

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silgard, injektioneste, suspensio.

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 6 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 11 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 16 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyypin 18 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

³ adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattidjuvanttiin (0,225 milligrammaa Al).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silgard, injektioneste, suspensio.

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.

Ennen ravistelua Silgard saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Huolellisen ravistelun jälkeen Silgard on valkoista, sameaa nestettä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Silgard on rokote, joka on tarkoitettu 9 vuoden iästä lähtien ehkäisemään:

- premaligneja genitaalialueen (kohdunkaulan, vulvan ja vaginan) ja peräaukon limakalvon muutoksia (leesioita), kohdunkaulan syöpiä ja peräaukon syöpiä, joita aiheuttavat tietyt onkogeeniset ihmisen papilloomavirus (HPV) tyypit
- ulkoisten sukuelinten kondyloomia (visvasyyliä, condyloma acuminatum), joita aiheuttavat tietyt HPV-tyypit.

Katso kohdat 4.4 ja 5.1, joissa on tärkeää tietoa tukemaan tätä käyttöindikaatiota.

Silgardia pitää käyttää mahdollisten virallisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

9-13 -vuotiaat henkilöt

Silgard voidaan annostella kahden annoksen rokotesarjana (0,5 ml aikataululla 0 ja 6 kuukautta) (katso kohta 5.1).

Jos toinen annos annetaan alle kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, tulee aina antaa myös kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Silgard voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana (0,5 ml aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta). Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

14-vuotiaat ja sitä vanhemmat henkilöt

Silgardia annostellaan kolmen annoksen rokotesarjana (0,5 ml aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta).

Toinen annos annetaan aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä annoksesta ja kolmas annos aikaisintaan kolmen kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta on annettava yhden vuoden sisällä.

Silgardia on käytettävä paikallisen ohjeistuksen mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Silgardin turvallisuutta ja tehoa alle 9-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1)

On suositeltavaa, että henkilöt, jotka saavat ensimmäisen annoksen Silgardia, käyvät läpi koko rokotosohjelman Silgardilla (ks. kohta 4.4).

Tehosterokotuksen tarvetta ei ole osoitettu.

Antotapa

Rokote pitää antaa lihakseen. Suositeltava pistospaikka on olkavarren hartialihhas tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosa.

Silgardia ei saa pistää suoneen. Ihonalaista tai ihonsisäistä annostelua ei ole tutkittu. Näitä antotapoja ei suositella (ks. kohta 6.6.).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Silgard-annoksesta yliherkkyysoireita saaneille henkilöille ei saa enää antaa jatkossa Silgard-rokotetta.

Silgardin antamista on siirrettävä, jos henkilöllä on akuutti korkeakuumeinen sairaus. Kuitenkaan lievä sairaus, kuten ylähengitystieinfektio tai matala kuume, ei ole rokottamisen vasta-aihe.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Rokottamis päätös tulee tehdä yksilöllisesti huomioiden rokottettavan aikaisempi riski HPV:lle altistumiseen sekä mahdollinen hyöty rokottamisesta.

Kuten kaikkia injektoitavia rokotteita käytettäessä, sopiva lääkehoito pitää olla aina helposti saatavilla rokotteiden antamista seuraavien harvinaisten anafylaktisten reaktioiden varalta.

Erityisesti murrosikäisillä voi esiintyä minkä tahansa rokotuksen jälkeen tai jopa ennen sitä psyykkisenä reaktiona neulainjektioon synkopeeta (pyörtymistä), johon voi joskus liittyä kaatumista. Tähän voi yhdistyä useita neurologisia oireita, kuten ohimeneviä näköhäiriöitä, parestesiaa ja tooniskloonisia raajojen liikkeitä toivuttaessa. Sen vuoksi Silgard-rokotteiden saaneita on tarkkailtava noin 15

minuutin ajan rokotuksen jälkeen. On tärkeää noudattaa asianmukaisia menettelyjä pyörtymisen aiheuttamien vammojen välttämiseksi.

Kuten mitkään muutkaan rokotteet, ei Silgardkaan välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja.

Silgard suojaa ainoastaan HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan ja rajoitetussa määrin sellaisia sairauksia vastaan, jotka ovat näille läheistä sukua olevien tiettyjen HPV-tyyppien aiheuttamia (ks. kohta 5.1). Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Silgard on tarkoitettu ainoastaan ennaltaehkäisevään käyttöön. Se ei tehoa aktiivisiin HPV-infektioihin eikä todennettuihin kliinisiin sairauksiin. Silgardilla ei ole osoitettu olevan hoitavaa vaikutusta. Sen vuoksi rokotetta ei määrätä hoidoksi kohdunkaulan syöpään, vaikeaan kohdunkaulan dysplasiaan, vaikeaan ulkosynnyntinten dysplasiaan, vaikeaan emättimen dysplasiaan, tai genitaalialueen kondyloomiin. Sitä ei myöskään ole tarkoitettu ehkäisemään muiden todettujen HP-virusten aiheuttamien limakalvomuutosten etenemistä.

Silgard ei ehkäise rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamia limakalvomuutoksia henkilöillä, jotka ovat rokotuksen aikaan olleet infektoituneita kyseisellä HPV-tyypillä (ks. kohta 5.1).

Käytettäessä Silgardia aikuisilla naisilla tulisi ottaa huomioon vaihtelut HPV-tyyppien esiintyvyydessä eri maantieteellisillä alueilla.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Koska mikään rokote ei ole sataprosenttisen tehokas, eikä Silgard anna suojaa kaikkia HPV-tyyppejä tai puhjenneita HPV-infektioita vastaan, kohdunkaulan rutiiniseulonta on edelleen erittäin tärkeää. Paikallisia seulontaa koskevia suosituksia pitää noudattaa.

Rokotteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta on tutkittu 7–12-vuotiailla henkilöillä, joilla tiedetään olevan HIV-tartunta (ks. kohta 5.1). Yksilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt, saattaa aktiivisen immunisaation tuottama vasta-ainevaste olla alentunut. Heikentynyt immuunivaste voi johtua voimakkaasta immuunivastetta heikentävästä hoidosta, geneettisestä viasta tai muusta syystä.

Tämän rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta rokotettaessa trombosytopeniaa tai muuta hyytymishäiriötä sairastavia henkilöitä, koska rokotteen antaminen lihakseen voi aiheuttaa heille verenvuotoa.

Pitkän aikavälin seuranta tutkimuksia on meneillään suojan keston määrittämiseksi (ks. kohta 5.1).

Silgardin vaihdettavuudesta muihin HPV-rokotteisiin, jotka eivät kata samoja HPV-tyyppejä, ei ole saatavilla turvallisuus-, immunogeenisuus- eikä tehokkuustietoja. Siksi on tärkeää, että samaa rokotetta määrätään koko rokotusjakson ajan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Käytännöllisistä kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet immunoglobuliinia tai muita lääkevalmisteita kuuden kuukauden aikana ennen ensimmäistä rokoteannosta.

Käyttö muiden rokotteiden kanssa

Silgardin antamisella samaan aikaan (mutta pistoksena annettavilla rokotteilla eri paikkaan) kuin hepatiitti B-rokote (rekombinantti) ei ollut vaikutusta immuunivasteeseen HPV-tyypeille.

Samanaikaisella annolla ei ollut vaikutusta serosuojaalukuihin (serosuojaustason anti-HBs ≥ 10 mIU/ml saavuttaneiden henkilöiden suhteellinen osuus) (96,5 % annettaessa rokotteet samanaikaisesti ja 97,5 % vain hepatiitti B-rokotetta annettaessa). Vaste hepatiitti B-rokotteelle oli hieman laskenut tiitterien geometrinen keskiarvojen suhteen (GMT). Tämän havainnon kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä.

Silgard voidaan antaa samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä- (d) ja jäykkäkouristusrokotteen (T) kanssa, yhdistettynä hinkuyskä-[soluton, komponentti] (ap) ja/tai poliotehosterokotteen [inaktivoitu] (IPV) kanssa (dTap, dT-IPV, dTaP-IPV-rokotteet) ilman, että kummankaan rokotteen minkään komponenttien vasta-ainevaste merkitsevästi muuttuu. Kuitenkin on viitteitä, että HPV-rokotteen vasta-aineiden GMT:t ovat hieman matalampia samanaikaisen annon yhteydessä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämä perustuu kliiniseen tutkimukseen, jossa dTaP-IVP yhdistelmärokote annettiin samanaikaisesti ensimmäisen Silgard-annoksen kanssa (ks. kohta 4.8).

Silgardin samanaikaista antamista muiden kuin yllämainittujen rokotteen kanssa ei ole tutkittu.

