup>2</sup> L1 πρωτεΐνη με τη μορφή σωματιδίων προσομοιάζοντα του ιού, παραγόμενη σε κύτταρα ζυμομύκητα (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Στέλεχος 1895)) με την τεχνολογία του ανασυνδυσασμένου DNA.

<sup>3</sup> προσροφημένη σε άμορφο θειϊκό υδροξυφωσφορικό αργίλιο ανοσοεπιχυστικό (0,225 χιλιοστόγραμμα Al).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα.

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Πριν από την ανάδευση, το Silgard μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα διαυγές υγρό με ένα λευκό ίζημα. Μετά την πλήρη ανατάραξη, είναι ένα λευκό, θολό υγρό.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Silgard είναι ένα εμβόλιο που χρησιμοποιείται από την ηλικία των 9 ετών για την πρόληψη από:

- τις προκαρκινικές γεννητικές αλλοιώσεις (του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του κόλπου), τις προκαρκινικές αλλοιώσεις του πρωκτού, τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον καρκίνο του πρωκτού που σχετίζονται με συγκεκριμένους ογκογονικούς τύπους του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV) τους ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων (οξυτενές κονδύλωμα) που σχετίζονται με συγκεκριμένους τύπους HPV.

Βλέπε παραγράφους 4.4. και 5.1 για σημαντικές πληροφορίες στα δεδομένα που υποστηρίζουν αυτές τις ενδείξεις.

Η χρήση του Silgard πρέπει να είναι εναρμονισμένη με τις επίσημες συστάσεις.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

#### *Άτομα ηλικίας 9 έως και 13 ετών*

Το Silgard μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα 2-δόσεων (0,5ml στους 0, 6 μήνες) (βλέπε παράγραφο 5.1).

Εάν η δεύτερη δόση του εμβολίου χορηγηθεί νωρίτερα από τους 6 μήνες μετά την πρώτη δόση, μια τρίτη δόση θα πρέπει πάντα να χορηγείται.

Εναλλακτικά, το Silgard μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα 3-δόσεων (0,5ml στους 0, 2, 6 μήνες). Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να δίνονται μέσα σε περίοδο 1 έτους.

#### *Άτομα ηλικίας 14 ετών και μεγαλύτερα*

Το Silgard θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με ένα σχήμα 3-δόσεων (0,5ml στους 0, 2, 6 μήνες).

Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να δίνονται μέσα σε περίοδο 1 έτους.

Η χρήση του Silgard πρέπει να είναι εναρμονισμένη με τις επίσημες συστάσεις.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Silgard σε παιδιά ηλικίας κάτω των 9 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συνιστάται τα άτομα που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Silgard να ολοκληρώσουν το εμβολιαστικό σχήμα με Silgard (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ανάγκη για αναμνηστική δόση δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Η προτιμώμενη θέση είναι η περιοχή του δελτοειδή μυός του άνω βραχίονα ή η άνω προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού.

Το Silgard δεν πρέπει να ενίεται ενδοαγγειακά. Δεν έχει μελετηθεί η υποδόρια ούτε και η ενδοδερμική χορήγηση. Αυτές οι μέθοδοι χορήγησης δεν συνιστώνται (βλέπε παράγραφο 6.6).

## 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Άτομα που εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά υπερευαισθησίας μετά τη λήψη μιας δόσης Silgard δεν πρέπει να λαμβάνουν περαιτέρω δόσεις Silgard.

Η χορήγηση του Silgard πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που πάσχουν από οξεία σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία μίας ήπιας λοίμωξης, όπως η ήπια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ή ο χαμηλός πυρετός, δεν αποτελεί αντένδειξη για εμβολιασμό.

## 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η απόφαση να εμβολιαστεί ένα άτομο πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο προηγούμενης έκθεσής σε HPV και το πιθανό όφελος από τον εμβολιασμό.

Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, η ενδεδειγμένη ιατρική αντιμετώπιση πρέπει πάντοτε να είναι άμεσα διαθέσιμη στην περίπτωση εμφάνισης σπάνιων αναφυλακτικών αντιδράσεων μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Συγκοπή (λιποθυμία), μερικές φορές συνοδευόμενη από πτώση, μπορεί να συμβεί μετά ή ακόμη και πριν από οποιοδήποτε εμβολιασμό, ειδικά σε εφήβους ως ψυχολογική αντίδραση στην βελόνα της ένεσης. Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από διάφορα νευρολογικά σημεία, όπως παροδική διαταραχή της όρασης, παραισθησία, και τονικοκλονικές κινήσεις των άκρων κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Για το λόγο αυτό, οι εμβολιασθέντες πρέπει να παρακολουθούνται για περίπου 15 λεπτά μετά τη χορήγηση του εμβολίου. Είναι απαραίτητο να υπάρχουν διαδικασίες ώστε να αποφευχθεί τραυματισμός από λιποθυμίες.

Όπως με κάθε εμβόλιο, ο εμβολιασμός με Silgard μπορεί να μη συνεπάγεται προστασία σε όλους τους εμβολιαζόμενους.

Το Silgard θα προστατεύσει μόνο από τα νοσήματα που σχετίζονται με τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του HPV και σε ένα περιορισμένο βαθμό από τα νοσήματα που προκαλούνται από συγκεκριμένους τύπους που σχετίζονται με τον HPV (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνεπώς, πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων.

Το Silgard χρησιμοποιείται μόνο για προφύλαξη και δεν έχει καμία επίδραση σε ενεργείς HPV λοιμώξεις ή σε εγκατεστημένη κλινική νόσο. Το Silgard δεν έδειξε να έχει θεραπευτική δράση. Συνεπώς το εμβόλιο δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, τις υψηλού βαθμού δυσπλαστικές βλάβες του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου, και του κόλπου ή των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων. Επίσης δεν προορίζεται για την πρόληψη της εξέλιξης άλλων εγκατεστημένων βλαβών που σχετίζονται με τον HPV.

Το Silgard δεν προστατεύει από τις βλάβες που οφείλονται σε ένα τύπο HPV του εμβολίου, άτομα που έχουν μολυνθεί από αυτόν τον τύπο HPV την ώρα του εμβολιασμού (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κατά τη χρήση του Silgard σε ενήλικες γυναίκες πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μεταβλητότητα του επιπολασμού των HPV τύπων στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

Ο εμβολιασμός δεν υποκαθιστά τον τακτικό έλεγχο ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας. Δεδομένου ότι κανένα εμβόλιο δεν είναι αποτελεσματικό 100% και το Silgard δεν θα παρέχει προστασία έναντι κάθε τύπου HPV ή έναντι υπάρχουσων λοιμώξεων από HPV, ο τακτικός έλεγχος ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας παραμένει ιδιαίτερα σημαντικός και θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές συστάσεις.

Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα του εμβολίου έχουν αξιολογηθεί σε άτομα ηλικίας από 7 έως 12 ετών τα οποία είναι γνωστό ότι έχουν μολυνθεί από τον ιό ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) (βλέπε παράγραφο 5.1). Άτομα με διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης, λόγω είτε της χρήσης ισχυρής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετικής ανωμαλίας, ή άλλων αιτιών μπορεί να μην ανταποκριθούν στο εμβόλιο.

Το εμβόλιο αυτό πρέπει να δίνεται με προσοχή σε άτομα με θρομβοπενία ή με οποιαδήποτε διαταραχή της πήξης του αίματος διότι μπορεί να προκληθεί αιμορραγία μετά την ενδομυϊκή χορήγηση στα άτομα αυτά.

Μελέτες παρακολούθησης μακράς διάρκειας είναι σε εξέλιξη για να καθοριστεί η διάρκεια της προστασίας. (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας, ανοσογονικότητας ή αποτελεσματικότητας που να υποστηρίζουν την αλλαγή κατά τον εμβολιασμό με Silgard σε άλλα HPV εμβόλια που δεν καλύπτουν τους ίδιους τύπους του HPV. Επομένως, είναι σημαντικό να συνταγογραφείται το ίδιο εμβόλιο καθόλη τη διάρκεια του δοσολογικού σχήματος.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, τα άτομα που είχαν λάβει ανοσοσφαιρίνη ή προϊόντα αίματος κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από την πρώτη δόση του εμβολίου, αποκλείστηκαν.

##### Χρήση με άλλα εμβόλια

Η χορήγηση του Silgard ταυτόχρονα (αλλά, για τα ενέσιμα εμβόλια, σε διαφορετική θέση ένεσης) με εμβόλιο ηπατίτιδας Β (ανασυνδυασμένο) δεν παρεμπόδισε την ανοσολογική απάντηση στους τύπους του HPV. Τα ποσοστά οροπροστασίας (αναλογία ατόμων που έφτασαν σε επίπεδο οροπροστασίας αντι-HBs  $\geq 10$  mIU/ml) δεν επηρεάστηκαν (96,5% για τον ταυτόχρονο εμβολιασμό και 97,5% για το εμβόλιο ηπατίτιδας Β μόνο). Οι αντι-HBs μέσοι γεωμετρικοί αντισωματικοί τίτλοι ήταν χαμηλότεροι στη συγχορήγηση, αλλά η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

Το Silgard μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο που περιέχει διφθερίτιδα (d) και τέτανο (T) είτε με κοκκώδη [ακυτταρικό, συστατικό] (ap) και/ή πολιομυελίτιδα [αδρανοποιημένο] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV εμβόλια) χωρίς καμία σημαντική επίδραση στην αντισωματική απάντηση οποιουδήποτε από τα συστατικά του κάθε εμβολίου. Ωστόσο, μια τάση μειωμένων αντι-HPV GMTs παρατηρήθηκε στην ομάδα συγχορήγησης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή. Όλα τα παραπάνω βασίζονται στα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής στην οποία ένα συνδυασμένο dTap-IPV εμβόλιο χορηγήθηκε ταυτόχρονα με την πρώτη δόση του Silgard. (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Silgard με άλλα εμβόλια εκτός από τα παραπάνω δεν έχει μελετηθεί.

##### Χρήση με ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε κλινικές μελέτες, το 57,5% των γυναικών ηλικίας 16 έως 26 ετών και το 31,2% των γυναικών ηλικίας 24 έως 45 ετών που έλαβαν Silgard χρησιμοποίησαν ορμονικά αντισυλληπτικά κατά τη διάρκεια της εμβολιαστικής περιόδου. Η χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση στο Silgard.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Ειδικές μελέτες του εμβολίου σε έγκυες γυναίκες δεν έχουν διεξαχθεί. Στη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, 3.819 γυναίκες (εμβόλιο=1.894 έναντι εικονικού φαρμάκου=1.925) ανέφεραν τουλάχιστον μία εγκυμοσύνη. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στους τύπους των ανωμαλιών ή στα ποσοστά των κυήσεων που παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα άτομα που χορηγήθηκε Silgard και εικονικό φάρμακο. Αυτά τα στοιχεία σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1000 εκτεθειμένες εκβάσεις κυήσεων) δεν υποδεικνύουν κάποια ανωμαλία ή εμβryo/νεογνική τοξικότητα.

Τα δεδομένα από τη χορήγηση του Silgard κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν καταδεικνύουν κάποιο θέμα ασφάλειας. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη σύσταση της χρήσης του Silgard κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο εμβολιασμός πρέπει να αναβάλλεται μέχρι την ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα και στο θηλάζον βρέφος ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στις ομάδες του εμβολιασμού και του εικονικού φαρμάκου σε θηλάζουσες μητέρες στις οποίες χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της εμβολιαστικής περιόδου των κλινικών μελετών, Silgard ή εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η ανοσογονικότητα του εμβολίου ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στις

θηλάζουσες μητέρες και στις γυναίκες που δεν θήλασαν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του εμβολίου.

Συνεπώς το Silgard μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά το θηλασμό.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις όσον αφορά στην αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στην γονιμότητα των αρσενικών ποντικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### ***A. Περίληψη του προφίλ ασφάλειας***

Σε 7 κλινικές μελέτες (6 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο), στα άτομα χορηγήθηκε Silgard ή εικονικό φάρμακο την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη και περίπου 2 και 6 μήνες μετά. Λίγα άτομα (0,2%) διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε είτε στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (6 μελέτες) ή σε μια προκαθορισμένη υποομάδα (μία μελέτη) του πληθυσμού της μελέτης με τη χρήση κάρτας αναφοράς εμβολιασμού (VRC)-βοηθητικής επιτήρησης για 14 ημέρες μετά από κάθε ένεση του Silgard ή του εικονικού φαρμάκου. Τα άτομα που ελέγχθηκαν με τη χρήση VRC-βοηθητικής επιτήρησης περιελάμβαναν 10.088 άτομα (6.995 γυναίκες ηλικίας 9 έως 45 ετών και 3.093 άντρες ηλικίας 9 έως 26 ετών κατά την εισαγωγή στη μελέτη) που έλαβαν Silgard και 7.995 άτομα (5.692 γυναίκες και 2.303 άντρες) που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (77,1% των εμβολιαζομένων μέσα σε 5 ημέρες μετά από οποιαδήποτε επίσκεψη εμβολιασμού) και κεφαλαλγία (16,6% των εμβολιαζομένων). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες σε ένταση.

#### ***B. Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα***

##### **Κλινικές Μελέτες**

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις σχετιζόμενες με το εμβόλιο ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν μεταξύ των ληπτών του Silgard σε συχνότητα τουλάχιστον 1,0% και επίσης σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι παρατηρήθηκε μεταξύ των ληπτών εικονικού φαρμάκου.

Κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα εμφάνισης χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη:

[Πολύ Συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ Σπάνιες ( $< 1/10.000$ )]

##### **Εμπειρία μετά την κυκλοφορία**

Ο Πίνακας 1 επίσης περιλαμβάνει επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί αυθόρμητα στη διάρκεια της εμπορικής χρήσης του Silgard παγκοσμίως. Επειδή αυτά τα περιστατικά αναφέρθηκαν οικειοθελώς από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατόν να υπολογιστεί αξιόπιστα η συχνότητά εμφάνισής τους ή να αποδειχθεί μία αιτιολογική σχέση με την έκθεση στο εμβόλιο. Συνεπώς, η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών χαρακτηρίζεται ως «άγνωστη».