Hormonaalisen ehkäisyn käyttö

Kliinisissä tutkimuksissa Silgardia saaneista 16–26-vuotiaista naisista 57,5 % ja 24–45-vuotiaista naisista 31,2 % käytti hormonaalista ehkäisyä rokotusjakson aikana. Hormonaalisen ehkäisyn käyttö ei näyttänyt vaikuttavan Silgardin immuunivasteeseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Erityistä rokotetutkimusta raskaana oleville naisille ei ole tehty. Myyntilupaa edeltävän kliinisen tutkimusohjelman aikana 3819 naista (rokote = 1894 vs lumelääke = 1925) raportoi kuitenkin ainakin yhdestä raskaudesta. Silgardia tai lumerokotetta saaneiden koehenkilöiden raskauksien välillä ei ollut merkittäviä eroja synnyttäneiden epämuodostumien laadussa tai niiden raskauksien suhteellisessa osuudessa joihin liittyi haittoja. Nämä tiedot raskaana olevista naisista (yli 1000 altistustapausta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan sikiö- / neonataaliin toksisuuteen.

Raskaudenaikainen Silgardin antaminen ei indikoinut turvallisuussignaalia. Nämä tiedot eivät kuitenkaan riitä suosittelemaan Silgardia käytettäväksi raskauden aikana. Rokotus pitää lykätä raskauden päättymisen jälkeiseen aikaan.

Imetys

Kun imettäville äideille annettiin Silgardia tai lumerokotetta kliinisten tutkimusten rokotusten aikana, haittavaikutusten määrät äitien ja rinta-ruokittujen lasten keskuudessa olivat verrannollisia rokotus- ja lumeryhmien välillä. Lisäksi rokotteen immunogeenisuus oli verrannollinen imettävien äitien ja rokottamishetkellä imettämättömien naisten välillä.

Näin ollen Silgardia voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymistoksisuutta koskien (ks. kohta 5.3). Rotilla ei havaittu vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

A. Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa (kuusi lumelääkekontrolloitua) tutkittaville annettiin Silgardia tai lumerokotetta tutkimuksen alkamispäivänä ja sen jälkeen noin kahden ja kuuden kuukauden kuluttua. Muutama tutkimukseen osallistunut (0,2 %) keskeytti haittavaikutusten takia. Turvallisuus tutkittiin joko koko tutkimuspopulaatiossa (kuusi tutkimusta) tai ennalta määritellyssä alaryhmässä

(yksi tutkimus) käyttäen rokoteraporttiseurantaa (vaccination report card, VRC) 14 päivän ajan kunkin Silgard- tai lumerokotepistoksen jälkeen. Rokoteraporttiseurannassa olleisiin tutkittaviin kuului 10 088 henkilöä (6995 naista, jotka olivat iältään 9–45-vuotiaita, ja 3093 miestä, jotka olivat iältään 9–26-vuotiaita tutkimuksen alkamishetkellä), jotka saivat Silgardia. Lumerokotetta sai 7995 henkilöä (5692 naista ja 2303 miestä).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat antopaikassa todettavat haitat (77,1 %:lla rokotetuista 5 päivän kuluessa mistä tahansa rokotuskäynnistä) ja päänsärky (16,6 %:lla rokotetuista). Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä.

B. Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Kliiniset tutkimukset

Taulukossa 1 esitetään rokotukseen liittyviä haittavaikutuksia, joita todettiin vähintään 1,0 %:lla Silgardia saaneista ja myös enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Ne on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

[Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)]

Myyntiin tulon jälkeiset kokemukset

Taulukossa 1 esitetään myös muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu spontaanisti Silgardin myyntiin tulon jälkeisessä käytössä maailmanlaajuisesti. Koska nämä tapahtumat on ilmoitettu vapaaehtoisesti kooltaan epämääräisestä populaatiosta, ei ole mahdollista arvioida luotettavasti niiden yleisyyttä tai syy-seuraussuhdetta rokotteelle altistumiselle. Tämän vuoksi näiden haittavaikutusten yleisyydestä on annettu merkintä ”tuntematon”.

Taulukko 1: Silgardin annostelun jälkeiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Infektiot</i>	Tuntematon	Injektiokohdan selluliitti*
<i>Veri ja imukudos</i>	Tuntematon	Idiopaattinen trombosytopeeninen purppura*, lymfadenopatia*
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	Yliherkkyysoireita, kuten anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita*
<i>Hermosto</i>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Tuntematon	Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti*, Huimaus ¹ *, Guillain-Barrén oireyhtymä*, pyörtyminen, johon voi joskus liittyä tooniskloonisia liikkeitä*
<i>Ruoansulatusjärjestelmä</i>	Yleinen	Pahoinvointi
	Tuntematon	Oksentelu*
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleinen	Kipu raajoissa
	Tuntematon	Nivelkipu*, lihaskipu*
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Antopaikassa: eryteema, kipu, turvotus
	Yleinen	Kuume Antopaikassa: mustelmat, kutina
	Tuntematon	Astenia*, vilunväristykset*, uupumus*, sairauden tunne*

* Myyntiin tulon jälkeiset haittavaikutukset (yleisyyttä ei voida arvioida saatavissa olevan tiedon perusteella).

¹ Kliinisten tutkimusten aikana huimaus oli yleinen haittavaikutus naisilla. Miehillä huimausta ei havaittu rokotuksen saajilla enempää kuin plasebon saajilla.

Lisäksi tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, jotka tutkija katsoi liittyvän rokotteeseen tai lumevalmisteseen, esiintymistiheyksiltään alle 1 %:

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Hyvin harvinainen: bronkospasmi.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: urtikaria.

Silgard-ryhmässä raportoitiin yhdeksän urtikaria-tapausta (0,06 %) ja adjuvanttia sisältävässä lumelääkeryhmässä 20 tapausta (0,15 %).

Kliinisten tutkimusten turvallisuuspopulaatioissa raportoitiin kaikki uudet sairaudet seuranta-ajalta. Silgardia saaneiden 15 706 henkilön ja lumerokotetta saaneiden 13 617 henkilön joukossa raportoitiin 39 epäspesifistä artriitti/artropatiatapausta. Silgard ryhmässä näistä oli 24 tapausta ja lumeryhmässä 15 tapausta.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 843 tervettä 11–17-vuotiasta tyttöä ja poikaa, ilmoitettiin enemmän pistoskohdan turvotusta ja päänsärkyä ensimmäisen Silgard-annoksen yhteydessä, kun samanaikaisesti annettiin yhdistetty kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, fustolon, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitu] poliotehosterokote. Havaitut erot olivat < 10 % ja suurimmalla osalla tutkimushenkilöistä haittavaikutukset olivat ilmoitusten mukaan voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikkeitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suositteluja suurempien Silgard-annosten käyttämisestä on raportoitu.

Yleensä yliannostuksesta raportoitujen tapausten haittatahtumaprofiili oli verrattavissa suositeltuihin yksittäisiin Silgard-annoksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virusrokote, ATC-koodi: J07BM01

Vaikutusmekanismi

Silgard on adjuvantoitu ei-infektoiva rekombinantti nelivalentti rokote, joka on valmistettu korkeatasoisesti puhdistetuista HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 pääkapsidiproteiinin L1 viruksen kaltaisista partikkeleista (VLP). VLP:t eivät sisällä virus-DNA:ta, eivät voi infektoida soluja, lisääntyä tai aiheuttaa sairautta. HPV infektoi vain ihmisiä, mutta vastaavanlaisilla papillomaviruksilla tehdyissä eläinkokeissa saatiin viitteitä siitä, että L1 VLP -rokotteiden teho välittyy humoraalisen immuunivasteen kautta.

HPV 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % vaikeista kohdunkaulan syövästä ja 75–80 % peräaukon syövästä; 80 % *in situ* -adenokarsinoomista (AIS); 45–70 % vaikeista kohdunkaulan syövän esiasteista (CIN 2/3, intraepiteliaalinen neoplasia); 25 % lievestä kohdunkaulan CIN-muutoksista (CIN 1, intraepiteliaalinen neoplasia); noin 70 % HPV:n aiheuttamista vaikeista ulkosynnytinten (VIN 2/3) ja emättimen (VaIN 2/3) syövän esiasteista (intraepiteliaalinen neoplasia) sekä 80 % HPV:n aiheuttamista vaikeista

peräaukon (AIN 2/3) syövän esiasteista. HPV 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomista (visvasyyliä) ja 10 % lievistä CIN-muutoksista (CIN1, intraepiteelialinen neoplasia). CIN 3 ja AIS ovat yleisesti hyväksytyt invasiivisen kohdunkaulan syövän välittömiksi esiasteiksi.

Termi ”prealigni genitaalialueen limakalvomuutos (leesio)” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa kohdunkaulan syövän esiastetta (CIN 2/3, intraepiteelialinen neoplasia), vaikeaa vulvan intraepiteelialista neoplasiaa (VIN 2/3) ja vaikeaa vaginan intraepiteelialista neoplasiaa (VaIN 2/3).

Termi ”prealigni peräaukon limakalvomuutos (leesio)” kohdassa 4.1 vastaa vaikeaa peräaukon syövän esiastetta (AIN 2/3, intraepiteelialinen neoplasia).

Käyttöaihe perustuu Silgardin tehosta saatuun näyttöön 16–45-vuotiailla naisilla ja 16–26-vuotiailla miehillä sekä Silgardin immunogeenisuudesta saatuun näyttöön 9–15-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Kliiniset tutkimukset

Teho 16–26-vuotiailla naisilla

Silgardin teho 16–26-vuotiailla naisilla arvioitiin neljässä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin II ja III kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli mukana 20541 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa.

Ensisijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat sisälsivät HPV-tyyppistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutokset (genitaalialueen kondyloomat, VIN, VaIN) ja kaikki CIN-asteet, sekä kohdunkaulan syövät (tutkimussuunnitelma 013, Future I), HPV-tyypeistä 16 tai 18 johtuvat CIN 2/3 ja AIS sekä kohdunkaulasyövät (tutkimussuunnitelma 015, Future II), HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvat krooniset (persistoiivat) infektiot ja sairaudet (tutkimussuunnitelma 007) ja HPV-tyypistä 16 johtuvat krooniset infektiot (tutkimussuunnitelma 005). Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (ts. kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, eikä infektiota rokotetyypin/-tyyppien HP-virusilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen [7. kuukausi]).

Tehotulokset on saatu tutkimussuunnitelmien yhdistetystä analyysistä. Teho HPV 16/18:aan liittyvästä CIN 2/3:sta tai AIS:sta perustuu tietoihin tutkimussuunnitelmista 005 (vain 16:een liittyvät päätetapahtumat), 007, 013 ja 015. Näissä tutkimuksissa seuranta-ajan keston mediaani oli 4,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 005), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 007), 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 013) ja 3,0 vuotta (tutkimussuunnitelma 015). Tutkimussuunnitelmien yhdistelmässä (005, 007, 013 ja 015) seuranta-ajan mediaani oli 3,6 vuotta. Kaikkien muiden päätetapahtumien tehokkuus perustuu tutkimussuunnitelmien 007, 013 ja 015. Yksittäisten tutkimusten tulokset tukevat yhdistetyn analyysin tuloksia. Silgard oli tehokas jokaisen rokotteen HPV-tyypin aiheuttamaa tautia vastaan. Tutkimuksen päätyttyä seurattiin kahteen faasi III -tutkimukseen (tutkimussuunnitelma 013 ja tutkimussuunnitelma 015) otettuja tutkimushenkilöitä enintään neljän vuoden ajan (mediaani 3,7 vuotta).

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin kohdunkaulan intraepiteelialista neoplasiaa 2/3 (CIN 2/3, keskivaikea dysplasiaa) ja *in situ* -adenokarsinoomaa (AIS) kohdunkaulan syövän korvikemuuttujana (surrogate marker).

Pitkän aikavälin Protocol 015 –jatkotutkimuksessa seurattiin 2084 iältään 16–23-vuotiasta, perustutkimuksessa Silgard-rokotteen saanutta naista. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tauditapausta (HPV-tyyppijä 6/11/16/18 liittyen korkeaan CIN-asteeseen) noin 12 vuoden aikana. Tässä tutkimuksessa kestävä suoja osoitettiin tilastollisesti noin 10 vuoden ajan.

Teho naisilla, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen HPV-tyypillä (tai tyypeillä)

Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 73 % naisista ei ollut infektoitunut

(PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Taulukossa 2 esitetään tehotulokset relevanteista päätetapahtumista, jotka analysoitiin toisena vuonna tutkimukseen mukaan ottamisen jälkeen ja tutkimuksen päätyttyä (keskimääräinen seuranta-aika = 3,6 vuotta) PPE-tutkimusryhmässä.

Lisäanalyysissä Silgardin tehoa arvioitiin HPV 16/18:n aiheuttamia CIN 3- ja AIS-muutoksia vastaan.

Taulukko 2: Analyysi Silgardin tehosta vaikea-asteisia kohdunkaulan solumuutoksia vastaan PPE-tutkimusryhmässä

	Silgard	Plasebo	% tehokkuus 2, vuonna (95% CI)	Silgard	Plasebo	% tehokkuus * tutkimuksen päätyttyä (95% CI)
	Tapausten määrä Henkilöiden määrä*	Tapausten määrä Henkilöiden määrä*		Tapausten määrä Henkilöiden määrä*	Tapausten määrä Henkilöiden määrä*	
HPV 16/18;n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 3	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)
HPV 16/18:n aiheuttama AIS	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

*Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 7. kuukauden jälkeen

** Virologiseen näyttöön perustuen ensimmäisen CIN 3-tapaus potilaalla, jolla on krooninen HPV 52, johtuu todennäköisesti HPV 52:sta. 11 näytteestä vain yhdestä löydettiin HPV 16:ta (32,5 kuukauden kohdalla) eikä sitä havaittu LEEPillä otetussa näytteessä (Loop Electro-Excision Procedure, sähkösilukkahoito). Toisessa CIN 3-tapauksessa, joka havaittiin HPV 52-infektion saaneella potilaalla päivänä 1 (kahdessa näytteessä yhdeksästä); HPV 16 havaittiin 51. kuukauden biopsiassa (yhdessä näytteessä yhdeksästä) ja HPV 56 havaittiin kolmessa näytteessä yhdeksästä 52 kuukautena LEEP-menettelyn aikana otetussa kudoksessa.

***Potilaita seurattiin keskimäärin 4 vuotta (mediaani 3,6 vuotta).

Huomaa: Piste-estimoidit ja luottamusvälit on mukautettu henkilön seuranta-aikaan.

Yhdistetyt tutkimustulokset tutkimuksen päätyttyä:

- Silgardin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN 1-muutoksia vastaan oli 95,9 % (95 % CI: 91,4; 98,4),
- Silgardin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia CIN (1, 2, 3) tai AIS-muutoksia vastaan oli 96,0 % (95 % CI: 92,3; 98,2),
- Silgardin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia VIN 2/3- ja VaIN 2/3-muutoksia vastaan oli 100 % (95% CI: 67,2; 100) ja 100% (95% CI: 55,4, 100),
- Silgardin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvia genitaalialueen kondyloomia vastaan oli 99,0 % (95 % CI: 96,2; 99,9).

Tutkimussuunnitelmassa 012 Silgardin teho HPV 16:n aiheuttamia infektoita vastaan, jotka ovat 6 kk määritelmän mukaisesti kroonisia [näytteet positiivisia kahdella tai useammalla käynnillä, joiden välissä on 6 kuukautta (± 1 kk) tai enemmän] oli 98,7 % (95 % CI: 95,1; 99,8) ja 100,0 % (95% CI: 93,2; 100,0) vastaavasti HPV 18:n osalta, enintään neljän vuoden seurannan jälkeen (keskiarvo 3,6 vuotta). Teho HPV 16:n aiheuttamia infektoita vastaan, jotka olivat 12 kuukauden määritelmän mukaisesti kroonisia, oli 100,0 % (95 % CI: 93,9; 100,0) ja vastaavasti 100,0 % (95 % CI: 79,9; 100,0)

HPV 18:n osalta.

Teho naisilla, joilla oli todettu HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttama infektio tai -tauti tutkimuksen 1. päivänä

Todistetta ei ollut suojatehosta sellaisten rokotteen HPV-tyyppien aiheuttamaa tautia vastaan, jolle nainen oli PCR-positiivinen päivänä 1. Naiset, joilla oli yhden tai useamman rokotteen sisältämän HPV-tyypin aiheuttama infektio ennen rokotusta, saivat suojan rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamaa kliinistä tautia vastaan.

Teho naisilla, joilla on tai ei ole ollut aiempaa HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa infektiota tai tautia

MITT-ryhmään (modified intent-to-treat, MITT) kuului naisia riippumatta 1. päivän HPV-statuksesta, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen ja joilla tapausten laskenta alkoi 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä rokoteannoksesta. Tämä ryhmä muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV-infektion tai sairauksien suhteen tutkimukseen kirjautumishetkellä. Tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

Taulukko 3: Silgardin teho vaikea-asteisissa kohdunkaulan solumuutoksissa MITT-tutkimusryhmässä sisältäen naiset riippumatta lähtötilanteen HPV- statuksesta

	Silgard	Plasebo	% Teho** 2. vuonna (95% CI)	Silgard	Plasebo	% Teho** tutkimuksen päätyttyä (95% CI)
	Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*	Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*		Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*	Tapausten lukumäärä Henkilöiden lukumäärä*	
HPV 16:n tai HPV 18:n aiheuttama CIN 2/3 tai AIS	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
HPV 16/18:n aiheuttama CIN 3	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
HPV 16/18:n aiheuttama AIS	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

* Henkilöiden lukumäärä, joilla on vähintään yksi seurantakäynti 30 päivän kuluttua päivän 1 jälkeen.

** Prosentuaalinen teho laskettu yhdistetyistä tutkimussuunnitelmista. Teho HPV 16/18:n aiheuttamaan CIN 2/3:een tai AIS:iin perustuu tutkimustuloksiin tutkimussuunnitelmista 005 (vain 16:een liittyvät päätapahtumat), 007, 013, ja 015. Potilaita seurattiin korkeintaan neljän vuoden ajan (mediaani 3,6 vuotta). Haam. Piste-estimaatit ja luottamusvälit on mukautettu henkilön seuranta-ajan mukaisesti.

Teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamaa VIN 2/3:a vastaan oli 73,3 % (95 % CI 40,3; 89,4), HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamaa VaIN 2/3:a vastaan oli 85,7 % (95% CI: 37,6; 98,4) ja HPV-tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia genitaalialueiden kondyloomia vastaan oli 80,3 % (95% CI: 73,9; 85,3) tutkimustulosten yhdistelmässä tutkimuksen päätyttyä.

Yhdistetyssä tutkimusväestössä kaikkiaan 12 %:lla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos, joka viittasi CIN-muutokseen 1. päivänä. Rokotteen teho pysyi korkeana naisilla, joilla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos 1. päivänä ja jotka eivät olleet infektoituneet kyseisellä rokotteen HPV-tyypillä 1. päivänä. Rokotteen tehoa ei havaittu naisilla, joilla oli normaalista poikkeava Papa-kokeen tulos 1. päivänä ja jotka olivat jo infektoituneet kyseisellä rokotteen HPV-tyypillä 1. päivänä

Suoja kohdunkaulan HPV:n kokonaistautitaakkaa vastaan 16-26-vuotiailla naisilla

Silgardin teho kohdunkaulan HPV-tautia (siis minkä hyvänsä HPV-tyyppin aiheuttamaa tautia) vastaan arvioitiin alkaen 30 päivän kuluttua ensimmäisestä annoksesta 17 599 henkilöllä, jotka olivat mukana kahdessa faasin III tehotutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 013 ja 015). Niiden naisten joukossa, joilla ei ollut 14 yleisen HPV-tyyppin aiheuttamaa infektiota ja joilla Papa-kokeen oli SIL-negatiivinen (Squamous Intraepithelial Lesion) päivänä 1, Silgardin antaminen vähensi rokotteen tai muun HPV-tyyppin aiheuttamaa CIN 2/3:a tai AIS:ia 42,7 %:lla (95% CI: 23,7; 57,3) ja genitaalialueen kondyloomia 82,8 %:lla (95% CI: 74,3; 88,8) tutkimuksen päätyttyä.

MITT-ryhmässä rokotuksen hyöty CIN 2/3:n tai AIS:in kokonaisinsidenssiin (minkä tahansa HPV-tyyppin aiheuttamaan) ja genitaalialueen kondyloomiin oli paljon alhaisempi, lasku oli 18,4 % (95 % CI: 7,0; 28,4) ja 62,5 % (95 % CI: 54,0; 69,5) vastaavasti, sillä Silgard ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat todettavissa rokotusten alkaessa.

Vaikutus kohdunkaulan hoitotoimenpiteisiin

Silgardin vaikutusta kohdunkaulan hoitotoimenpiteisiin riippumatta aiheuttaneesta HPV-tyypistä tutkittiin 18 150 henkilöllä, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 007 ja tutkimussuunnitelmissa 013 ja 015. Tutkimusryhmässä, joilla ei ollut HPV-infektioita (joilla ei ollut 14 tavallisinta HPV-infektiota ja joilla oli normaali löydös Papa-kokeessa, päivänä 1), Silgard vähensi niiden naisten osuutta, joille tehtiin jokin kohdunkaulan hoitotoimenpide (LEEP tai veitsikonisaatio) 41,9 %:lla (95 % CI: 27,7; 53,5) tutkimuksen päätyttyä. MITT-ryhmässä vastaava aleneminen oli 23,9 % (95 % CI: 15,2; 31,7).

Ristikkäissuoja

Silgardin tehoa sellaisia CIN- (kaikki vaikeusasteet), CIN 2/3- tai AIS-muutoksia vastaan, joita aiheuttavat muut kuin rokotteen sisältämät HPV-tyypit (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) ja jotka ovat rakenteeltaan samankaltaisia kuin HPV 16 tai 18, tutkittiin yhdistetyssä faasin III tehotietokannassa (N=17599) keskimäärin 3,7 vuoden seuranta-ajan jälkeen (tutkimuksen päättyessä). Tehoa sairauksien päätetapahtumia vastaan arvioitiin ennalta määritettyjen, muiden kuin rokotteessa olevien HPV-tyyppien yhdistelmien suhteen. Tutkimuksilla ei ollut riittävää tilastollista voimaa määrittämään tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan.

Alkuanalyysi tehtiin tyyppispesifeissä tutkimusryhmissä, joissa naisten oli oltava negatiivisia analysoitavalle HPV-tyypille, mutta jotka saattoivat olla muille HPV-tyypeille positiivisia (96 % kokonaisväestöstä). Primaari analyysi kolmen vuoden jälkeen ei ollut tilastollisesti merkitsevä kaikkien ennalta määritettyjen päätetapahtumien suhteen. Lopulliset tutkimuksen päättymisajankohdan tulokset CIN2/3:n tai AIS:in yhdistetystä insidenssistä tässä tutkimuspopulaatiossa keskimäärin 3,7 vuoden seuranta-ajan jälkeen on esitetty taulukossa 4. Yhdistettyjen päätetapahtumien osalta tilastollisesti merkitsevä teho tautia vastaan osoitettiin HPV-tyypeillä, jotka liittyivät fylogeneettisesti HPV 16:een (lähinnä HPV 31), kun taas tilastollisesti merkitsevää tehoa ei havaittu HPV-tyypeille, jotka liittyvät fylogeneettisesti HPV 18:aan (mukaan lukien HPV 45). Kymmenestä yksittäisestä HPV-tyypistä vain HPV 31:lle saatiin tilastollinen merkitsevyys.

Taulukko 4: Tulokset CIN 2/3:n tai AIS:n suhteen tyyppispesifistä HPV-infektiota sairastamattomilla henkilöillä[†] (tutkimuksen pääteipisteen tulokset)

HVP-infektiota sairastamattomat – ≥1 HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota sairastaneet henkilöt				
Yhdistetyt päätetapahtumat (HPV 31/45) [‡]	Silgard [®]	Plasebo-	% Tehokkuus	95% CI
	tapaukset	tapaukset		
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	34	60	43,2%	12,1; 63,9
10 HPV-tyyppiä, jotka eivät rokotteessa	111	150	25,8%	4,6; 42,5
HPV-16:n liittyvät tyypit (A9 laji)	162	211	23,0%	5,1; 37,7
HPV 31	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 33	23	52	55,6%	26,2; 74,1 [†]
HPV 35	29	36	19,1%	<0; 52,1 [†]
HPV 52	13	15	13,0%	<0; 61,9 [†]
HPV 58	44	52	14,7%	<0; 44,2 [†]
HPV-18:n liittyvät tyypit (A7 laji)	24	35	31,5%	<0; 61,0 [†]
HPV 39	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 45	15	24	37,5%	<0; 69,5 [†]
HPV 59	11	11	0,0%	<0; 60,7 [†]
A5 laji (HPV 51)	9	15	39,9%	<0; 76,8 [†]
A6 laji (HPV 56)	34	41	16,3%	<0; 48,5 [†]
	34	30	13,7%	<0; 32,5 [†]

[†] Tutkimuksilla ei voitu mitata tehoa yksittäisten HPV-tyyppien aiheuttamia tauteja vastaan.
[‡] Teho perustui HPV 31:n aiheuttamien CIN 2/3- tai AIS-tapausten vähenemiseen
[§] Teho perustui HPV 31:n, 33:n, 52:n ja 58:n aiheuttamien CIN 2/3-tai AIS-tapausten vähenemiseen.
^{||} Sisältää tutkimuksessa identifioidut HPV-tyypit 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, ja 59, joita ei ole rokotteessa.

Teho 24–45 -vuotiailla naisilla

Silgardin teho 24–45-vuotiailla naisilla arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa fasis III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019, Future III), jossa oli mukana 3817 naista. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtyä ennakkoseulontaa.

Ensisijainen tehopäätetapahtuma oli HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 ja HPV-tyypeistä 16 tai 18 johtuvien pysyvien kroonisten infektioiden (6 kuukauden määritelmä), genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinlimakalvomuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuus. Tutkimuksen seuranta-ajan mediaanikesto oli 4,0 vuotta.

Pitkän aikavälin Protocol 019 -jatkotutkimuksessa seurattiin 685 iältään 24–45-vuotiasta, perustutkimuksessa Silgard-rokotteen saanutta naista. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tauditapausia (HPV-tyyppiä 6/11/16/18 liittyen mihinkään CIN-asteeseen tai genitaalialueen kondyloomiin) 10,1 vuoden aikana (8,7 vuoden mediaaniseuranta).

Teho naisilla, jotka eivät olleet infektioituneet rokotteen HPV-tyypillä (tai tyypeillä)

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehokkuudesta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (ts. kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta, eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-virusilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Teho arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 67 % tutkittavista ei ollut infektioitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Silgardin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n

sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 88,7 % (95 % CI: 78,1, 94,8).

Silgardin teho HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 84,7 % (95 % CI: 67,5, 93,7).