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες Ενέργειες Μετά τη Χορήγηση του Silgard από τις Κλινικές Μελέτες και την Παρακολούθηση μετά την Κυκλοφορία

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα εμφάνισης	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	Άγνωστη	Κυτταρίτιδα στη θέση ένεσης*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:	Άγνωστη	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα*, λεμφαδενοπάθεια*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Άγνωστη	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών /αναφυλακτοειδών αντιδράσεων*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνή	Κεφαλαλγία
	Άγνωστη	Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα*, Ζάλη <sup>1</sup> , σύνδρομο Guillain-Barré*, λιποθυμία μερικές φορές συνοδευόμενη από τονικο-κλονικές κινήσεις*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνή	Ναυτία
	Άγνωστη	Έμετος*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνή	Πόνος στα άκρα
	Άγνωστη	Αρθραλγία*, Μυαλγία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνή	Στη θέση ένεσης: ερύθημα, άλγος, οίδημα
	Συχνή	Πυρεξία Στη θέση ένεσης: αιμάτωμα, κνίδωση
	Άγνωστη	Αδιαθεσία*, ρίγος*, κόπωση*, αίσθημα κούρασης*

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία (η συχνότητα δεν μπορεί να προσδιοριστεί από τα διαθέσιμα στοιχεία)

<sup>1</sup> Στη διάρκεια των κλινικών μελετών, η ζάλη παρατηρήθηκε ως μια συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση στις γυναίκες. Στους άντρες δεν παρατηρήθηκε ζάλη σε μεγαλύτερη συχνότητα σε αυτούς που εμβολιάστηκαν σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, σε κλινικές μελέτες οι ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες ο ερευνητής της μελέτης θεώρησε ότι σχετίζονται με το εμβόλιο ή το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν σε συχνότητες μικρότερες από 1%:

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:

Πολύ σπάνιες: βρογχόσπασμος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Σπάνιες: κνίδωση

Εννέα περιπτώσεις (0,06%) κνίδωσης αναφέρθηκαν στην ομάδα του Silgard και 20 περιπτώσεις (0,15%) παρατηρήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που περιείχε ανοσοενισχυτικό.

Στις κλινικές μελέτες, τα άτομα στον Πληθυσμό Ασφάλειας ανέφεραν οποιεσδήποτε νέες ιατρικές καταστάσεις κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Ανάμεσα σε 15.706 άτομα που έλαβαν Silgard και 13.617 άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο, υπήρξαν 39 περιπτώσεις μη-ειδικής αρθρίτιδας/αρθροπάθειας που αναφέρθηκαν, 24 στην ομάδα του Silgard και 15 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε μία κλινική μελέτη με 843 υγιείς έφηβους αγόρια και κορίτσια ηλικίας 11-17 ετών, η χορήγηση της πρώτης δόσης του Silgard ταυτόχρονα με συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη [ακκυταρικό, συστατικό] και πολιομυελίτιδας [αδρανοποιημένο, έδειξε συχνότερα οίδημα στο σημείο της ένεσης και κεφαλαλγία μετά την ταυτόχρονη χορήγηση. Οι διαφορές που

παρατηρήθηκαν ήταν <10% και στην πλειοψηφία των ατόμων οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν από ήπιες έως μέτριες σε ένταση.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχουν αναφορές χορήγησης περισσότερων από τις συνιστώμενες δόσεις Silgard.

Γενικά, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε επί υπερδοσολογίας ήταν συγκρίσιμο με αυτό των συνιστώμενων εφάπαξ δόσεων του Silgard.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εμβόλια Ιών, κωδικός ATC: J07BM01

#### *Μηχανισμός Δράσης*

Το Silgard είναι ένα ανοσοενισχυμένο μη λοιμογόνο ανασυνδυασμένο τετραδύναμο εμβόλιο που παρασκευάζεται από υψηλής καθαρότητας σωματίδια προσομοιάζοντα του ιού (VLPs) της μείζονος καινιδικής πρωτεΐνης L1 των τύπων 6, 11, 16 και 18 του HPV. Τα VLPs δεν περιέχουν DNA του ιού, δεν μπορούν να μολύνουν τα κύτταρα, να αναπαραχθούν ή να προκαλέσουν νόσο. Ο HPV μολύνει μόνο τους ανθρώπους, αλλά μελέτες σε ζώα με ανάλογους ιούς των θηλωμάτων υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα των εμβολίων LI VLP επιτυγχάνεται δια μέσου της ανάπτυξης χυμικής ανοσολογικής απάντησης.

Ο HPV 16 και ο HPV 18 υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνοι για το περίπου 70% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας και το 75-80% των καρκίνων του πρωκτού, το 80% του αδενοκαρκινώματος in situ (AIS), το 45-70% της υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3), το 25% της χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 1), για περίπου το 70% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του αιδοίου (VIN 2/3) και του κόλπου (VaIN 2/3) και το 80% της σχετιζόμενης με τον HPV υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του πρωκτού. Οι HPV 6 και 11 είναι υπεύθυνοι για το περίπου 90% των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων και το 10% της χαμηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας (CIN 1). Οι βλάβες CIN 3 και AIS έχουν γίνει αποδεκτές ως άμεσα πρόδρομα στάδια του διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Ο όρος «προκαρκινικές γεννητικές αλλοιώσεις» στην παράγραφο 4.1. αντιστοιχεί στην υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN 2/3), στην υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του αιδοίου (VIN 2/3) και στην υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του κόλπου (VaIN 2/3).

Ο όρος «προκαρκινικές αλλοιώσεις του πρωκτού» στη παράγραφο 4.1. αντιστοιχεί στην υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του πρωκτού (AIN 2/3).

Η ένδειξη βασίζεται στην απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Silgard σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 45 ετών και σε άνδρες ηλικίας 16 έως 26 ετών και στην απόδειξη της ανοσογονικότητας του Silgard σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 15 ετών.



### Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες 16 μέχρι 26 ετών

Η αποτελεσματικότητα του Silgard σε γυναίκες ηλικίας 16 μέχρι 26 ετών αξιολογήθηκε σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες Φάσης II και III που περιελάμβαναν συνολικά 20.541 γυναίκες, που εμβολιάστηκαν κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη χωρίς προηγούμενο έλεγχο για την παρουσία λοίμωξης από HPV.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν βλάβες του αιδοίου και του κόλπου (ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων, VIN, VaIN), και οποιουδήποτε βαθμού βλάβη CIN και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με HPV 6, 11, 16, ή 18 (Πρωτόκολλο 013, FUTURE I), βλάβη CIN 2/3, AIS και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με HPV 16 ή 18 (Πρωτόκολλο 015, FUTURE II), εμμένουσα λοίμωξη και νόσο που σχετίζονται με HPV 6, 11, 16, ή 18 (Πρωτόκολλο 007) και εμμένουσα λοίμωξη που σχετίζεται με HPV 16 (Πρωτόκολλο 005). Οι αρχικές αναλύσεις της αποτελεσματικότητας, όσον αφορά στους HPV τύπους τους εμβολίου (HPV 6, 11, 16 και 18), διεξήχθησαν στον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PPE) (πχ. και οι 3 εμβολιασμοί μέσα σε 1 χρόνο από την εισαγωγή στη μελέτη, χωρίς μεγάλες αποκλίσεις από το πρωτόκολλο και χωρίς να έχουν μολυνθεί από τον(ους) σχετικό(ούς) τύπο(ους) HPV πριν τη δόση 1 και μέχρι 1 μήνα Μετά τη δόση 3 (Μήνας 7).

Η αποτελεσματικότητα παρουσιάζεται στη συνδυασμένη ανάλυση των πρωτοκόλλων της μελέτης. Η αποτελεσματικότητα για τη βλάβη CIN2/3 ή AIS που σχετίζεται με HPV 16/18 βασίζεται στα δεδομένα του πρωτοκόλλου 005 (καταληκτικά σημεία που σχετίζονται μόνο με τον 16), 007, 013 και 015. Η αποτελεσματικότητα για όλα τα υπόλοιπα καταληκτικά σημεία βασίζεται στα πρωτόκολλα 007, 013 και 015. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για αυτές τις μελέτες ήταν 4.0, 3.0, 3.0 και 3.0 χρόνια για το Πρωτόκολλο 005, το Πρωτόκολλο 007, το Πρωτόκολλο 013 και το Πρωτόκολλο 015, αντίστοιχα. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για τα συνδυασμένα πρωτόκολλα (005, 007, 013 και 015) ήταν 3,6 χρόνια. Αποτελέσματα από μεμονωμένες μελέτες υποστηρίζουν τα αποτελέσματα από τη συνδυασμένη ανάλυση. Το Silgard ήταν αποτελεσματικό έναντι στη HPV νόσο που προκαλείται από κάθε ένα από τους τέσσερις HPV τύπους του εμβολίου. Στο τέλος της μελέτης, τα άτομα που εισήχθησαν στις δύο μελέτες Φάσης-III (Πρωτόκολλο 013 και Πρωτόκολλο 015), παρακολούθηθηκαν για έως 4 χρόνια (διάμεση τιμή 3,7 χρόνια).

Η Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία του Τραχήλου της Μήτρας (CIN) Βαθμού 2/3 (μέτρια έως υψηλού βαθμού δυσπλασία) και το αδενοκαρκίνωμα in situ (AIS) χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές ως υποκατάστατος δείκτης για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Στην μακροπρόθεσμη μελέτη επέκτασης του Πρωτοκόλλου 015, παρακολούθηθηκαν 2084 γυναίκες ηλικίας 16-23 ετών κατά τον εμβολιασμό με Silgard στην βασική μελέτη. Στον πληθυσμό PPE, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις HPV νοσημάτων (υψηλού βαθμού CIN που σχετιζόταν με τους τύπους HPV 6/11/16/18) για περίπου 12 χρόνια. Σε αυτή τη μελέτη δείχθηκε μία διαρκής προστασία στατιστικά σημαντική για έως περίπου 10 χρόνια.

### Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες που δεν είχαν εκτεθεί στο(ους) σχετικό(ους) τύπο(ους) HPV του εμβολίου

Η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκε αρχίζοντας μετά την επίσκεψη το Μήνα 7. Συνολικά, το 73% των γυναικών δεν είχαν εκτεθεί (PCR αρνητικές και οροαρνητικές) και στους 4 τύπους HPV κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα για τα σχετικά καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκε στα 2 χρόνια μετά την εισαγωγή στη μελέτη και στο τέλος της μελέτης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης=3,6 χρόνια), στον πληθυσμό με βάση το πρωτόκολλο παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Σε μια συμπληρωματική ανάλυση, η αποτελεσματικότητα του Silgard αξιολογήθηκε έναντι των CIN 3 και AIS που σχετίζονται με τον HPV 16/18.

Πίνακας 2 : Ανάλυση της αποτελεσματικότητας του Silgard έναντι των υψηλού βαθμού βλαβών του τραχήλου της μήτρας στον πληθυσμό PPE

	Silgard	Εικονικό Φάρμακο	% Αποτελεσματικότητα στα 2 χρόνια (95% CI)	Silgard	Εικονικό Φάρμακο	% Αποτελεσματικότητα*** στο τέλος της μελέτης (95% CI)
	Αριθμός Περιπτώσεων	Αριθμός Περιπτώσεων		Αριθμός Περιπτώσεων	Αριθμός Περιπτώσεων	
	Αριθμός ατόμων*	Αριθμός ατόμων*		Αριθμός ατόμων*	Αριθμός ατόμων*	
<b>CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με HPV 16/18</b>	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
<b>CIN 3 που σχετίζεται με HPV 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
<b>AIS που σχετίζεται με HPV 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

\* Αριθμός ατόμων με τουλάχιστον μία επίσκεψη παρακολούθησης μετά το Μήνα 7

\*\* Με βάση τις ιολογικές εξετάσεις, η πρώτη περίπτωση CIN 3 σε μια ασθενή με χρόνια λοίμωξη από HPV52 είναι πολύ πιθανόν να συνδέεται αιτιολογικά με τον HPV52. Σε μόνο 1 από τα 11 δείγματα βρέθηκε HPV 16 (το Μήνα 32,5) και δεν ανιχνεύτηκε σε ιστό ο οποίος αφαιρέθηκε κατά τη διάρκεια της LEEP (Χρήση Αγκύλης Διαθερμίας). Η δεύτερη περίπτωση CIN 3 παρατηρήθηκε σε μια ασθενή με λοίμωξη από HPV 51 την Ημέρα 1 (σε 2 από τα 9 δείγματα). Ο HPV 16 ανιχνεύτηκε σε μια βιοψία τον Μήνα 51 (σε 1 από τα 9 δείγματα) και ο HPV 56 ανιχνεύτηκε σε 3 από 9 δείγματα το Μήνα 52 σε ιστό ο οποίος αφαιρέθηκε κατά τη διάρκεια της LEEP.

\*\*\* Ασθενείς υπό παρακολούθηση έως 4 χρόνια (διάμεση διάρκεια 3,6 χρόνια)

Σημείωση: Εκτιμήσεις σημείων και διαστήματα εμπιστοσύνης προσαρμόζονται ανά ανθρωποέτη της περιόδου παρακολούθησης.