Teho naisilla, joilla oli tai ei ollut aiempaa HPV 6-, 11-, 16- tai 18-infektiota tai -sairautta

Koko tutkimusryhmään (ITT-väestö) kuului naisia riippumatta heidän ensimmäisen päivän HPV-lähtöstatuksestaan. He saivat vähintään yhden rokotteen, ja tapauslaskenta alkoi heillä 1. päivästä. Tämä tutkimusryhmä muistuttaa läheisesti yleistä naisväestöä HPV-infektioiden tai -sairauksien esiintyvyyden suhteen tutkimuksen alkaessa.

Silgardin teho HPV-tyypeistä 6, 11, 16 tai 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondylooman, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 47,2 % (95 % CI: 33,5, 58,2).

Silgardin teho HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvien kroonisten infektioiden, genitaalialueen kondyloomien, ulkosynnytin- ja emätinmuutosten ja CIN-asteiden (kaikki voimakkuusasteet), AIS:n sekä kohdunkaulan kokonaisilmaantuvuutta vastaan oli 41,6 % (95 % CI: 24,3, 55,2).

Teho 16–45-vuotiailla naisilla, joilla oli näyttöä aiemmasta rokotuksessa käytettävän HPV-tyypin infektiosta (seropositiivinen), joka ei ollut enää havaittavissa rokotusten alkaessa (PCR-negatiivinen)

Analysoitaessa *post hoc* (vähintään yhden rokotuksen saaneita) henkilöitä, joilla oli näyttöä aiemmasta rokotuksessa käytetyn HPV-tyypin infektiosta (seropositiivinen), joka ei ollut enää havaittavissa (PCR-negatiivinen) rokotusten alkaessa, Silgardin teho saman HPV-tyypin aiheuttamien muutosten ehkäisyssä oli 100 % (95 % CI: 62,8, 100,0; 0 vs 12 tapaus [n=2572 poolatuissa tutkimuksissa nuorilla naisilla]) HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvissa CIN 2/3-, VIN 2/3-, VaIN 2/3- ja genitaalialueen kondyloomatapauksissa 16–26-vuotiailla naisilla ja 68,2 % (95 % CI: 17,9, 89,5; 6 vs 20 tapaus [n= 832 yhdistetyissä tutkimuksissa, joissa oli mukana nuoria ja aikuisia naisia]) HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvista pitkittyneistä infektiosta 16–45-vuotiailla naisilla.

Teho 16–26 -vuotiailla miehillä

Tehoa arvioitiin HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvia ulkoisten genitaalialueen kondyloomia vastaan, peniiliä/perineaalista/perinaalista intraepiteliaalista neoplasiaa (PIN, asteet 1/2/3) ja kroonista infektiota vastaan.

Silgardin tehoa 16–26-vuotiailla miehillä arvioitiin yhdessä lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa faasin III kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020), jossa oli mukana 1055 miestä. Heidät otettiin mukaan tutkimukseen ja rokotettiin ilman HPV-infektion toteamiseksi tehtävää ennakkoseulontaa. Tutkimuksen keskimääräinen seuranta-aika oli 2,9 vuotta.

Tehoa peräaukon intraepiteliaalista neoplasiaa (AIN, asteet 1/2/3), anaalisyöpää ja kroonista intraepiteliaalista infektiota vastaan arvioitiin 598 miehestä (MSM, men having sex with men) koostuvassa alaryhmässä (SILGARD = 299; plasebo = 299) (tutkimussuunnitelma 020).

MSM-ryhmään kuuluvilla on suurentunut riski saada anaalialueen HPV-infektio muuhun väestöön verrattuna; rokotamisen absoluuttinen hyöty anaalisyövän ehkäisyssä yleisessä väestössä odotetaan olevan vähäinen.

HIV-infektio oli poissulkemisperuste (ks. myös kohta 4.4).

Teho miehillä, jotka eivät olleet infektoituneet rokotteen HPV-tyypeillä

Alkuanalyysit rokotteen HPV-tyyppien (HPV 6, 11, 16 ja 18) tehosta tehtiin PPE-ryhmässä (PPE = per protocol efficacy) (n = kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta, ei suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi)). Tehon arviointi alkoi 7. kuukauden käynnin jälkeen. Kaikkiaan 83 % miehistä (87 % heteroseksuaalisista tutkimushenkilöistä ja 61 % MSM-tutkimushenkilöistä) ei ollut infektoitunut (PCR-negatiivinen ja seronegatiivinen) millekään neljästä HPV-tyypistä tutkimukseen kirjautumisen hetkellä.

Peräaukon intraepiteelialista neoplasiaa (AIN, asteet 2/3 eli keskivaikeasta vaikeaan dysplasiaan) käytettiin kliinisissä tutkimuksissa korvikemuuttujana anaalisyövälle.

Taulukossa 5 esitetään tehotulokset relevanteista päätetapahtumista, jotka analysoitiin tutkimuksen päätyttyä (keskimääräinen seuranta-aika = 2,4 vuotta) PPE-tutkimusryhmässä. Tehoa PIN-asteita 1/2/3 vastaan ei voitu osoittaa.

Taulukko 5: Silgardin teho ulkoisia genitaalialueen limakalvomutoksia vastaan 16–26-vuotiaiden miesten PPE-tutkimusryhmässä

Päätetapahtuma	Silgard		Plasebo		% tehokkuus (95 % CI)
	N	Tapausten määrä	N	Tapausten määrä	
HPV-tyypeistä 6/11/16/18 johtuvat ulkoiset genitaalialueen leesiot					
Ulkoiset genitaalialueen limakalvomutokset	1394	3	1404	32	90,6 (70,1–98,2)
Genitaalialueen kondyloomat	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*PPE-ryhmään kuuluvat saivat kaikki kolme rokotusta vuoden sisällä tutkimukseen kirjautumisesta. Heillä ei ollut suuria poikkeamia tutkimussuunnitelmasta eikä infektiota rokotetyypin (-tyyppien) HP-viruksilla ennen ensimmäistä annosta eikä kuukauden aikana kolmannen annoksen jälkeen (7. kuukausi).

Tutkimuksen päätyttyä tehdyssä anaali-leesioita koskevassa analyysissä MSM-ryhmässä (keskimääräinen seuranta-aika oli 2,15 vuotta), rokotteen ehkäisevä vaikutus HPV-tyypeistä 6, 11, 16 ja 18 johtuvaa AIN 2/3:a vastaan oli 74,9 % (95 % CI 8,8, 95,4; 3/194 vs 13/208) ja HPV-tyypeistä 16 ja 18 johtuvaa AIN 2/3:a vastaan 86,6 % (95 % CI 0,0, 99,7; 1/194 vs 8/208).

Tehon kesto peräaukon syöpää vastaan ei tällä hetkellä tunneta. Pidemmän aikavälin jatkotutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020) seurattiin 917 iältään 16-26-vuotiasta, perustutkimukseen ja Silgard-rokotteen saanutta miestä. PPE-ryhmässä ei havaittu lainkaan HPV-tyypeistä 6/11 aiheuttamia genitaalialueen kondyloomia, HPV 6/11/16/18 ulkoisia genitaalialueen limakalvomutoksia tai HPV 6/11/16/18 vaikean asteen AIN:aa MSM-ryhmässä 11,5 vuoden aikana (9,5 vuoden mediaaniseuranta).

Teho miehillä, joilla oli tai ei ole ollut aiempaa HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa infektiota tai sairautta.

Täyden analyysin väestöryhmään kuului 1. päivänä HPV-statuksesta riippumatta miehiä, jotka saivat vähintään yhden rokoteannoksen, ja joilla tapausten laskenta alkoi 1. päivänä. Tutkimukseen kirjautumishetkellä tämä väestöryhmä muistuttaa läheisesti yleistä miesväestöä HPV-infektion tai -sairauksien suhteen.

Silgardin teho HPV 6/11/16/18 johtuvia ulkoisten genitaalialueen kondyloomia vastaan oli 68,1 % (95 % CI: 48,8; 79,3).

Silgardin teho HPV-tyyppien 6, 11, 16 tai 18 aiheuttamaa AIN 2/3:a vastaan MSM-alaryhmässä oli

54,2 % (95 % CI, 18,0, 75,3; 18/275 vs 39/276) ja HPV-tyyppien 16 tai 18 aiheuttamaa AIN 2/3:a vastaan 57,5 % (95 % CI, -1,8, 83,9; 8/275 vs 19/276 tapausta).

Suoja HPV:n kokonaistautitaakkaa vastaan 16–26-vuotiailla miehillä

Silgardin teho ulkoisia genitaalialueen limakalvomuutoksia (leesioita) vastaan arvioitiin ensiannoksen jälkeen 2545 henkilöllä, jotka olivat mukana faasin III tehotutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 020). Niiden miesten joukossa, joilla ei ollut 14 yleisen HPV-tyypin aiheuttamaa infektiota, Silgardin antaminen vähensi rokotteen tai muiden HPV-tyyppien aiheuttamia ulkoisia sukuelinten limakalvomuutoksia 81,5 %:lla (95 % CI: 58,0; 93,0). Täyden analyysin väestöryhmässä (Full Analysis Set, FAS) rokotuksen hyöty ulkoisten genitaalialueiden limakalvomuutosten kokonaisinsidenssiin oli alhaisempi, 59,3 % (95 % CI: 40,0; 72,9), sillä Silgard ei vaikuta niiden infektioiden tai tautien kulkuun, jotka ovat läsnä rokotusten alkaessa.

Vaikutus biopsiaan ja hoitotoimenpiteisiin

Silgardin vaikutusta biopsian ja ulkoisten genitaalialueiden limakalvomuutosten hoitotoimenpiteiden määrään HPV-tyypistä riippumatta tutkittiin 2545 henkilöllä, jotka olivat mukana tutkimussuunnitelmassa 020. Väestöryhmässä, jolla ei ollut HPV-infektiota (ei 14 yksintä HPV-tyyppiä), Silgard vähensi biopsioiden määrää 54,2 %:lla (95 % CI: 28,3; 71,4) ja hoitotoimenpiteiden määrää 47,7 %:lla (95% CI: 18,4; 67,1) tutkimuksen päätyttyä. FAS-väestöryhmässä vastaava lasku oli 45,7 % (95 % CI: 29,0; 58,7) ja 38,1 % (95 % CI: 19,4; 52,6).

Immunogeenisuus

Immuunivasteen mittaaminen

HPV-rokotteille ei ole määritetty suojatehoon liittyvää minimivasta-ainetasoa.

Silgardin immunogeenisuuden määrittämiseen osallistui 20 132 (Silgard n = 10 723; lumerokote n = 9409) tyttöä ja naista, joiden ikä vaihteli 9 ja 26 vuoden välillä, 5417 (Silgard n = 3109; lumerokote n = 2308) iältään 9–26-vuotiasta poikaa ja miestä sekä 3819 iältään 24–45-vuotiasta naista (Silgard n = 1911, lumerokote n = 1908).

Kunkin rokotteen HPV-tyypin immunogeenisuuden arviointiin käytettiin tyyppille ominaista immuunimittausmenetelmää, kompetitiivista Luminex-pohjaista immuunogeenisuuden arviointia (cLIA), jossa käytettiin tyyppille ominaisia standardeja. Tällä menetelmällä mitataan vasta-aineet yksittäistä neutralisoivaa erooppia vastaan kullekin yksittäiselle HPV-tyypille erikseen.

Immuunivasteet Silgardille kuukauden kuluttua 3. rokoteannoksesta

Kliinisessä tutkimuksessa 16–26-vuotiaiden naisten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-vasta-ainesten suhteen kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (99,8 %), anti-HPV 11 (99,8 %), anti-HPV 16 (99,8%) ja anti-HPV-18 (99,5 %). Kliinisessä tutkimuksessa 24–45-vuotiaiden naisten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-vasta-ainesten suhteen kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (98,4 %), anti-HPV 11 (98,1 %), anti-HPV 16 (98,8%) ja anti-HPV-18 (97,4 %). Kliinisessä tutkimuksessa 16–26-vuotiaiden miesten ryhmässä tutkitut muuttuivat seropositiivisiksi HPV-tyypeille kuukauden kuluttua kolmannesta rokoteannoksesta seuraavasti: anti-HPV 6 (98,9 %), anti-HPV 11 (99,2 %), anti-HPV 16 (98,8 %) ja anti-HPV 18 (97,4 %). HPV-vasta-ainepitoisuuksien geometriset keskiarvot (Geometric Mean Titres, GMT) olivat korkeita kaikissa Silgardia saaneissa ikäryhmissä kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Kuten oli odotettavissa, 24–45-vuotiailla naisilla (tutkimussuunnitelma 019) havaittiin alhaisemmat vasta-ainetitterit kuin 16–26-vuotiailla naisilla.

HPV-vasta-ainetasot niillä lumeryhmän henkilöillä, jotka olivat parantuneet HPV-infektiosta

(seropositiivinen ja PCR-negatiivinen), olivat olennaisesti alhaisemmat kuin rokotteen indusoimat tasot. Lisäksi HPV-vasta-ainetasot (GMT:t) pysyivät rokotetuilla henkilöillä serostatuksen raja-arvoissa tai niiden yläpuolella vaiheen III tutkimusten pitkäaikaisen seurannan aikana (ks. alla ”Silgardin immuunivasteen pysyvyys”).

Silgardin tehon ekstrapoloiminen naisista tyttöihin

Kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 016) Silgardin immunogeenisuutta verrattiin 10–15-vuotiaiden tyttöjen sekä 16–23-vuotiaiden naisten välillä. Rokoteryhmästä 99,1–100 % muuttui seropositiiviseksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 6 verrataan HPV 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrisia keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä.

Taulukko 6: Immunogeeniuuden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden tyttöjen ja 16–26-vuotiaiden naisten välillä (PPE-tutkimusryhmä), perustuu cLIA:lla mitattuihin vasta-ainepitoisuuksiin.

	9–15-vuotiaat tytöt (Tutkimussuunnitelmat 016 ja 018)		16–26-vuotiaat naiset (Tutkimussuunnitelmat 013 ja 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	915	4909 (4584, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	915	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT-pitoisuuksien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU= mMU Merck-yksikköä)

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla tytöillä eivät olleet huonompia kuin HPV-vasta-ainevasteet 16–26-vuotiailla naisilla, joille teho määritettiin faasin III tutkimuksissa.

Immunogeenisuus liittyi ikään, ja 7. kuukautena anti-HPV-tasot olivat merkittävästi korkeammat alle 12-vuotiailla henkilöillä kuin sitä vanhemmilla.

Silgardin teho 9–15-vuotiailla tytöillä päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Pitkän aikavälin Protocol 018 -jatkokäytöksessä seurattiin 369 iältään 9-15-vuotiaista, perustutkimuksessa Silgard-rokotteen saanutta tyttöä. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tautitapausta (HPV-tyyppejä 6/11/16/18 liittyen mihinkään CIN-asteeseen tai genitaalialueen kondyloomiin) 10,7 vuoden aikana (10,0 vuoden mediaaniseuranta).

Silgardin tehon ekstrapoloiminen nuorista miehistä poikiin

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelmat 016, 018 ja 020) Silgardin immunogeenisuutta verrattiin 9–15-vuotiaiden poikien sekä 16–26-vuotiaiden miesten välillä. Rokoteryhmästä 97,4–99,9 % muuttui seropositiiviseksi kaikille rokotteen serotyypeille kuukauden kuluessa kolmannen rokoteannoksen jälkeen.

Taulukossa 7 verrataan HPV 6, 11, 16 ja 18 vasta-ainepitoisuuksien geometrisiä keskiarvoja kuukausi kolmannen annoksen jälkeen 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden nuorten miesten välillä.

Taulukko 7: Immunogeenisuuden ekstrapoloiminen 9–15-vuotiaiden poikien ja 16–26-vuotiaiden miesten välillä (PPE-tutkimusryhmä), perustuen cLIA:lla mitattuihin vasta-ainepitoisuuksiin

	9–15-vuotiaat pojat		16–26-vuotiaat miehet	
	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-pitoisuuksien geometriset keskiarvot, mMU/ml (mMU = milli-Merck-yksikköä)

HPV-vasta-ainevasteet 7. kuukautena 9–15-vuotiailla pojilla eivät olleet huonompia kuin anti-HPV-vasteet 16–26-vuotiailla miehillä, joille tehokkuus määritettiin faasin III tutkimuksissa. Immunogeenisuus liittyi ikään ja 7. kuukautena HPV-vasta-ainetasot olivat merkittävästi korkeammat nuoremmilla henkilöillä.

Silgardin tehokkuus 9–15-vuotiailla pojilla päätellään tämän immunogeenisuuden ekstrapoloinnin perusteella.

Pitkän aikavälin Protocol 018 -jatkotutkimuksessa seurattiin 326 iältään 9-15-vuotiaasta, perustutkimuksessa Silgard-rokotteen saanutta poikaa. PPE-ryhmässä ei havaittu yhtään HPV-tauditapausta (HPV-tyyppijä 6/11/16/18 liittyen ulkoisiin genitaalialueen leesioihin) 10,6 vuoden aikana (9,9 vuoden mediaaniseuranta).

Silgardin immuunivasteen pysyvyys

Joidenkin Faasin III tutkimuksiin otettujen yksilöiden turvallisuutta, immunogeenisuutta ja vaikuttavuutta seurattiin pitkällä aikavälillä. Koko IgG Luminex Immunoassay -menetelmää (IgG LIA) käytettiin arvioimaan immuunivasteen pysyvyyttä kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) lisäksi.

Kaikissa ryhmissä (naiset 9 – 45 vuotta, miehet 9 – 26 vuotta) havaittiin tyyppien anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ja anti-HPV 18 geometristen keskiarvojen huippu kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan 7. kuukaudella. Myöhemmin geometriset keskiarvot laskivat tutkimusten 24 – 48 aikana ja sitten yleensä vakiintuivat. Immunitettiin tarkkaa kestoa kolmannen rokoteannoksen jälkeen ei ole vahvistettu ja sitä tutkitaan parhaillaan.