Στο τέλος της μελέτης και στα συνδυασμένα πρωτόκολλα,

- η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της βλάβης CIN 1 που σχετίζεται με τους τύπους HPV 6,11,16 και 18 ήταν 95,9% (95% CI: 91.4, 98.4),
- η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι των βλαβών CIN (1,2,3) ή AIS που σχετίζονται με τους τύπους HPV 6,11,16 και 18 ήταν 96,0% (95% CI: 92.3, 98.2),
- η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι των βλαβών VIN 2/3 και VaIN 2/3 που σχετίζονται με τους τύπους HPV 6,11,16 και 18 ήταν 100% (95% CI: 67.2, 100) και 100% (95% CI: 55.4, 100) αντίστοιχα.
- η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με τους τύπους HPV 6,11,16 και 18 ήταν 99.0% (95% CI: 96.2, 99.9).

Στο Πρωτόκολλο 012, η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της 6μηνιας κατά ορισμό εμμένουσας λοίμωξης [θετικά δείγματα σε δύο ή περισσότερες συνεχής επισκέψεις με διάστημα 6 μηνών ( $\pm$  1 μήνα) ή περισσότερο] που σχετίζεται με τον HPV 16 ήταν 98,7% (95% CI: 95.1, 99.8) και 100,0% (95% CI: 93.2, 100.0) για τον HPV 18 αντίστοιχως, μετά από παρακολούθηση μέχρι και 4 χρόνια (μέσος όρος 3,6 χρόνια). Για τη 12μηνια κατά ορισμό εμμένουσα λοίμωξη, η αποτελεσματικότητα έναντι στον HPV 16 ήταν 100,0% (95% CI: 93.9, 100.0) και 100,0% (95% CI: 79.9, 100.0) για τον HPV 18 αντίστοιχως.

Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες με απόδειξη λοίμωξης ή νόσου από HPV 6,11,16 ή 18 την ημέρα 1

Δεν υπήρξε απόδειξη προστασίας από τη νόσο που προκλήθηκε από τους HPV τύπους του εμβολίου για τους οποίους οι γυναίκες ήταν PCR θετικές την ημέρα 1. Οι γυναίκες που είχαν ήδη μολυνθεί με ένα ή περισσότερους τύπους HPV του εμβολίου πριν από τον εμβολιασμό ήταν προστατευμένες από την κλινική νόσο που προκλήθηκε από τους υπόλοιπους τύπους HPV του εμβολίου.

Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη ή νόσο που οφείλεται στον HPV 6,11,16 ή 18

Ο τροποποιημένος στην πρόθεση για θεραπεία (ITT) πληθυσμός, συμπεριλάμβανε γυναίκες ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση HPV την Ημέρα 1, οι οποίες έλαβαν τουλάχιστον μία δόση εμβολίου και στις οποίες η καταγραφή των περιπτώσεων άρχισε 1 μήνα μετά τη δόση 1. Αυτός ο πληθυσμός προσεγγίζει το γενικό πληθυσμό των γυναικών όσον αφορά τον επιπολασμό της HPV λοίμωξης ή της νόσου κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελεσματικότητα του Silgard, στις υψηλού βαθμού αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, στο τροποποιημένο ITT πληθυσμό στον οποίο συμπεριλαμβάνονται γυναίκες ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση HPV

	Silgard	Εικονικό Φάρμακο	% Αποτελεσματικότητα** στα 2 χρόνια (95% CI)	Silgard	Εικονικό Φάρμακο	% Αποτελεσματικότητα** στο τέλος της μελέτης (95% CI)
	Αριθμός περιπτώσεων	Αριθμός περιπτώσεων		Αριθμός περιπτώσεων	Αριθμός περιπτώσεων	
	Αριθμός ατόμων*	Αριθμός ατόμων*		Αριθμός ατόμων*	Αριθμός ατόμων*	
CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με HPV 16 ή HPV 18	122 9831	201 9896	39.0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 που σχετίζεται με HPV 16/18	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS που σχετίζεται με HPV 16/18	5 9831	11 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0, 87.3)

\* Αριθμός ατόμων με τουλάχιστον μία επίσκεψη παρακολούθησης 30 ημέρες μετά την Ημέρα 1

\*\* Η ποσοστιαία αποτελεσματικότητα υπολογίζεται από τα συνδυασμένα πρωτόκολλα. Η αποτελεσματικότητα για τις βλάβες CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με τους HPV16/18 βασίζεται στα δεδομένα από τα πρωτόκολλα 005 (καταληκτικά σημεία που σχετίζονται μόνο με τον HPV16), 007, 013 και 015. Οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση έως 4 χρόνια (διάμεση τιμή 3,6 χρόνια).

Σημείωση: Εκτιμήσεις σημείων και διαστήματα εμπιστοσύνης προσαρμόζονται ανά ανθρωποέτη της περιόδου παρακολούθησης.

Η αποτελεσματικότητα έναντι της βλάβης VIN 2/3 που σχετίζεται με τους HPV 6,11,16,18 ήταν 73,3% (95% CI: 40.3, 89.4), έναντι της βλάβης VaIN 2/3 που σχετίζεται με τους HPV 6,11,16,18 ήταν 85,7% (95% CI: 37.6, 98.4) και έναντι των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με τους HPV 6,11,16,18 ήταν 80,3% (95% CI: 73.9, 85.3) στα συνδυασμένα πρωτόκολλα στο τέλος της μελέτης.

Συνολικά, το 12% του πληθυσμού της συνδυασμένης μελέτης είχε παθολογικό αποτέλεσμα στην εξέταση κατά Παπανικολάου, ενδεικτικό βλάβης CIN την Ημέρα 1. Ανάμεσα στις γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα στην εξέταση κατά Παπανικολάου την Ημέρα 1 που δεν είχαν εκτεθεί στους σχετικούς τύπους HPV του εμβολίου την Ημέρα 1, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου παρέμεινε υψηλή. Ανάμεσα στις γυναίκες με παθολογικό αποτέλεσμα στην εξέταση κατά Παπανικολάου την Ημέρα 1 που είχαν ήδη μολυνθεί από τους σχετικούς τύπους HPV του εμβολίου την Ημέρα 1, δεν παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

## Προστασία Έναντι του Συνολικού Φορτίου της HPV νόσου στον Τραχήλο της Μήτρας σε Γυναίκες ηλικίας από 16 μέχρι 26 ετών

Η επίδραση του Silgard έναντι του συνολικού κινδύνου νόσου του τραχήλου της μήτρας από HPV, (δηλαδή νόσος που προκαλείται από οποιονδήποτε HPV τύπο) αξιολογήθηκε ξεκινώντας 30 ημέρες μετά την πρώτη δόση σε 17.599 άτομα που συμμετείχαν στις δύο μελέτες αποτελεσματικότητας φάσης III (Πρωτόκολλο 013 και 015). Ανάμεσα στις γυναίκες που δεν είχαν εκτεθεί σε κανέναν από τους 14 συχνούς τύπους HPV και είχαν ένα αρνητικό Τεστ Παπανικολάου την Ημέρα 1, η χορήγηση του Silgard μείωσε την συχνότητα εμφάνισης των βλαβών CIN 2/3 ή AIS που προκαλούνται από τους HPV τύπους του εμβολίου ή από HPV τύπους που δεν περιέχονται στο εμβόλιο κατά 42,7% (95% CI: 23.7, 57.3), και τους ακροχορδόνες των γεννητικών οργάνων κατά 82,8% (95% CI: 74.3, 88.8) στο τέλος της μελέτης.

Στον τροποποιημένο ITT πληθυσμό, το όφελος του εμβολίου σε σχέση με τη συνολική συχνότητα εμφάνισης των βλαβών CIN 2/3 ή AIS (που προκαλούνται από οποιονδήποτε HPV τύπο) και των ακροχορδόνων των γεννητικών οργάνων ήταν πολύ χαμηλότερη, με μείωση 18,4% (95% CI: 7.0, 28.4) και 62,5% (95% CI: 54.0, 69.5), αντίστοιχα, καθώς το Silgard δεν επηρεάζει την πορεία των λοιμώξεων ή της νόσου που είναι παρούσες κατά την έναρξη του εμβολιασμού.

## Επίδραση σε Καθορισμένες Διαδικασίες Θεραπείας του Τραχήλου της Μήτρας

Η επίδραση του Silgard στα ποσοστά των Καθορισμένων Διαδικασιών Θεραπείας του Τραχήλου της Μήτρας, ανεξάρτητα από την αιτιολογική σχέση με τους HPV τύπους, αξιολογήθηκε σε 18.150 άτομα που συμμετείχαν στο Πρωτόκολλο 007, στο Πρωτόκολλο 013 και 015. Στον πληθυσμό που δεν είχε μολυνθεί από HPV (δεν είχαν μολυνθεί από κανέναν από 14 συχνούς HPV τύπους και είχαν αρνητικό Παπ τεστ την Ημέρα 1), το Silgard μείωσε το ποσοστό των γυναικών που υποβλήθηκαν σε μια καθορισμένη διαδικασία θεραπείας του τραχήλου της μήτρας (με χρήση Αγκύλης Διαθερμίας ή Κωνοειδή Εκτομή με Νυστέρι) κατά 41,9% (95% CI: 27.7, 53.5) στο τέλος της μελέτης. Στον ITT πληθυσμό η αντίστοιχη μείωση ήταν 23,9% (95% CI: 15.2, 31.7).

## Αποτελεσματικότητα διασταυρούμενης προστασίας

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της βλάβης CIN (οποιοδήποτε βαθμού) και της βλάβης CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με 16 HPV τύπους που δεν περιέχονται στο εμβόλιο (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) οι οποίοι σχετίζονται δομικά με τον HPV 16 ή τον HPV 18 αξιολογήθηκε στη συνδυασμένη βάση δεδομένων για την αποτελεσματικότητα της Φάσης III (N= 17.599) μετά από διάμεση παρακολούθηση 3,7 έτη (στο τέλος της μελέτης). Μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα έναντι των καταληκτικών σημείων των νοσημάτων που προκαλούνται από προκαθορισμένους συνδυασμούς HPV τύπων που δεν περιέχονται στο εμβόλιο. Οι μελέτες δεν ήταν ισχυρές στο να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα έναντι των νοσημάτων που προκαλούνται από μεμονωμένους HPV τύπους.

Η αρχική ανάλυση διεξάχθηκε σε πληθυσμούς με καθορισμένο τύπο, η οποία απαιτούσε οι γυναίκες να είναι αρνητικές στον τύπο για τον οποίο εξετάζονται, αλλά που θα μπορούσαν να είναι θετικές σε άλλους HPV τύπους (96% του συνολικού πληθυσμού). Το αρχικό χρονικό σημείο της ανάλυσης 3 χρόνια μετά, δεν ήταν στατιστικά σημαντικό για όλα τα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία. Τα τελικά αποτελέσματα στο τέλος της μελέτης για τη συνδυασμένη επίπτωση της βλάβης CIN 2/3 ή AIS σε αυτόν τον πληθυσμό μετά από διάμεση παρακολούθηση 3,7 χρόνια παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Για τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα παρουσιάστηκε έναντι νοσημάτων από τους HPV τύπους που σχετίζονται φυλογενετικά με τον HPV 16 (κυρίως HPV 31) ενώ καμία στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα δεν παρατηρήθηκε για τους HPV τύπους που σχετίζονται φυλογενετικά με τον HPV 18 (συμπεριλαμβανομένου του HPV 45). Για τους 10 μεμονωμένους HPV τύπους, στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα βρέθηκε μόνο για τον HPV 31.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα για τη βλάβη CIN 2/3 ή AIS σε άτομα που δεν έχουν εκτεθεί σε κάποιο Ειδικό-τύπο HPV<sup>†</sup> (αποτελέσματα στο τέλος της μελέτης)

Δεν έχουν εκτεθεί σε $\geq 1$ HPV Τύπους				
Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο	Silgard	Εικονικό φάρμακο	% Αποτελεσματικότητα	95% CI
	περιπτώσεις	περιπτώσεις		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 HPV Τύποι που δεν περιέχονται στο εμβόλιο <sup>  </sup>	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Τύποι που σχετίζονται με τον HPV-16 (είδος A9)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 <sup>†</sup>
Τύποι που σχετίζονται με τον HPV-18 (είδος A7)	34	46	25.9%	<0, 53.9 <sup>†</sup>
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 <sup>†</sup>
Είδος A5 (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 <sup>†</sup>
Είδος A6 (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Οι μελέτες δεν ήταν ισχυρές στο να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα έναντι νοσήματος που προκαλείται από μεμονωμένους HPV τύπους.

<sup>‡</sup> Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στη μείωση των βλαβών CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με τον HPV 31

<sup>§</sup> Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στη μείωση των βλαβών CIN 2/3 ή AIS που σχετίζονται με τους HPV 31, 33, 52, και 58

<sup>||</sup> Περιλαμβάνει με μέθοδο-ταυτοποίησης τους HPV τύπους 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, και 59 που δεν περιέχονται στο εμβόλιο.

#### Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες 24 μέχρι 45 ετών

Η αποτελεσματικότητα του Silgard σε γυναίκες ηλικίας 24 μέχρι 45 ετών αξιολογήθηκε σε 1 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης III (Πρωτόκολλο 019, FUTURE III), στην οποία συμπεριλήφθηκαν συνολικά 3.817 γυναίκες, οι οποίες κατά την εισαγωγή στη μελέτη εμβολιάστηκαν χωρίς να ελεγχθούν προηγουμένως για παρουσία HPV λοίμωξης.

Τα πρωταρχικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη συνδυασμένη επίπτωση της εμμένουσας λοίμωξης (με τον ορισμό των 6 μηνών), των γεννητικών κονδυλωμάτων, των αλλοιώσεων του αιδοίου και του κόλπου, των CIN οποιουδήποτε βαθμού, του AIS και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τον HPV 6,11,16 ή 18 και με τους HPV 16 ή 18. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για αυτή τη μελέτη ήταν 4,0 χρόνια.

Στην μακροπρόθεσμη μελέτη επέκτασης του Πρωτοκόλλου 019, παρακολούθηθηκαν 685 γυναίκες ηλικίας 24-45 ετών κατά τον εμβολιασμό με Silgard στην βασική μελέτη. Στον πληθυσμό PPE, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις HPV νοσημάτων (οποιοδήποτε βαθμού CIN σχετιζόμενου με τους τύπους HPV 6/11/16/18 των ακροχορδώνων των γεννητικών οργάνων) για έως 10,1 χρόνια (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 8,7 χρόνια).

### Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες που δεν είχαν εκτεθεί στο(ους) σχετικό(ούς) HPV τύπο(ους) του εμβολίου

Οι πρωταρχικές αναλύσεις της αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό όπου μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PPE) (δηλαδή και οι 3 εμβολιασμοί μέσα σε ένα χρόνο από την εισαγωγή, χωρίς σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο και χωρίς να έχουν εκτεθεί στους αντίστοιχους HPV τύπους πριν τη δόση 1 και μέχρι 1 μήνα μετά τη δόση 3 (Μήνας 7)). Η αποτελεσματικότητα υπολογίστηκε ξεκινώντας μετά την επίσκεψη το Μήνα 7. Συνολικά το 67% των ατόμων δεν είχαν εκτεθεί (PCR αρνητικές και οροαρνητικές) σε κανένα από τους 4 HPV τύπους κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της συνδυασμένης επίπτωσης της εμμένουσας λοίμωξης των γεννητικών κονδυλωμάτων, των αλλοιώσεων του αιδοίου και του κόλπου, των CIN οποιουδήποτε βαθμού, του AIS, και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τους HPV 6, 11, 16 ή 18 ήταν 88,7% (95% CI: 78,1, 94,8).

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της συνδυασμένης επίπτωσης της εμμένουσας λοίμωξης, των γεννητικών κονδυλωμάτων, των αλλοιώσεων του αιδοίου και του κόλπου, των CIN οποιουδήποτε βαθμού, του AIS, και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τους HPV 16 ή 18 ήταν 84,7% (95% CI: 67,5, 93,7).

### Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη ή νόσο που οφείλεται στον HPV 6,11,16 ή 18

Ο πληθυσμός της Ομάδας Πλήρους ανάλυσης (γνωστός και ως ITT πληθυσμός) περιελάμβανε γυναίκες ανεξαρτήτως της αρχικής τους κατάστασης έναντι του HPV την Ημέρα 1, οι οποίες έλαβαν τουλάχιστον έναν εμβολιασμό και στις οποίες η καταμέτρηση περιστατικών άρχισε την Ημέρα 1. Αυτός ο πληθυσμός προσεγγίζει τον γενικό πληθυσμό των γυναικών όσον αφορά τον επιπολασμό της HPV λοίμωξης ή νόσου κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της συνδυασμένης επίπτωσης της εμμένουσας λοίμωξης, των γεννητικών κονδυλωμάτων, των αλλοιώσεων του αιδοίου και του κόλπου, των CIN οποιουδήποτε βαθμού, του AIS, και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τους HPV 6, 11, 16 ή 18 ήταν 47,2% (95% CI: 33,5, 58,2).

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι της συνδυασμένης επίπτωσης της εμμένουσας λοίμωξης, των γεννητικών κονδυλωμάτων, των αλλοιώσεων του αιδοίου και του κόλπου, των CIN οποιουδήποτε βαθμού, του AIS και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που σχετίζονται με τον HPV 16 ή 18 ήταν 41,6% (95% CI: 24,3, 55,2).

### Αποτελεσματικότητα σε γυναίκες (16 έως 45 ετών) με ένδειξη προηγούμενης μόλυνσης με κάποιο τύπο HPV του εμβολίου (οροθετικές) η οποία δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμη στην έναρξη του εμβολιασμού (PCR αρνητική)

Στην ανάλυση post hoc των ατόμων (που έλαβαν τουλάχιστον έναν εμβολιασμό) με ένδειξη προηγούμενης μόλυνσης με κάποιο από τους HPV τύπους του εμβολίου (οροθετικά) η οποία δεν ήταν ανιχνεύσιμη (PCR αρνητικό) στην έναρξη του εμβολιασμού, η αποτελεσματικότητα του Silgard για την προστασία από καταστάσεις λόγω επανεμφάνισης του ίδιου τύπου HPV ήταν 100% (95% CI: 62,8, 100,0- 0 έναντι 12 περιπτώσεων [n=2572 από συγκεντρωτικές μελέτες σε νεαρές γυναίκες]) έναντι των CIN2/3, VIN2/3, VaIN 2/3 και των ακροχορδώνων των γεννητικών οργάνων που σχετίζονται με τους HPV 6, 11, 16 και 18 σε γυναίκες 16 έως 26 ετών. Η αποτελεσματικότητα ήταν 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5- 6 έναντι 20 περιπτώσεων [n= 832 από συνδυασμένες μελέτες σε νεαρές και ενήλικες γυναίκες]) έναντι εμμένουσας λοίμωξης που σχετίζεται με τους HPV 16 και 18 σε γυναίκες 16 έως 45 ετών.

### Αποτελεσματικότητα σε άνδρες 16 έως 26 ετών

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε έναντι των εξωτερικών γεννητικών κονδυλωμάτων της πείκης/ περινεϊκής/περιπρωκτικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (PIN) βαθμού 1/2/3 και της εμμένουσας λοίμωξης που σχετίζονται με τους HPV τύπους 6,11,16,18.

Η αποτελεσματικότητα του Silgard αξιολογήθηκε σε άντρες 16 έως 26 ετών σε μία με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης III (Πρωτόκολλο 020), που συμπεριλάμβανε συνολικά 4.055 άντρες που συμμετείχαν και εμβολιάστηκαν χωρίς προηγούμενο έλεγχο για παρουσία HPV λοίμωξης. Η διάμεση διάρκεια αυτής της παρακολούθησης ήταν 2,9 χρόνια.

Σε ένα υποπληθυσμό 598 ανδρών (SILGARD=299, εικονικό φάρμακο=299) στο Πρωτόκολλο 020, που παραδέχτηκαν οι ίδιοι ότι έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (MSM) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα έναντι την ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (AIN αλλοιώσεις βαθμού 1/2/3) και του καρκίνου του πρωκτού, καθώς και της ενδο-πρωκτικής εμμένουσας λοίμωξης.

Οι άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (MSM) είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για HPV λοίμωξη του πρωκτού σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το απόλυτο όφελος του εμβολιασμού στα πλαίσια της πρόληψης του καρκίνου του πρωκτού στο γενικό πληθυσμό αναμένεται να είναι πολύ χαμηλό.

Η HIV λοίμωξη ήταν ένα κριτήριο αποκλεισμού (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

### Αποτελεσματικότητα σε Άνδρες που δεν έχουν εκτεθεί σε κάποιο σχετικό HPV τύπο του εμβολίου

Οι αρχικές αναλύσεις της αποτελεσματικότητας, σε σχέση με τους HPV τύπους του εμβολίου (HPV 6,11,16,18), διεξάχθηκαν στον πληθυσμό όπου μετρήθηκε η αποτελεσματικότητα σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PPE) (δηλαδή και οι 3 εμβολιασμοί έγιναν μέσα σε 1 έτος από την εισαγωγή στη μελέτη, δεν υπήρχαν σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο και δεν υπήρχε λοίμωξη στους σχετικούς HPV τύπους πριν τη δόση 1 μέχρι και 1 μήνα μετά τη Δόση 3 (Μήνας 7)). Η αποτελεσματικότητα μετρήθηκε με αφετηρία την επίσκεψη μετά το Μήνα 7. Συνολικά το 83% των ανδρών (87% των ετεροφυλόφιλων ατόμων και 61% των ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (MSM) δεν είχαν μολυνθεί (PCR αρνητικοί και οροαρνητικοί) από κανέναν από τους 4 HPV τύπους κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία Πρωκτού (AIN) βαθμού 2/3 (μέτρια έως μεγάλου βαθμού δυσπλασία) χρησιμοποιήθηκε στις κλινικές μελέτες ως υποκατάστατος δείκτης για τον καρκίνο του πρωκτού.

Η αποτελεσματικότητα για τα σχετικά καταληκτικά σημεία που αναλύθηκαν στο τέλος της μελέτης (διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης 2,4 χρόνια) στο πληθυσμό βάση πρωτοκόλλου παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Η αποτελεσματικότητα έναντι των PIN βαθμού 1/2/3 δεν αποδείχθηκε.

Πίνακας 5: Αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων στον PPE\* Πληθυσμό των ανδρών ηλικίας 16-26 ετών

Καταληκτικό σημείο	Silgard		Εικονικό Φάρμακο		% Αποτελεσματικότητα (95%CI)
	N	Αριθμός Περιπτώσεων	N	Αριθμός Περιπτώσεων	
Εξωτερικές γεννητικές αλλοιώσεις σχετιζόμενες με HPV 6/11/16/18					
Εξωτερικές γεννητικές αλλοιώσεις	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Γεννητικά κονδυλώματα	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

\*Τα άτομα στον PPE πληθυσμό έλαβαν και τους 3 εμβολιασμούς μέσα σε 1 χρόνο από την εισαγωγή στη μελέτη, δεν είχαν σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο και δεν είχαν μολυνθεί από τους αντίστοιχους HPV τύπο(ους) πριν τη δόση 1 και μέχρι 1 μήνα μετά τη Δόση 3 (Μήνας 7).

Στο τέλος της μελέτης, στην ανάλυση για πρωκτικές αλλοιώσεις στον πληθυσμό ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (MSM) (διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 2,15 έτη), η προστατευτική επίδραση έναντι των AIN 2/3 που σχετίζονται με HPV 6,11,16,18 ήταν 74,9% (95% CI 8,8, 95,4- 3/194 έναντι 13/208) και έναντι AIN 2/3 που σχετίζονται είτε με HPV 16 ή HPV 18 ήταν 86,6% (95% CI 0,0, 99,7-1/194 έναντι 8/208).

Η διάρκεια προστασίας έναντι του καρκίνου του πρωκτού είναι προς το παρόν άγνωστη. Στην μελέτη επέκτασης μακράς διάρκειας του Πρωτοκόλλου 020, παρακολούθηθηκαν 917 άνδρες ηλικίας 16-26 ετών κατά τον εμβολιασμό με Silgard στην βασική μελέτη. Στον πληθυσμό PPE, δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση γεννητικών κονδυλωμάτων που σχετίζονται με τους τύπους HPV 6/11, εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με τους HPV 6/11/16/18 ή υψηλού βαθμού αλλοίωση AIN που σχετίζεται με τους HPV 6/11/16/18 σε άνδρες που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες, MSM για έως 11,5 χρόνια (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 9,5 χρόνια).

#### Αποτελεσματικότητα σε άνδρες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη ή νόσο από HPV 6,11,16 ή 18

Η Πλήρης Ομάδα Ανάλυσης του πληθυσμού περιείχε άνδρες ανεξάρτητα από την αρχική κατάσταση HPV την Ημέρα 1, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον έναν εμβολιασμό και στους οποίους η αρίθμηση των περιπτώσεων ξεκίνησε την Ημέρα 1. Αυτός ο πληθυσμός προσεγγίζει τον γενικό πληθυσμό των ανδρών όσον αφορά τον επιπολασμό HPV λοίμωξης ή νόσου κατά την εισαγωγή στη μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι των εξωτερικών γεννητικών κονδυλωμάτων που σχετίζονται με HPV 6,11,16,18 ήταν 68,1% (95% CI: 48,8, 79,3).

Η αποτελεσματικότητα του Silgard έναντι των AIN 2/3 που σχετίζονται με HPV 6,11,16,18 και των AIN 2/3 που σχετίζονται με HPV 16 ή 18, στην υποομάδα ανδρών που έχουν σεξουαλικές επαφές με άνδρες (MSM), ήταν 54,2% (95% CI: 18,0, 75,3- 18/275 έναντι 39/276) και 57,5% (95% CI: -1,8, 83,9 - 8/275 έναντι 19/276 περιπτώσεις), αντιστοίχως.

#### Προστασία Έναντι του Συνολικού Φορτίου της HPV λοίμωξης σε Άνδρες ηλικίας από 16 έως 26 ετών

Η επίδραση του Silgard έναντι του συνολικού κινδύνου για εξωτερικές γεννητικές αλλοιώσεις αξιολογήθηκε μετά την πρώτη δόση σε 2.545 άτομα που συμμετείχαν στην Φάση III μελέτης αποτελεσματικότητας (Πρωτόκολλο 020). Ανάμεσα στους άνδρες που δεν είχαν μολυνθεί από 14 κοινούς HPV τύπους, η χορήγηση του Silgard μείωσε την επίπτωση των εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων που προκαλούνται από τους HPV τύπους του εμβολίου ή από τους υπόλοιπους τύπους HPV κατά 81,5% (95% CI: 58,0, 93,0). Στην Πλήρη Ομάδα Ανάλυσης (FAS) πληθυσμού, το όφελος του εμβολίου όσον αφορά στην συνολική επίπτωση των εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων ήταν χαμηλότερο με μια μείωση του 59,3% (95% CI: 40,0, 72,9), καθώς το Silgard δεν επηρεάζει την πορεία της λοίμωξης ή της νόσου που είναι παρούσα στην έναρξη του εμβολιασμού.

#### Επίδραση στη Βιοψία και στις Καθορισμένες Διαδικασίες Θεραπείας

Η επίδραση του Silgard στα ποσοστά της βιοψίας και της θεραπείας των εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων ανεξαρτήτως αιτιολογίας HPV τύπου, αξιολογήθηκε σε 2.545 άτομα που συμμετείχαν στο Πρωτόκολλο 020. Στον πληθυσμό που δεν έχει μολυνθεί από HPV (σε κανένα από τους 14 κοινούς τύπους HPV), το Silgard μείωσε την αναλογία των ανδρών που είχαν κάνει μια βιοψία κατά 54,2% (95% CI: 28,3, 71,4) και αυτών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία κατά 47,7% (95% CI: 18,4, 67,1) στο τέλος της μελέτης. Στον Πληθυσμό FAS, η αντίστοιχη μείωση ήταν 45,7% (95% CI: 29,0, 58,7) και 38,1% (95% CI: 19,4, 52,6).



## *Ανοσογονικότητα*

### Δοκιμασίες Προσδιορισμού της Ανοσολογικής Απάντησης

Δεν έχει προσδιορισθεί το ελάχιστο επίπεδο αντισωμάτων που να σχετίζεται με την προστασία των εμβολίων HPV.

Η ανοσογονικότητα του Silgard αξιολογήθηκε σε 20.132 (Silgard n=10.723, εικονικό φάρμακο n=9.409) κορίτσια και γυναίκες ηλικίας 9 έως 26 ετών, 5.417 (Silgard n=3.109, εικονικό φάρμακο n=2.308) αγόρια και άνδρες ηλικίας 9 έως 26 ετών και 3.819 γυναίκες ηλικίας 24 έως 45 ετών (Silgard n=1.911, εικονικό φάρμακο n=1.908).

Για την αξιολόγηση της ανοσογονικότητας κάθε τύπου του εμβολίου χρησιμοποιήθηκαν ειδικές με τον τύπο ανοσολογικές δοκιμασίες, ανταγωνιστική ανοσολογική δοκιμασία Luminex-based (eLIA), με ειδικά για τον τύπο πρότυπα. Αυτή η δοκιμασία μετρά τα αντισώματα έναντι ενός μοναδικού εξουδετερωτικού επιτόπου για κάθε HPV τύπο ξεχωριστά.

### Ανοσολογικές Απαντήσεις στο Silgard στον 1 μήνα μετά τη δόση 3

Στις κλινικές μελέτες σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών, το 99,8%, 99,8%, 99,8% και 99,5% των ατόμων που έλαβαν Silgard έγιναν αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18-οροθετικά, αντίστοιχα, μέσα σε 1 μήνα μετά τη δόση 3. Στην κλινική μελέτη σε γυναίκες 24 έως 45 ετών, το 98,4%, 98,1%, 98,8% και 97,4% των ατόμων που έλαβαν Silgard έγιναν αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18-οροθετικά, αντίστοιχα, μέσα σε 1 μήνα μετά τη δόση 3. Στην κλινική μελέτη στους άνδρες 16 έως 26 ετών, το 98,9%, 99,2%, 98,8%, και 97,4% των ατόμων που έλαβαν Silgard έγιναν αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16, και αντι-HPV 18 οροθετικοί, αντιστοίχως, μέσα σε 1 μήνα μετά τη δόση 3. Το Silgard επήγαγε υψηλούς αντι-HPV Μέσους Γεωμετρικούς Τίτλους (GMTs) 1 μήνα μετά τη δόση 3 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν.

Όπως αναμενόταν για τις γυναίκες ηλικίας 24 έως 45 ετών (Πρωτόκολλο 019), οι αντισωματικοί τίτλοι που παρατηρήθηκαν ήταν πιο χαμηλοί από αυτούς που δείχθηκαν στις γυναίκες ηλικίας από 16 έως 26 χρονών.

Τα αντι-HPV επίπεδα στα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο που είχαν απαλλαγεί από HPV λοίμωξη (οροθετικά και PCR αρνητικά) ήταν σημαντικά κατώτερα από εκείνα που επήγαγε το εμβόλιο. Επιπλέον, τα αντι-HPV επίπεδα (GMTs) στα εμβολιασθέντα άτομα παρέμειναν στο ίδιο ή πάνω από το κατώτερο επίπεδο ορού κατά την μακρόχρονη παρακολούθηση στις μελέτες Φάσης III (βλέπε παρακάτω στη *Διάρκεια της Ανοσολογικής Απάντησης του Silgard*).

### Γεφυρώνοντας την Αποτελεσματικότητα του Silgard από Γυναίκες σε Κορίτσια

Σε μία κλινική μελέτη (Πρωτόκολλο 016) έγινε σύγκριση της ανοσογονικότητας του Silgard σε κορίτσια ηλικίας 10 έως 15 ετών με εκείνη γυναικών ηλικίας 16 έως 23 ετών. Στην ομάδα του εμβολίου, το 99,1 έως 100% έγινε οροθετικό σε όλους τους ορότυπους του εμβολίου μέσα σε 1 μήνα μετά τη δόση 3.

Στον Πίνακα 6 γίνεται σύγκριση των GMTs των αντι-HPV 6, 11, 16 και 18 τον μήνα 1 μετά τη δόση 3 σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 15 ετών με εκείνους σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών.

Πίνακας 6: Γεφυρώνοντας την ανοσογονικότητα μεταξύ κοριτσιών ηλικίας 9 έως 15 ετών και γυναικών ηλικίας 16 έως 26 ετών (πληθυσμός με βάση το πρωτόκολλο) με βάση τους τίτλους όπως προσδιορίστηκαν με τη cLIA

	Κορίτσια ηλικίας 9 έως 15 ετών (Πρωτόκολλα 016 και 018)		Γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών (Πρωτόκολλα 013 και 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι σε mMU/ml (mMU= μονάδες milli-Merck)

Οι αντι-HPV απαντήσεις τον Μήνα 7 ανάμεσα σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 15 ετών ήταν μη-κατώτερες από τις αντι-HPV απαντήσεις σε γυναίκες ηλικίας 16 έως 26 ετών για τις οποίες η αποτελεσματικότητα είχε τεκμηριωθεί σε μελέτες φάσης III. Η ανοσογονικότητα σχετιζόταν με την ηλικία και τα αντι-HPV επίπεδα τον Μήνα 7 ήταν σημαντικά υψηλότερα στα νέα άτομα ηλικίας κάτω των 12 ετών από όσο σε εκείνα που ήταν μεγαλύτερα.

Με βάση αυτή τη γεφύρωση της ανοσογονικότητας, συμπεραίνεται η αποτελεσματικότητα του Silgard σε κορίτσια ηλικίας 9 έως 15 ετών.

Στην μακροπρόθεσμη μελέτη επέκτασης του Πρωτοκόλλου 018, παρακολούθηθηκαν 369 κορίτσια ηλικίας 9-15 ετών κατά τον εμβολιασμό με Silgard στην βασική μελέτη. Στον πληθυσμό PPE δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις HPV νοσημάτων (οποιοδήποτε βαθμού CIN και Γεννητικών Κονδυλώματων σχετιζόμενων με τύπους HPV 6/11/16/18) για έως 10,7 χρόνια (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 10 χρόνια).

#### Γεφυρώνοντας την αποτελεσματικότητα του Silgard από Άνδρες σε Αγόρια

Τρεις κλινικές μελέτες (Πρωτόκολλα 016, 018 και 020) χρησιμοποιήθηκαν για να συγκρίνουν την ανοσογονικότητα του Silgard σε αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών με εκείνη σε άνδρες ηλικίας 16 έως 26 ετών. Στην ομάδα εμβολίου, το 97,4 έως 99,9% έγινε οροθετικό σε όλους τους ορότυπους του εμβολίου μέσα σε ένα μήνα μετά τη δόση 3.

Ο Πίνακας 7 συγκρίνει τον 1 μήνα μετά τη δόση 3 των αντι- HPV 6, 11, 16, και 18 GMTs σε αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών με εκείνους στους άνδρες ηλικίας 16 έως 26 ετών.

Πίνακας 7: Γεφυρώνοντας την ανοσογονικότητα μεταξύ αγοριών ηλικίας 9 έως 15 ετών και ανδρών ηλικίας 16 έως 26 ετών (πληθυσμός με βάση το πρωτόκολλο) με βάση τους τίτλους όπως προσδιορίστηκαν με τη cLIA

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

GMT- Μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι σε mMU/ml (mMU= μονάδες milli-Merck)

Οι αντι-HPV απαντήσεις τον Μήνα 7 ανάμεσα σε αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών ήταν μη-κατώτερες από τις αντι-HPV απαντήσεις σε άνδρες ηλικίας 16 έως 26 ετών για τους οποίους η αποτελεσματικότητα είχε τεκμηριωθεί σε μελέτες φάσης III. Η ανοσογονικότητα σχετιζόταν με την ηλικία, και τον Μήνα 7 τα αντι-HPV επίπεδα ήταν σημαντικά υψηλότερα στα νεότερα άτομα.

Με βάση αυτή τη γεφύρωση της ανοσογονικότητας, συμπεραίνεται η αποτελεσματικότητα του Silgard σε αγόρια ηλικίας 9 έως 15 ετών.

Στην μακροπρόθεσμη μελέτη επέκτασης του Πρωτοκόλλου 018, παρακολούθησαν 326 αγόρια ηλικίας 9-15 ετών κατά τον εμβολιασμό με Silgard στη βασική μελέτη. Στον πληθυσμό PPE, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις HPV νοσημάτων (εξωτερικών γεννητικών αλλοιώσεων σχετιζόμενων με τύπους HPV 6/11/16/18) για έως 10,6 χρόνια (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 9,9 χρόνια).

#### Διάρκεια της Ανοσολογικής Απάντησης του Silgard

Μια υποομάδα ατόμων που συμμετείχε στις μελέτες Φάσης III παρακολούθηθηκε για μια μακροπρόθεσμη περίοδο για την ασφάλεια, την ανοσογονικότητα και την αποτελεσματικότητα. Η ανοσοδοκιμασία Lumipex προσδιορισμού ολικών IgG (IgG LIA) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης επιπρόσθετα από την cLIA. Σε όλους τους πληθυσμούς (γυναίκες 9-45 ετών, άνδρες 9-26 ετών), ο υψηλότερος GMT cLIA των αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 παρατηρήθηκε το μήνα 7. Μετά οι GMTs υποχώρησαν μέχρι το μήνα 24-28 και μετά σταδιακά σταθεροποιήθηκαν. Η ακριβής διάρκεια ανοσίας μετά από ένα σχήμα 3-δόσεων δεν έχει τεκμηριωθεί και μελετάται προς το παρόν.

Τα κορίτσια και τα αγόρια που εμβολιάστηκαν με Silgard στην ηλικία των 9-15 ετών στη βασική μελέτη του Πρωτοκόλλου 018 παρακολούθησαν σε μια μελέτη επέκτασης. Ανάλογα με τον HPV τύπο, το 60-96% και 78-98% των ατόμων ήταν οροθετικά στη μέθοδο cLIA και στην IgG LIA αντίστοιχως 10 χρόνια μετά τον εμβολιασμό (βλέπε Πίνακα 8).

*Πίνακας 8: Μακροπρόθεσμα στοιχεία ανοσογονικότητας (σύμφωνα με το πληθυσμό πρωτοκόλλου) με βάση το ποσοστό των οροθετικών ατόμων όπως μετρήθηκαν με cLIA και IgG LIA (Πρωτόκολλο 018) στα 10 έτη, σε κορίτσια και αγόρια ηλικίας 9-15 ετών*

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

Οι γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το Silgard σε ηλικία 16-23 ετών στη βασική μελέτη του Πρωτοκόλλου 015 θα παρακολουθούνται έως και 14 χρόνια με μια μελέτη επέκτασης. Εννέα χρόνια μετά τον εμβολιασμό, το 94%, 96%, 99% και 60% ήταν αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο cLIA, αντίστοιχα, και το 98%, 96%, 100% και 91% ήταν αντι-HPV6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο IgG LIA, αντίστοιχα.

Οι γυναίκες που εμβολιάστηκαν με το Silgard σε ηλικία 24-45 ετών στη βασική μελέτη του Πρωτοκόλλου 019 παρακολούθησαν με μια μελέτη επέκτασης. Δέκα χρόνια μετά τον εμβολιασμό, το 79%, 85%, 94%, και 36% ήταν αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο cLIA, αντίστοιχα, και το 86%, 79%, 100% και 83% ήταν αντι-HPV6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο IgG LIA, αντίστοιχα.

Οι άντρες που εμβολιάστηκαν με Silgard σε ηλικία 16-26 ετών στη βασική μελέτη του Πρωτοκόλλου 020 παρακολούθησαν με μια μελέτη επέκτασης. Δέκα χρόνια μετά τον εμβολιασμό, το 79%, 80%, 95% και 40% ήταν αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο cLIA, αντίστοιχα, και το 92%, 92%, 100% και 92% ήταν αντι-HPV6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο IgG LIA, αντίστοιχα.

Σε αυτές τις μελέτες, άτομα που ήταν οροαρνητικά για τα αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 στη cLIA, ήταν ακόμη προστατευμένα από την κλινική νόσο μετά από παρακολούθηση

9 χρόνων για τις γυναίκες ηλικίας 16-23 ετών, 10 χρόνων για τις γυναίκες 24-45 ετών και 10 χρόνων για τους άνδρες ηλικίας 16-26 ετών.

#### Απόδειξη της Αναμνηστικής (Ανοσολογικής Μνήμης) Απάντησης

Η αναμνηστική απάντηση έχει αποδειχθεί σε εμβολιασμένες γυναίκες που ήταν οροθετικές στον(ους) σχετικό(ούς) τύπο(ους) HPV πριν τον εμβολιασμό. Επιπλέον, μια υποομάδα εμβολιασθέντων γυναικών που έλαβε μια δόση πρόκλησης του Silgard 5 χρόνια μετά την έναρξη του εμβολιασμού, εμφάνισε μια γρήγορη και ισχυρή αναμνηστική απάντηση, η οποία υπερέβη τους αντι-HPV GMTs που παρατηρήθηκαν 1 μήνα μετά τη δόση 3.

#### Άτομα με λοίμωξη HIV

Μία ακαδημαϊκή μελέτη που τεκμηριώνει την ασφάλεια και ανοσογονικότητα του Silgard πραγματοποιήθηκε σε 126 άτομα με λοίμωξη HIV ηλικίας 7-12 ετών (96 από τα οποία έλαβαν Silgard). Η ορομετατροπή και στα τέσσερα αντιγόνα παρατηρήθηκε σε ποσοστό πάνω από ενενήντα έξι τοις εκατό των ατόμων. Οι GMTs ήταν λίγο χαμηλότεροι από αυτούς που αναφέρθηκαν σε μη μολυσμένα με HIV άτομα της ίδιας ηλικίας σε άλλες μελέτες. Η κλινική συσχέτιση της χαμηλότερης απάντησης είναι άγνωστη. Το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με τα μη μολυσμένα με HIV άτομα σε άλλες μελέτες. Το CD4% ή το RNA του HIV στο πλάσμα δεν επηρεάστηκαν από τον εμβολιασμό.

#### Ανοσολογική απάντηση του Silgard με χρήση ενός σχήματος 2-δόσεων σε άτομα ηλικίας 9-13 ετών

Μια κλινική μελέτη έδειξε ότι ανάμεσα στα κορίτσια που έλαβαν 2 δόσεις ενός εμβολίου HPV με διαφορά 6 μηνών, η αντισωματική απάντηση στους 4 HPV τύπους, ένα μήνα μετά την τελευταία δόση δεν ήταν κατώτερη από αυτή ανάμεσα σε νεαρές γυναίκες που έλαβαν 3 δόσεις του εμβολίου μέσα σε 6 μήνες.

Το μήνα 7, στο πληθυσμό του Πρωτοκόλλου, η ανοσολογική απάντηση σε κορίτσια ηλικίας 9-13 ετών (n=241) τα οποία έλαβαν 2 δόσεις Silgard (τους μήνες 0, 6) δεν ήταν κατώτερη και ήταν αριθμητικώς υψηλότερη από την ανοσολογική απάντηση σε γυναίκες ηλικίας 16-26 ετών (n=246) οι οποίες έλαβαν 3 δόσεις Silgard (τους μήνες 0, 2, 6).

Στην παρακολούθηση τον μήνα 36, οι GMT στα κορίτσια (2 δόσεις, n=86) παρέμειναν μη-κατώτεροι από τους GMT σε γυναίκες (3 δόσεις, n=86) για όλους του 4 HPV τύπους.

Στην ίδια μελέτη, στα κορίτσια ηλικίας 9-13 ετών, η ανοσολογική απάντηση μετά το σχήμα 2-δόσεων ήταν αριθμητικώς χαμηλότερη από ότι μετά από ένα σχήμα 3-δόσεων (n=248 το Μήνα 7, n=82 το Μήνα 36). Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη. Μία υποομάδα των συμμετεχόντων της μελέτης από την ομάδα που έλαβε 2 δόσεις (n=50) παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια μετά τον εμβολιασμό (Μήνας 60 μετά τη Δόση 1). Μεταξύ των κοριτσιών που έλαβαν 2 δόσεις του εμβολίου, το 96%, 100%, 100% και 84% παρέμεινε αντι-HPV 6, αντι-HPV 11, αντι-HPV 16 και αντι-HPV 18 οροθετικό με τη μέθοδο eLIA, αντίστοιχα.

Η διάρκεια της προστασίας ενός σχήματος 2-δόσεων του Silgard δεν έχει καθιερωθεί.

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες τοξικότητας με μία δόση και επαναλαμβανόμενες δόσεις και μελέτες τοπικής ανοχής έδειξαν ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτεροι κίνδυνοι για τους ανθρώπους.

Το Silgard επήγαγε ειδικές αντισωματικές απαντήσεις έναντι των τύπων 6, 11, 16 και 18 του HPV σε εγκύους αρουραίους, μετά από μία ή πολλαπλές ενδομυϊκές εγχύσεις. Αντισώματα έναντι και των τεσσάρων τύπων του HPV μεταβιβάζονται στον απόγονο κατά τη διάρκεια της κύησης και πιθανώς στη διάρκεια της γαλουχίας. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις στα σημεία ανάπτυξης, στη συμπεριφορά, στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στη γονιμότητα του απογόνου.

Το Silgard που χορηγήθηκε σε αρσενικούς ποντικούς με τη πλήρη ανθρώπινη δόση (120 mcg συνολικής πρωτεΐνης) δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική επίδοση συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας, της ποσότητας του σπέρματος και της κινητικότητας του σπέρματος, και δεν υπήρχαν σχετιζόμενες με το εμβόλιο αδρές ή ιστομορφολογικές αλλαγές στους όρχεις αλλά ούτε και καμία επίδραση στο βάρος των όρχεων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Νάτριο χλωριούχο  
L-ιστιδίνη  
Πολυσορβικό 80  
Νάτριο βορικό  
Υδωρ για ενέσιμα

Για το ανοσοενισχυτικό, βλέπε παράγραφο 2.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Silgard θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μετά την απομάκρυνσή του από το ψυγείο.

Δεδομένα από μελέτες σταθερότητας καταδεικνύουν ότι τα συστατικά του εμβολίου είναι σταθερά για 72 ώρες όταν αποθηκεύονται σε θερμοκρασίες από 8°C έως 42°C. Στο τέλος αυτής της περιόδου το Silgard θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να απορρίπτεται. Τα δεδομένα αυτά σκοπό έχουν να καθοδηγήσουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης μόνο για το ενδεχόμενο προσωρινής απόκλισης στη θερμοκρασία.

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα:

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το Silgard θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μετά την απομάκρυνσή του από το ψυγείο.

Δεδομένα από μελέτες σταθερότητας καταδεικνύουν ότι τα συστατικά του εμβολίου είναι σταθερά για 72 ώρες όταν αποθηκεύονται σε θερμοκρασίες από 8°C έως 42°C. Στο τέλος αυτής της περιόδου το Silgard θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να απορρίπτεται. Τα δεδομένα αυτά σκοπό έχουν να καθοδηγήσουν τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περιθαλψής μόνο για το ενδεχόμενο προσωρινής απόκλισης στη θερμοκρασία.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα:

0,5 ml εναιωρήματος σε φιαλίδιο (ύαλος) με πώμα (ελαστομερές χλωροβουτυλίου επικαλυμμένο με FluroTec ή Teflon) και πλαστικό πώμα flip off (πτυχωτή ταινία από αλουμίνιο) σε συσκευασία του 1, των 10 ή 20.

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα:

0,5 ml εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (ύαλος) με έμβολο πώμα (ελαστομερές βρωμοβουτυλίου επικαλυμμένο με σιλικονούχο FluroTec ή μη επικαλυμμένο ελαστομερές χλωροβουτυλίου) και πώμα στην άκρη (βρωμοβουτύλιο) χωρίς βελόνη ή με μία ή δύο βελόνα(ες) – συσκευασία της 1, των 10 ή 20.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα:

- Το Silgard μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα διαυγές υγρό με ένα λευκό ίζημα πριν από την ανακίνηση.
- Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση ώστε να δημιουργηθεί το εναιώρημα. Μετά την πλήρη ανατάραξη, προκύπτει ένα λευκό, θολό υγρό.
- Ελέγξτε οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το εμβόλιο εάν υπάρχουν σωματίδια και/ή εάν έχει αποχρωματιστεί.
- Αναρροφήστε τα 0,5 ml της δόσης του εμβολίου από το φιαλίδιο μιας δόσης χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα.
- Ενέστε αμέσως χρησιμοποιώντας την ενδομυϊκή (IM) οδό χορήγησης, κατά προτίμηση στην περιοχή του δελτοειδή του άνω βραχίονα ή στην άνω προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού.
- Το εμβόλιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται όπως παρέχεται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η πλήρης συνιστώμενη δόση του εμβολίου.

Κάθε χρησιμοποιήσιμο εμβόλιο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα:

- Το Silgard μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα διαυγές υγρό με ένα λευκό ίζημα πριν από την ανακίνηση.
- Ανακινήστε καλά την προγεμισμένη σύριγγα πριν από τη χρήση ώστε να δημιουργηθεί το εναιώρημα. Μετά την πλήρη ανατάραξη, προκύπτει ένα λευκό, θολό υγρό.
- Ελέγξτε οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το εμβόλιο εάν υπάρχουν σωματίδια και/ή εάν έχει αποχρωματιστεί.
- Δύο βελόνες διαφορετικού μήκους παρέχονται στη συσκευασία. Επιλέξτε την κατάλληλη

βελόνα ώστε να διασφαλίσετε ενδομυϊκή (IM) χορήγηση ανάλογα με το μέγεθος και το βάρος του ασθενούς σας.

- Προσαρμόστε τη βελόνα στρίβοντας κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού μέχρις ότου η βελόνα προσαρμοστεί με ασφάλεια στη σύριγγα. Χορηγήστε ολόκληρη τη δόση όπως στο καθιερωμένο πρωτόκολλο.
- Ενέστε αμέσως χρησιμοποιώντας την ενδομυϊκή (IM) οδό χορήγησης, κατά προτίμηση στην περιοχή του δελτοειδή του άνω βραχίονα ή στην άνω προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού.
- Το εμβόλιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται όπως παρέχεται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η πλήρης συνιστώμενη δόση του εμβολίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο εμβόλιο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα:

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

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα:

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Σεπτεμβρίου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουλίου 2011

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών των βιολογικώς δραστικών ουσιών

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

Merck Sharp & Dohme Corp.  
2778 South East Side Highway  
Elkton  
Virginia 22827  
Η.Π.Α

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **Επίσημη αποδέσμευση παρτίδων**

Σύμφωνα με το άρθρο 114 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε, η επίσημη αποδέσμευση των παρτίδων πραγματοποιείται από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που έχει ορισθεί για τον σκοπό αυτό.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURL) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

#### **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**

**Silgard, ενέσιμο εναιώρημα – φιαλίδιο μιας δόσης, συσκευασία των 1, 10, 20**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα.

Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16,18] (Ανασυνδυασμένο, προσροφημένο).

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 6	20 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 11	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 16	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 18	20 µg

προσροφημένες σε άμορφο θειϊκό υδροξυφωσφορικό αργίλιο (0,225 mg Al).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νάτριο χλωριούχο, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο βορικό, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα.

1 φιαλίδιο μιας δόσης, 0,5 ml.

10 φιαλίδια μιας εφάπαξ δόσης, 0,5 ml' έκαστο.

20 φιαλίδια μιας εφάπαξ δόσης, 0,5 ml' έκαστο.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδομυϊκή (IM) χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ ΜΜ/ΕΕΕΕ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/358/001 - συσκευασία του 1  
EU/1/06/358/002 - συσκευασία των 10  
EU/1/06/358/018 - συσκευασία των 20

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Silgard, ενέσιμο ελαιώρημα.  
IM χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP MM/EEEE

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 δόση, 0,5 ml.

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Merck Sharp & Dohme Ltd



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**  
Silgard, ενέσιμο εναιώρημα - προγεμισμένη σύριγγα χωρίς βελόνα, συσκευασία των 1, 10, 20

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.  
Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16,18] (Ανασυνδυασμένο, προσροφημένο).

### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 6	20 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 11	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 16	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 18	20 µg

προσροφημένες σε άμορφο θειϊκό υδροξυφωσφορικό αργίλιο (0,225 mg Al).

### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Νάτριο χλωριούχο, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο βορικό, ύδωρ για ενέσιμα.

### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

1 δόση, προγεμισμένη σύριγγα 0,5 ml χωρίς βελόνα.

10 εφάπαξ δόσεις, προγεμισμένες σύριγγες 0,5 ml χωρίς βελόνες.

20 εφάπαξ δόσεις, προγεμισμένες σύριγγες 0,5 ml χωρίς βελόνες.

### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδομυϊκή (IM) χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

### 6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

### 7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ ΜΜ/ΕΕΕΕ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/358/003 - συσκευασία της 1  
EU/1/06/358/004 - συσκευασία των 10  
EU/1/06/358/019 - συσκευασία των 20

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**  
**Silgard, ενέσιμο εναιώρημα - προγεμισμένη σύριγγα με 1 βελόνα, συσκευασία των 1, 10, 20**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.  
Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16,18] (Ανασυνδυασμένο, προσροφημένο).

## **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 6	20 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 11	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 16	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 18	20 µg

προσροφημένες σε άμορφο θειϊκό υδροξυφωσφορικό αργίλιο (0,225 mg Al).

## **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νάτριο χλωριούχο, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο βορικό, ύδωρ για ενέσιμα.

## **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

1 δόση, προγεμισμένη σύριγγα 0,5 ml με 1 βελόνα.

10 εφάπαξ δόσεις, προγεμισμένες σύριγγες 0,5 ml με 1 βελόνα έκαστη.

20 εφάπαξ δόσεις, προγεμισμένες σύριγγες 0,5 ml με 1 βελόνα έκαστη.

## **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδομυϊκή (IM) χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

## **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

## **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ ΜΜ/ΕΕΕΕ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/358/005 - συσκευασία της 1  
EU/1/06/358/006- συσκευασία των 10  
EU/1/06/358/020- συσκευασία των 20

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ**  
**Silgard, ενέσιμο εναιώρημα - προγεμισμένη σύριγγα με 2 βελόνες, συσκευασία των 1, 10, 20**

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.  
Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16,18] (Ανασυνδυασμένο, προσροφημένο).

### **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 6	20 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 11	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 16	40 µg
L1 πρωτεΐνη του HPV τύπου 18	20 µg

προσροφημένες σε άμορφο θειϊκό υδροξυφωσφορικό αργίλιο (0,225 mg Al).

### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Νάτριο χλωριούχο, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο βορικό, ύδωρ για ενέσιμα.

### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

1 δόση, προγεμισμένη σύριγγα 0,5 ml με 2 βελόνες.

10 εφάπαξ δόσεις, προγεμισμένες σύριγγες 0,5 ml με 2 βελόνες έκαστη.

20 εφάπαξ δόσεις, προγεμισμένες σύριγγες 0,5 ml με 2 βελόνες έκαστη.

### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδομυϊκή (IM) χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ ΜΜ/ΕΕΕΕ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/358/007 - συσκευασία της 1  
EU/1/06/358/008 - συσκευασία των 10  
EU/1/06/358/021 - συσκευασία των 20

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Κείμενο ετικέτας της προγεμισμένης σύριγγας

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα.

IM χρήση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP MM/EEEE

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 δόση, 0,5 ml.

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ  
(ΦΙΑΛΙΔΙΟ)**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

### Silgard, ενέσιμο εναιώρημα

Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16,18]  
(Ανασυνδυασμένο, προσροφημένο)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας εμβολιασθείτε.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Silgard και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε **πριν** πάρετε το Silgard
3. Πώς χορηγείται το Silgard
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Silgard
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Silgard και ποια είναι η χρήση του**

Το Silgard είναι ένα εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με το Silgard έχει σκοπό να προστατέψει έναντι των νόσων που προκαλούνται από τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV).

Αυτές οι νόσοι περιλαμβάνουν τις προ-καρκινικές βλάβες των γεννητικών οργάνων της γυναίκας ( τράχηλος μήτρας, αιδοίο και κόλπος), τις προ-καρκινικές αλλοιώσεις του πρωκτού και τα γεννητικά κονδυλώματα σε άνδρες και γυναίκες, τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού. Οι τύποι 16 και 18 του HPV ευθύνονται για περίπου 70% των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, 75-80% των περιπτώσεων του καρκίνου του πρωκτού, 70% των HPV σχετιζόμενων προ-καρκινικών βλαβών του αιδοίου και του κόλπου, 75% των HPV σχετιζόμενων προ-καρκινικών βλαβών του πρωκτού. Οι τύποι 6 και 11 του HPV είναι υπεύθυνοι για περίπου 90% των περιπτώσεων των γεννητικών κονδυλωμάτων.

Το Silgard προορίζεται για να προστατεύσει από αυτές τις νόσους. Το εμβόλιο δε χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει τις νόσους που σχετίζονται με τον HPV. Το Silgard δεν έχει καμία επίδραση σε άτομα που ήδη έχουν μια εμμένουσα λοίμωξη ή νόσο η οποία σχετίζεται με κάποιον από τους τύπους HPV του εμβολίου. Ωστόσο, σε άτομα που έχουν ήδη μολυνθεί από έναν ή περισσότερους από τους τύπους HPV του εμβολίου, το Silgard μπορεί ακόμα να προστατεύσει έναντι νόσων που σχετίζονται με τους άλλους τύπους HPV που περιέχονται στο εμβόλιο.

Το Silgard δεν μπορεί να προκαλέσει νόσους από τις οποίες προστατεύει.

Το Silgard παράγει ειδικά αντισώματα για τον κάθε τύπο HPV και έχει δειχθεί σε κλινικές δοκιμές ότι προφυλάσσει από τις νόσους που σχετίζονται με τους HPV 6, 11, 16 και 18 σε γυναίκες ηλικίας 16-45 ετών και σε άνδρες ηλικίας 16-26 ετών. Το εμβόλιο επίσης παράγει ειδικά για τον κάθε τύπο αντισώματα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 15 ετών.

Το Silgard πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Silgard

### Μην λάβετε το Silgard σε περίπτωση που:

- εσείς ή το παιδί σας είναι αλλεργικό (υπερευαίσθητο) σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Silgard (που παρατίθενται στα «άλλα συστατικά» - βλέπε παράγραφο 6).
- εσείς ή το παιδί σας εμφανίσατε μια αλλεργική αντίδραση μετά τη λήψη μιας δόσης Silgard.
- εσείς ή το παιδί σας υποφέρετε από εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, ο χαμηλός πυρετός ή ήπια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (για παράδειγμα κρυολόγημα) αυτή καθαυτή δεν αποτελεί λόγο αναβολής του εμβολιασμού.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν τον εμβολιασμό εάν εσείς ή το παιδί σας

- παρουσιάζετε αιμορραγική διαταραχή (μία νόσο που σας κάνει να αιμορραγείτε περισσότερο από το φυσιολογικό), για παράδειγμα αιμοφιλία
- έχετε εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, για παράδειγμα λόγω γενετικής ανωμαλίας, λοίμωξης από HIV ή φαρμάκων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Λιποθυμία, μερικές φορές συνοδευόμενη από πτώση, μπορεί να συμβεί (κυρίως σε εφήβους) μετά από κάθε ένεση με βελόνα. Γι' αυτό το λόγο, ενημερώστε το γιατρό ή τη νοσηλεύτρια σας αν είχατε λιποθυμήσει με προηγούμενη ένεση.

Όπως με κάθε εμβόλιο, το Silgard ενδέχεται να μην προστατεύσει πλήρως 100% όσους κάνουν το εμβόλιο.

Το Silgard δεν θα προστατεύσει από κάθε τύπο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων. Συνεπώς, πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων.

Το Silgard δεν θα προστατεύσει από άλλες νόσους που δεν προκαλούνται από τον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων.

Ο εμβολιασμός δεν υποκαθιστά τον τακτικό έλεγχο ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας. Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε τη συμβουλή του γιατρού σας για την εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος/εξέταση κατά Πάπανικολάου και για προληπτικά και προστατευτικά μέτρα.

*Ποιές άλλες σημαντικές πληροφορίες πρέπει να γνωρίζετε εσείς ή το παιδί σας σχετικά με το Silgard*

Η διάρκεια της προστασίας είναι προς το παρόν άγνωστη. Μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης είναι σε εξέλιξη για να προσδιορισθεί εάν είναι αναγκαία η αναμνηστική δόση.

### Άλλα φάρμακα ή εμβόλια και το Silgard

Το Silgard μπορεί να δοθεί με εμβόλιο Ηπατίτιδας Β ή με ένα συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο που περιέχει διφθερίτιδα (d) και τέτανο (T) είτε με κοκκύτε [ακυτταρικό, συστατικό] (ap) και/ή πολιομυελίτιδα [αδρανοποιημένο] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV εμβόλια) σε διαφορετική θέση ένεσης (σε άλλο σημείο του σώματός σας, π.χ. στον άλλο βραχίονα ή πόδι) στη διάρκεια της ίδιας επίσκεψης.

Το Silgard μπορεί να μην έχει άριστο αποτέλεσμα εάν:

- χρησιμοποιείται με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε κλινικές δοκιμές, τα από του στόματος ή άλλα αντισυλληπτικά (π.χ. το χάπι) δεν μείωσαν την προστασία που επετεύχθη από το Silgard.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

### **Κόψη και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Silgard μπορεί να δοθεί σε γυναίκες που θηλάζουν ή πρόκειται να θηλάσουν.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **3. Πως χορηγείται το Silgard**

Το Silgard χορηγείται με ένεση από το γιατρό σας. Το Silgard προορίζεται για έφηβους και ενήλικες από 9 ετών και άνω.

### **Εάν είστε σε ηλικία 9 έως και 13 ετών**

Το Silgard μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα 2-δόσεων:

- Πρώτη ένεση: σε επιλεγμένη ημερομηνία
- Δεύτερη ένεση: 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση

Εάν η δεύτερη δόση του εμβολίου χορηγηθεί νωρίτερα από τους 6 μήνες μετά την πρώτη δόση, μια τρίτη δόση θα πρέπει πάντα να χορηγείται.

Εναλλακτικά, το Silgard μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα 3-δόσεων:

- Πρώτη ένεση: σε επιλεγμένη ημερομηνία
- Δεύτερη ένεση: 2 μήνες μετά την πρώτη ένεση
- Τρίτη ένεση: 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση

Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να χορηγηθούν μέσα στη διάρκεια ενός έτους. Παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

### **Εάν είστε σε ηλικία από 14 ετών**

Το Silgard πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με ένα σχήμα 3-δόσεων:

- Πρώτη ένεση: σε επιλεγμένη ημερομηνία
- Δεύτερη ένεση: 2 μήνες μετά την πρώτη ένεση
- Τρίτη ένεση: 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση

Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να χορηγηθούν μέσα στη διάρκεια ενός έτους. Παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Συνιστάται τα άτομα που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Silgard να ολοκληρώσουν το εμβολιαστικό σχήμα με Silgard.

Το Silgard θα δοθεί με ένεση μέσα από το δέρμα στον μυ (κατά προτίμηση στον μυ του άνω βραχίονα ή στο μηρό).

Το εμβόλιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια σύριγγα με άλλα εμβόλια και διαλύματα.

### **Εάν ξεχάσετε μια δόση του Silgard:**

Εάν παραλείψετε μία προγραμματισμένη ένεση, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα δοθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας ή του/της νοσηλευτή/νοσηλεύτριας όσον αφορά τις επόμενες επισκέψεις για τις επακόλουθες δόσεις. Εάν ξεχάσετε ή δεν μπορείτε να ξαναπάτε στο γιατρό σας στην προγραμματισμένη ημερομηνία, συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Όταν λαμβάνετε το Silgard ως πρώτη δόση, <sup>1</sup> ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος πρέπει επίσης να γίνεται με Silgard, και όχι με άλλο εμβόλιο HPV.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα εμβόλια και τα φάρμακα, έτσι και το Silgard μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χρήση του Silgard:

Πολύ συχνά (σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς), ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη θέση της ένεσης περιλαμβάνουν: πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Έχει παρατηρηθεί επίσης και πονοκέφαλος.

Συχνά (σε περισσότερους από 1 στους 100 ασθενείς), ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη θέση της ένεσης περιλαμβάνουν: μώλωπες, κνησμό, πόνο στα άκρα. Έχουν αναφερθεί επίσης πυρετός και ναυτία.

Σπάνια (σε λιγότερους από 10.000 ασθενείς), εξάνθημα (κνίδωση).

Πολύ σπάνια (σε λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς), έχει αναφερθεί δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος).

Όταν το Silgard χορηγήθηκε με ένα συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη [ακυτταρικό, συστατικό] και πολιομυελίτιδας [αδρανοποιημένο] κατά τη διάρκεια της ίδιας επίσκεψης, αναφέρθηκε συχνότερα πονοκέφαλος και οίδημα στο σημείο της ένεσης.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία περιλαμβάνουν:*

Λιποθυμία, μερικές φορές συνοδευόμενη από τρέμουλο ή δυσκαμψία, έχει αναφερθεί. Παρόλο που λιποθυμικά επεισόδια είναι ασυνήθιστα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για 15 λεπτά μετά τη χορήγηση του HPV εμβολίου.

Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, σπασμό (βρογχόσπασμο), πομφούς και εξάνθημα. Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις ήταν σοβαρές.

Όπως και με άλλα εμβόλια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί κατά τη γενική χρήση περιλαμβάνουν: διογκωμένους αδένες (τράχηλος, μασχάλη ή βουβωνική χώρα); μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μούδιασμα των χεριών, των ποδιών και του άνω μέρους του σώματος ή σύγχυση (σύνδρομο Guillain-Barré, Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα); ζάλη, έμετο, πόνο στις αρθρώσεις, μυϊκούς πόνους, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, ρίγος, γενικά ένα αίσθημα αδιαθεσίας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό και δερματική μόλυνση στη θέση ένεσης.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Silgard

Αυτό το εμβόλιο να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το εμβόλιο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο εξωτερικό κουτί (μετά τη ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Silgard

Οι δραστικές ουσίες είναι: μη λοιμογόνος πρωτεΐνη υψηλής καθαρότητας για κάθε τύπο (6, 11, 16 και 18) του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων.

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου:

L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 6	20 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 11	40 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 16	40 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 18	20 μικρογραμμάρια

<sup>1</sup> Ιός των Ανθρώπινων Θηλωμάτων = HPV

<sup>2</sup> L1 πρωτεΐνη με τη μορφή σωματιδίων προσομοιάζοντα του ιού παρασκευαζόμενη σε κύτταρα του ζυμομύκητα (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Στέλεχος 1895)) με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA.

<sup>3</sup> προσροφημένη σε άμορφο θειικό υδροξυφωσφορικό αργίλιο ανοσοενισχυτικό (0,225 χιλιογραμμάρια Al).

Τα άλλα συστατικά του εναιωρήματος του εμβολίου είναι:

Νάτριο χλωριούχο, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο βορικό και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Silgard και περιεχόμενο της συσκευασίας

1 δόση του Silgard ενέσιμο εναιώρημα περιέχει 0,5 ml.

Πριν την ανατάραξη, το Silgard μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα διαυγές υγρό με ένα λευκό ίζημα. Μετά την πλήρη ανατάραξη, είναι ένα λευκό, θολό υγρό.

Το Silgard διατίθεται σε συσκευασίες του 1, των 10 ή 20 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.



## Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παραγωγός

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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  
clie@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε τον: <MM/EEEE>**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:**

Το εμβόλιο πρέπει να χρησιμοποιείται όπως παρέχεται. Δεν χρειάζεται διάλυση ή ανασύσταση. Πρέπει να χρησιμοποιείται η πλήρης συνιστώμενη δόση του εμβολίου. Οποιοδήποτε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή σκουπίδια θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χρήση. Είναι απαραίτητη η πλήρης ανατάραξη αμέσως πριν από τη χορήγηση ώστε το εμβόλιο να παραμείνει σε κατάσταση εναιωρήματος.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φάρμακα πρέπει να ελέγχονται οπτικώς για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το προϊόν εάν υπάρχουν σωματίδια ή εάν έχει αποχρωματιστεί.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ  
(ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΗΓΑ)**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

**Silgard, ενέσιμο εναιώρημα σε προγεμισμένη σύριγγα**  
Εμβόλιο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων [Τύποι 6, 11, 16,18]  
(Ανασυνδυασμένο, προσροφημένο)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας εμβολιασθείτε.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Silgard και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε **πριν** πάρετε το Silgard
3. Πώς χορηγείται το Silgard
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Silgard
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Silgard και ποια είναι η χρήση του**

Το Silgard είναι ένα εμβόλιο. Ο εμβολιασμός με το Silgard έχει σκοπό να προστατέψει έναντι των νόσων που προκαλούνται από τους τύπους 6, 11, 16 και 18 του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (HPV).

Αυτές οι νόσοι περιλαμβάνουν τις προ-καρκινικές βλάβες των γεννητικών οργάνων της γυναίκας (τράχηλος μήτρας, αιδοίο και κόλπος), τις προ-καρκινικές αλλοιώσεις του πρωκτού και τα γεννητικά κονδυλώματα σε άνδρες και γυναίκες, τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού. Οι τύποι 16 και 18 του HPV ευθύνονται για περίπου 70% των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, 75-80% των περιπτώσεων του καρκίνου του πρωκτού, 70% των HPV σχετιζόμενων προκαρκινικών βλαβών του αιδοίου και του κόλπου, 75% των HPV σχετιζόμενων προκαρκινικών βλαβών του πρωκτού. Οι τύποι 6 και 11 του HPV είναι υπεύθυνοι για περίπου 90% των περιπτώσεων των γεννητικών κονδυλωμάτων.

Το Silgard προορίζεται για να προστατεύσει από αυτές τις νόσους. Το εμβόλιο δε χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει τις νόσους που σχετίζονται με τον HPV. Το Silgard δεν έχει καμία επίδραση στα άτομα που ήδη έχουν μια εμμένουσα λοίμωξη ή νόσο η οποία σχετίζεται με κάποιον από τους τύπους HPV του εμβολίου. Ωστόσο, σε άτομα που έχουν ήδη μολυνθεί από έναν ή περισσότερους από τους τύπους HPV του εμβολίου, το Silgard μπορεί ακόμα να προστατεύσει έναντι νόσων που σχετίζονται με τους άλλους τύπους HPV που περιέχονται στο εμβόλιο.

Το Silgard δεν μπορεί να προκαλέσει νόσους από τις οποίες προστατεύει.

Το Silgard παράγει ειδικά αντισώματα για τον κάθε τύπο HPV και έχει δειχθεί σε κλινικές δοκιμές ότι προφυλάσσει από τις νόσους που σχετίζονται με τους HPV 6, 11, 16 και 18 σε γυναίκες ηλικίας 16-45 ετών και σε άνδρες ηλικίας 16-26 ετών. Το εμβόλιο επίσης παράγει ειδικά για τον κάθε τύπο αντισώματα σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 9 έως 15 ετών.

Το Silgard πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Silgard

### Μην λάβετε το Silgard σε περίπτωση που:

- εσείς ή το παιδί σας είναι αλλεργικό (υπερευαίσθητο) σε οποιαδήποτε από τις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά του Silgard (που παρατίθενται στα «άλλα συστατικά» - βλέπε παράγραφο 6).
- εσείς ή το παιδί σας εμφανίσατε μια αλλεργική αντίδραση μετά τη λήψη μιας δόσης Silgard.
- εσείς ή το παιδί σας υποφέρετε από εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, ο χαμηλός πυρετός ή ήπια λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (για παράδειγμα κρυολόγημα) αυτή καθαυτή δεν αποτελεί λόγο αναβολής του εμβολιασμού.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν τον εμβολιασμό εάν εσείς ή το παιδί σας

- παρουσιάζετε αιμορραγική διαταραχή (μία νόσο που σας κάνει να αιμορραγείτε περισσότερο από το φυσιολογικό), για παράδειγμα αιμοφιλία
- έχετε εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, για παράδειγμα λόγω γενετικής ανωμαλίας, λοίμωξης από HIV ή φαρμάκων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Λιποθυμία, μερικές φορές συνοδευόμενη από πτώση, μπορεί να συμβεί (κυρίως σε εφήβους) μετά από κάθε ένεση με βελόνα. Γι' αυτό το λόγο, ενημερώστε το γιατρό ή τη νοσηλεύτρια σας αν είχατε λιποθυμήσει με προηγούμενη ένεση.

Όπως με κάθε εμβόλιο, το Silgard ενδέχεται να μην προστατεύσει πλήρως 100% όσους κάνουν το εμβόλιο.

Το Silgard δεν θα προστατεύσει από κάθε τύπο του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων. Συνεπώς, πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων.

Το Silgard δεν θα προστατεύσει από άλλες νόσους που δεν προκαλούνται από τον Ιό των Ανθρώπινων Θηλωμάτων.

Ο εμβολιασμός δεν υποκαθιστά τον τακτικό έλεγχο ρουτίνας του τραχήλου της μήτρας. Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε τη συμβουλή του γιατρού σας για την εξέταση τραχηλικού επιχρίσματος/εξέταση κατά Πάπανικολάου και για προληπτικά και προστατευτικά μέτρα.

*Ποιές άλλες σημαντικές πληροφορίες πρέπει να γνωρίζετε εσείς ή το παιδί σας σχετικά με το Silgard*

Η διάρκεια της προστασίας είναι προς το παρόν άγνωστη. Μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης είναι σε εξέλιξη για να προσδιορισθεί εάν είναι αναγκαία η αναμνηστική δόση.

### Άλλα φάρμακα ή εμβόλια και το Silgard

Το Silgard μπορεί να δοθεί με εμβόλιο Ηπατίτιδας Β ή με ένα συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο που περιέχει διφθερίτιδα (d) και τέτανο (T) είτε με κοκκώδη [ακυτταρικό, συστατικό] (ap) και/ή πολιομυελίτιδα [αδρανοποιημένο] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV εμβόλια) σε διαφορετική θέση ένεσης (σε άλλο σημείο του σώματός σας, π.χ. στον άλλο βραχίονα ή πόδι) στη διάρκεια της ίδιας επίσκεψης.

Το Silgard μπορεί να μην έχει άριστο αποτέλεσμα εάν:

- χρησιμοποιείται με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε κλινικές δοκιμές, τα από του στόματος ή άλλα αντισυλληπτικά (π.χ. το χάπι) δεν μείωσαν την προστασία που επετεύχθη από το Silgard.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Silgard μπορεί να δοθεί σε γυναίκες που θηλάζουν ή πρόκειται να θηλάσουν.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **3. Πως χορηγείται το Silgard**

Το Silgard χορηγείται με ένεση από το γιατρό σας. Το Silgard προορίζεται για έφηβους και ενήλικες από 9 ετών και άνω.

### **Εάν είστε σε ηλικία 9 έως και 13 ετών**

Το Silgard μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα 2-δόσεων:

- Πρώτη ένεση: σε επιλεγμένη ημερομηνία
- Δεύτερη ένεση: 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση

Εάν η δεύτερη δόση του εμβολίου χορηγηθεί νωρίτερα από τους 6 μήνες μετά την πρώτη δόση, μια τρίτη δόση θα πρέπει πάντα να χορηγείται.

Εναλλακτικά, το Silgard μπορεί να χορηγηθεί σύμφωνα με ένα σχήμα 3-δόσεων:

- Πρώτη ένεση: σε επιλεγμένη ημερομηνία
- Δεύτερη ένεση: 2 μήνες μετά την πρώτη ένεση
- Τρίτη ένεση: 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση

Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να χορηγηθούν μέσα στη διάρκεια ενός έτους. Παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

### **Εάν είστε σε ηλικία από 14 ετών**

Το Silgard πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με ένα σχήμα 3-δόσεων:

- Πρώτη ένεση: σε επιλεγμένη ημερομηνία
- Δεύτερη ένεση: 2 μήνες μετά την πρώτη ένεση
- Τρίτη ένεση: 6 μήνες μετά την πρώτη ένεση

Η δεύτερη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πρώτη δόση και η τρίτη δόση πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Και οι τρεις δόσεις πρέπει να χορηγηθούν μέσα στη διάρκεια ενός έτους. Παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Συνιστάται τα άτομα που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Silgard να ολοκληρώσουν το εμβολιαστικό σχήμα με Silgard.

Το Silgard θα δοθεί με ένεση μέσα από το δέρμα στον μυ (κατά προτίμηση στον μυ του άνω βραχίονα ή στο μηρό).

Το εμβόλιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια σύριγγα με άλλα εμβόλια και διαλύματα.

#### **Εάν ξεχάσετε μια δόση του το Silgard:**

Εάν παραλείψετε μία προγραμματισμένη ένεση, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα δοθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας ή του/της νοσηλεύτη/νοσηλεύτριας όσον αφορά τις επόμενες επισκέψεις για τις επακόλουθες δόσεις. Εάν ξεχάσετε ή δεν μπορείτε να ξαναπάτε στο γιατρό σας στην προγραμματισμένη ημερομηνία, συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Όταν λαμβάνετε το Silgard ως πρώτη δόση, η ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος πρέπει επίσης να γίνεται με Silgard, και όχι με άλλο εμβόλιο HPV.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα εμβόλια και τα φάρμακα, έτσι και το Silgard μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χρήση του Silgard:

Πολύ συχνά (σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς), ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη θέση της ένεσης περιλαμβάνουν: πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Έχει παρατηρηθεί επίσης και πονοκέφαλος.

Συχνά (σε περισσότερους από 1 στους 100 ασθενείς), ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη θέση της ένεσης περιλαμβάνουν: μώλωπες, κνησμό, πόνο στα άκρα. Έχει επίσης αναφερθεί πυρετός και ναυτία.

Σπάνια (σε λιγότερους από 1 στους 1.000 ασθενείς), εξάνθημα (κνίδωση).

Πολύ σπάνια (σε λιγότερους από 1 στους 10.000 ασθενείς), έχει αναφερθεί δυσκολία στην αναπνοή (βρογχόσπασμος).

Όταν το Silgard χορηγήθηκε με ένα συνδυασμένο αναμνηστικό εμβόλιο διφθερίτιδας, τετάνου, κοκκύτη [ακυτταρικό, συστατικό] και πολιομυελίτιδας [αδρανοποιημένο] κατά τη διάρκεια της ίδιας επίσκεψης, αναφέρθηκε συχνότερα πονοκέφαλος και οίδημα στο σημείο της ένεσης.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία περιλαμβάνουν:*

Λιποθυμία, μερικές φορές συνοδευόμενη από τρέμουλο ή δυσκαμψία, έχει αναφερθεί. Παρόλο που λιποθυμικά επεισόδια είναι ασυνήθιστα, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για 15 λεπτά μετά τη χορήγηση του HPV εμβολίου.

Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό (βρογχόσπασμο), πομφούς και εξάνθημα. Μερικές από αυτές τις αντιδράσεις ήταν σοβαρές.

Όπως και με άλλα εμβόλια, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί κατά τη γενική χρήση περιλαμβάνουν: διογκωμένους αδένες (τράχηλος, μασχάλη ή βουβωνική χώρα); μυϊκή αδυναμία, μη φυσιολογικές αισθήσεις, μούδιασμα των χεριών, των ποδιών και του άνω μέρους του σώματος ή σύγχυση (σύνδρομο Guillain-Barré, Οξεία διάχυτη εγκεφαλοπάθεια); ζάλη, έμετο, πόνο στις αρθρώσεις, μυϊκούς πόνους, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, ρίγος, γενικά ένα αίσθημα αδιαθεσίας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό και δερματική μόλυνση στη θέση ένεσης.



### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Silgard**

Αυτό το εμβόλιο να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το εμβόλιο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της σύριγγας και στο εξωτερικό κουτί (μετά τη ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Silgard**

Οι δραστικές ουσίες είναι: μη λοιμογόνος πρωτεΐνη υψηλής καθαρότητας για κάθε τύπο (6, 11, 16 και 18) του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων.

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου:

L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 6	20 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 11	40 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 16	40 μικρογραμμάρια
L1 πρωτεΐνη <sup>2,3</sup> του Ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων <sup>1</sup> τύπου 18	20 μικρογραμμάρια

<sup>1</sup> Ιός των Ανθρώπινων Θηλωμάτων = HPV

<sup>2</sup> L1 πρωτεΐνη με τη μορφή σωματιδίων προσομοιάζοντα του ιού παρασκευαζόμενη σε κύτταρα του ζυμομύκητα (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Στέλεχος 1895)) με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA.

<sup>3</sup> προσροφημένη σε άμορφο θειϊκό υδροξυφωσφορικό αργίλιο ανοσοενισχυτικό (0,225 χιλιογραμμάρια Al).

Για άλλα συστατικά του εναιωρήματος του εμβολίου είναι:

Νάτριο χλωριούχο, L-ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο βορικό και ύδωρ για ενέσιμα.

#### **Εμφάνιση του Silgard και περιεχόμενο της συσκευασίας**

1 δόση του Silgard ενέσιμο εναιώρημα περιέχει 0,5 ml.

Πριν την ανατάραξη, το Silgard μπορεί να εμφανίζεται σαν ένα διαυγές υγρό με ένα λευκό ίζημα. Μετά την πλήρη ανατάραξη, είναι ένα λευκό, θολό υγρό.

Το Silgard διατίθεται σε συσκευασίες της 1, των 10 ή 20 προγεμισμένων συρίγγων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός**

#### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

#### Παραγωγός

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 57364224  
msd\_lv@merck.com

**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  
clie@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε τον: <MM/EEEE>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:

- Το Silgard διατίθεται σε μία προγεμισμένη σύριγγα έτοιμη προς χρήση για ενδομυϊκή χορήγηση (IM), κατά προτίμηση στη περιοχή του δελτοειδή στον άνω βραχίονα.

- Αν στη συσκευασία παρέχονται 2 βελόνες διαφορετικού μήκους, διαλέξτε την κατάλληλη βελόνα για να εξασφαλίσετε μια ενδομυϊκή χορήγηση που εξαρτάται από το μέγεθος και το βάρος του ασθενούς σας.
- Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φάρμακα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Απορρίψτε το προϊόν εάν υπάρχουν σωματίδια ή εάν έχει αποχρωματιστεί. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ανακινήστε καλά πριν τη χρήση. Προσαρμόστε τη βελόνα στρίβοντας κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού μέχρις ότου η βελόνα προσαρμοστεί με ασφάλεια στη σύριγγα. Χορηγήστε ολόκληρη τη δόση όπως στο καθιερωμένο πρωτόκολλο.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