Tyttöjä ja poikia, jotka ovat saaneet Silgard-rokotteen 9-15 vuoden iässä Protocol 018 -perustutkimuksessa seurattiin jatkotutkimuksessa. Riippuen HPV-tyypistä, 60-96 % ja 78-98 % tutkittavista oli seroposiitivisia kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) ja vastaavasti IgG LIA -menetelmän mukaan 10 vuotta rokotuksen jälkeen (katso Taulukko 8).

Taulukko 8 Pitkän aikavälin immunogeenisuustiedot (per-protocol population) perustuen seroposiitivisten tutkittavien osuuteen mitattuna kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta arvioivan menetelmän (cLIA) ja IgG LIA -menetelmän mukaan (Protocol 018) 10 vuoden iässä tytöillä ja 9-15 vuoden iässä pojilla.

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

Naisia, jotka ovat saaneet Silgard-rokotteen 16-23 vuoden iässä Protocol 015 perustutkimuksessa, seurataan 14 vuoden ajan jatkotutkimuksessa. Yhdeksän vuotta rokotuksen jälkeen 94 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 96 % anti-HPV 11-tyypille, 99 % anti-HPV 16-tyypille ja 60 % anti-HPV 18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan sekä vastaavasti 98 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 96 % anti-HPV 11-tyypille, 100 % anti-HPV 16-tyypille ja 91 % anti-HPV 18-tyypille IgG LIA -menetelmän mukaan.

Naisia, jotka olivat saaneet Silgard-rokotteen 24-45 vuoden iässä Protocol 019 perustutkimuksessa, seurattiin jatkotutkimuksessa. Kymmenen vuotta rokotuksen jälkeen 79 % oli seropositiivisia anti-HPV 6 -tyypille, 85 % anti-HPV 11 -tyypille, 94 % anti-HPV 16 -tyypille ja 36 % anti-HPV 18 -tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan sekä vastaavasti 86 % oli seropositiivisia anti-HPV 6 -tyypille, 79 % anti-HPV 11 -tyypille, 100 % anti-HPV 16 -tyypille ja 83 % anti-HPV 18 -tyypille IgG LIA menetelmän mukaan.

Miehiä, jotka ovat saaneet Silgard-rokotteen 16-26 vuoden iässä Protocol 020 -perustutkimuksessa, seurattiin jatkotutkimuksessa. Kymmenen vuotta rokotuksen jälkeen 79 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 80 % anti-HPV 11-tyypille, 95 % anti-HPV 16-tyypille ja 40 % anti-HPV 18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan sekä vastaavasti 92 % oli seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 92 % anti-HPV 11-tyypille, 100 % anti-HPV 16-tyypille ja 92 % anti-HPV 18-tyypille IgG LIA -menetelmän mukaan.

Näissä tutkimuksissa henkilöillä, jotka olivat seronegatiivisia HPV-6-, HPV-11-, HPV-16 ja HPV-18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuuden arvioinnin (cLIA) mukaan, oli yhä suoja kliinistä tautia vastaan 9 vuoden seurantajakson jälkeen 16-23 v. naisilla, 10 vuoden jälkeen 24-45 v. naisilla ja 10 vuoden jälkeen 16-26 v. miehillä.

Näyttö anamnestisista (immunologisen muistin) immuunivasteesta

Näyttö anamnestisesta vasteesta todettiin niillä rokotetuilla naisilla, jotka olivat seropositiivisia vastaavalle HPV-tyypille (-tyypeille) ennen rokotusta. Lisäksi niiden rokotettujen naisten alaryhmä, jotka saivat tehosteannoksen Silgardia viiden vuoden päästä rokotusten aloittamisesta, kehittivät nopean ja voimakkaan anamnestisen vasteen, joka ylitti kuukausi kolmannen rokoteannoksen jälkeen havaitut anti-HPV-vasta-aineiden GMT-arvot.

HIV-infektion saaneet henkilöt

Silgardin turvallisuutta ja immunogeenisuutta selvittävä akateeminen tutkimus suoritettiin 126 HIV-infektion saaneella 7-12-vuotiaalla henkilöllä (joista 96 sai Silgardia). Yli 96 prosentilla tutkimushenkilöistä ilmenei serokonversio kaikille neljälle antigeenille. GMT-arvot olivat hieman matalampia kuin muissa tutkimuksissa samanikäisillä henkilöillä, joilla ei ollut HIV-infektiota. Matalamman vasteen kliinistä merkitystä ei tunneta. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin muissa tutkimuksissa henkilöillä, joilla ei ollut HIV-infektiota. Rokote ei vaikuttanut CD4- ja HIV-RNA-arvoihin.

9-13-vuotaiden immuunivasteet Silgardille kahden annoksen rokotusaikataululla

Kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että tytöillä, jotka olivat saaneet kaksi annosta HPV-rokotetta kuuden kuukauden välein, vasta-ainevasteet neljälle HPV-tyypille kuukauden jälkeen viimeisestä annoksesta olivat yhdenvertaiset kuin nuorilla naisilla, jotka olivat saaneet kolme rokoteannosta kuuden kuukauden sisällä.

Tutkimussuunnitelman mukaisessa populaatiossa immuunivaste seitsemän kuukauden kohdalla 9-13-vuotiailla tytöillä (n=241), jotka olivat saaneet kaksi annosta Silgardia (aikataululla 0 ja 6 kuukautta) oli yhdenvertainen ja numeerisesti parempi kuin 16-26-vuotiailla naisilla (n=246), jotka olivat saaneet kolme annosta Silgardia (aikataululla 0, 2 ja 6 kuukautta). 36 kuukauden seurannan jälkeen GMT:t tytöillä (kaksi annosta, n=86) olivat yhä yhdenvertaiset kuin naisilla (kolme annosta, n=86) kaikkien HPV-tyyppien kohdalla.

Samassa tutkimuksessa immuunivaste 9–13-vuotiailla tytöillä kahden annoksen aikataululla oli numeerisesti alhaisempi kuin kolmen annoksen aikataululla (n=248 seitsemän kuukauden kohdalla; n=82 36 kuukauden kohdalla). Näiden löydösten kliininen merkitys on tuntematon. Kaksi annosta tutkimuksessa saaneiden tutkittavien ryhmästä osaa tutkittavista (n = 50) seurattiin 5 vuoden ajan rokotteen saamisen jälkeen (60 kuukautta ensimmäisestä annoksesta). Näistä kaksi annosta saaneista tytöistä 96 % oli tällöin edelleen seropositiivisia anti-HPV 6-tyypille, 100 % anti-HPV 11-tyypille, 100 % anti-HPV 16-tyypille ja 84 % anti-HPV 18-tyypille kompetitiivisen Luminex-pohjaisen immunogeenisuutta mittaavan menetelmän (cLIA) mukaan.

Silgardin antaman suojan kesto kahden annoksen rokotusaikataululla ei ole vahvistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eriyistä ihmiseen kohdistuvaa vaaraa ei tullut esille yksittäisannoksen ja toistuvien annosten toksisuutta ja paikallista siedettävyyttä koskevassa tutkimuksessa.

Silgard indusoi spesifejä vasta-aineita HPV-tyyppejä 6, 11, 16 ja 18 vasta-aineilla rotilla, jotka saivat yhden tai useampia injektioita lihakseen. Vasta-aineet kaikkia rotia HPV-tyyppejä vastaan siirtyivät jälkeläisiin tiineyden ja mahdollisesti imetyksen aikana. Rodosta aiheutuvia vaikutuksia kehitykseen, käyttäytymiseen, jälkeläisten tuottamiseen tai jälkeläisten hedelmällisyyteen ei ollut.

Urosrotille annettavalla täydellä ihmisen annoksella (120 mcg proteiinia) ei ollut vaikutusta jälkeläisten tuottamiseen, mukaan lukien hedelmällisyys, sikiöiden määrä ja liikkuvuus, eikä kiveksissä havaittu rokotteesta johtuvia ulkoisia tai his omorfologisia muutoksia, tai muutoksia kiven painossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
L-histidiini
Polysorbaatti 80
Natriumboraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantit, katso kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Silgard, injektioneste, suspensio:

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Silgard on käytettävä mahdollisimman pian jääkaapista ulos ottamisen jälkeen.

Säilyvyystutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että rokotteen ainesosat kestävät 72 tuntia säilytettäessä 8°C-42°C lämpötilassa. Tämän ajan jälkeen Silgard on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjata terveydenhuollon ammattilaisia vain poikettaessa väliaikaisesti ohjelämpötilasta.

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Silgard on käytettävä mahdollisimman pian jääkaapista ulos ottamisen jälkeen.

Säilyvyystutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että rokotteen ainesosat kestävät 72 tuntia säilytettäessä 8°C-42°C lämpötilassa. Tämän ajan jälkeen Silgard on käytettävä tai hävitettävä. Näiden tietojen tarkoitus on ohjata terveydenhuollon ammattilaisia vain poikettaessa väliaikaisesti ohjelämpötilasta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Silgard, injektioneste, suspensio:

0,5 ml suspensiota injektiopullossa (lasia), tulppa (FluroTec- tai teflonpäällysteinen, klooributyylilastomeeria) sekä avattava muoviorkki (alumiininen kiristysvanne). Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (lasia), männän tulppa (silikonointua Fluro Tec-pinnoitettua bromibutyylilastomeeria tai pinnoittamatonta klooributyylilastomeeria) ja kärjen korkki (bromibutyylia), ilman neulaa tai yhden tai kahden neulan kanssa. Pakkauskoot ovat 1, 10 ja 20.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muu käsittely

Silgard, injektioneste, suspensio:

- Ennen ravistelua Silgard saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista hyvin ennen käyttöä, jotta rokotteesta saadaan suspensio. Huolellisen ravistelun jälkeen Silgard on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Vedä 0,5 ml annos rokotetta injektiopullosta steriilillä neulalla ja ruiskulla.
- Pistä rokote välittömästi lihaksensisäisesti (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen tai reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosaan.
- Rokote pitää käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Suositeltu rokoteannos pitää käyttää kokonaisuudessaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

- Ennen ravistelua Silgard saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa.
- Ravista esitäytetty ruisku hyvin ennen käyttöä, jotta rokotteesta saadaan suspensio. Huolellisen ravistelun jälkeen Silgard on valkoista, sameaa nestettä.
- Tarkista suspensio silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste, jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut.
- Pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula lihaksensisäistä (i.m.) -antoa varten.
- Kiinnitä neula kiertämällä se myötöpäivään kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna annos kokonaisuudessaan.
- Pistä rokote välittömästi lihaksensisäisesti (i.m.), mieluiten olkavarren hartialihakseen ta reisilihaksen ulkosyrjän etu-yläosaan.
- Rokote pitää käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Suositeltu rokoteannos pitää käyttää kokonaisuudessaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Silgard, injektioneste, suspensio:

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

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku:

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan ensimmäinen myöntämispäivämäärä : 20. syyskuuta 2006
Myyntiluvan viimeinen uudistamispäivämäärä: 20. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. **BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. **MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen

riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Silgard, injektioneste, suspensio – kerta-annosinjektiopullo, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silgard, injektioneste, suspensio.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:
HPV tyypin 6 L1 proteiinia 20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia 20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio.
Yhden annoksen injektiopullo, 0,5 ml.
10 kpl 0,5 ml:n kerta-annosinjektiopulloja.
20 kpl 0,5 ml:n kerta-annosinjektiopulloja.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/358/001 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/358/002 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/358/018 – 20 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISIUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTITEKSTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silgard, injektioneste, suspensio.
Lihakseen, i.m..

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi annos, 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Sharp & Dohme Ltd

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI****Silgard, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku ilman neulaa, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:
HPV tyypin 6 L1 proteiinia 20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia 20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
1 annos, 0,5 ml, esitäytetyssä ruiskussa ilman neulaa.
10 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskuissa ilman neuloja.
20 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskuissa ilman neuloja.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/358/003 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/358/004 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/358/019 – 20 kpl pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI****Silgard, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 1 neula, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:
HPV tyypin 6 L1 proteiinia 20 µg
HPV tyypin 11 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyypin 16 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyypin 18 L1 proteiinia 20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Yksi annos, 0,5 ml esitäytetyssä ruiskussa, jossa 1 neula.
10 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskussa, joissa 1 neula.
20 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskussa, joissa 1 neula.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/358/005 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/358/006 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/358/020 – 20 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI
Silgard, injektioneste, suspensio – esitäytetty ruisku, jossa 2 neulaa, 1, 10 ja 20 kpl pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku.
Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää:
HPV tyyppin 6 L1 proteiinia 20 µg
HPV tyyppin 11 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyyppin 16 L1 proteiinia 40 µg
HPV tyyppin 18 L1 proteiinia 20 µg

Adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiin (0,225 mg Al).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, esitäytetyssä ruiskussa.
Yksi annos (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskussa, jossa 2 neulaa.
10 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskuissa, joissa 2 neulaa.
20 kerta-annosta (0,5 ml) esitäytetyssä ruiskuissa, joissa 2 neulaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen, (i.m.)
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/358/007 – 1 kpl pakkaus
EU/1/06/358/008 – 10 kpl pakkaus
EU/1/06/358/021 – 20 kpl pakkaus

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMINTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetyn ruiskun etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silgard, injektioneste, suspensio, esitötetty ruisku.

Lihakseen, i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP KK/VVVV

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annos, 0,5 ml.

6. MUUTA

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. PAKKAUSSELOSTE
(INJEKTIOPULLO)**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Silgard, injektioeste, suspensio

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18], (rekombinantti, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Silgard on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Silgardia
3. Miten Silgardia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Silgardin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Silgard on ja mihin sitä käytetään

Silgard on rokote. Silgard-rokote on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomavirus (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Näihin sairauksiin kuuluvat syövän esivaiheeseen kuuluvat limakalvomuutokset naisen genitaalialueella (kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja emätin); syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutokset ja genitaalialueen kondyloomat miehillä ja naisilla; kohdunkaulan ja peräaukon syövät. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % kohdunkaulan syöpätapauksista, 75-80 % peräaukon syöpätapauksista; 70 % HPV:n aiheuttamista ulkosynnyttinten ja emättimen syövän esiasteista; 75 % HPV:n aiheuttamista peräaukon syövän esiaste limakalvomuutoksista. HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomatapauksista.

Silgard on tarkoitettu ehkäisemaan näitä sairauksia. Rokotetta ei käytetä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitoon. Silgardin tehoa, jos henkilöllä on jo pysyvä infektio tai sairaus, jonka on aiheuttanut joku rokotteessa käytettävistä HPV-tyypeistä. Kuitenkin, jos henkilö on infektoitunut yhdellä tai useammalla rokotteessa käytetyistä HPV-tyypeistä, Silgard voi suojata rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan.

Silgard ei voi aiheuttaa sairauksia, joita vastaan se antaa suojan.

Silgard tuottaa tyypispesifisiä vasta-aineita ja kliinisissä tutkimuksissa näiden on osoitettu suojaavan 16-45-vuotiaita naisia ja 16-26-vuotiaita miehiä HPV 6, 11, 16 ja 18 -tyyppien aiheuttamilta sairauksilta. Rokote tuottaa tyypispesifisiä vasta-aineita myös 9-15-vuotiailla lapsilla ja varhaisnuorilla.

Silgardia pitää käyttää mahdollisten virallisten ohjeiden mukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Silgardia

Älä ota Silgardia:

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle/vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinä olet tai lapsesi on saanut allergisen reaktion Silgard-annoksen jälkeen.
- jos sinä olet tai lapsesi on korkeassa kuumeessa. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aiheutta rokotuksen siirtämiseen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi on:

- verenvuotohäiriö (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä.

Pyörtymistä, johon voi joskus liittyä kaatumista, voi esiintyä (yleisimmin murrosikäisillä) minkä tahansa neulainjektion jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt edellisen injektion yhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Silgard ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saajia 100-prosenttisesti.

Silgard ei suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan.

Silgard ei suojaa muita kuin HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papakoiteiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.

Mitä muuta sinun tai lapsesi tulisi tietää Silgardista

Rokotteiden antamisen suojan kestoa ei tällä hetkellä tiedetä. Pitkän aikavälin seuranta tutkimuksia on meneillään, näillä tutkimuksilla määritetään tarvitaanko tehosterokotusta.

Muut lääkevalmisteet tai rokotteet ja Silgard

Silgardia voidaan antaa hepatiitti B-rokotteeseen tai yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitunut] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteeseen tai reiteen.

Silgardilla ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos:

- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat (esimerkiksi ehkäisytabletit) tai muut ehkäisy menetelmät eivät vähentäneet Silgardin antamaa suojaa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt, tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Silgardia voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia rokotteiden vaikutuksesta ajamiseen ja koneiden käyttöön ei ole tehty.

3. Miten Silgardia annetaan

Lääkäri antaa Silgardin pistoksena. Silgard on tarkoitettu yli 9-vuotiaille nuorille ja aikuisille.

9-13-vuotiaat nuoret

Silgard annostellaan kahden annoksen rokotesarjana:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Jos toinen annos annetaan alle kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, tulee aina antaa myös kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Silgard voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas rokoteannos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

Yli 14-vuotiaat nuoret ja aikuiset

Silgard annostellaan kolmen annoksen rokotesarjana:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas rokoteannos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

On suositeltavaa, että henkilöiden joiden ensimmäinen annos on ollut Silgardia, rokotusohjelman muidenkin annosten tulisi olla Silgardia.

Silgard annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten käsivarren yläosaan tai reiteen).

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohtat ottaa Silgard-annoksen:

Jos sinulta jää väliin ohjelman mukainen pistos, lääkärisi päättää, milloin saat puuttuvan annoksen. On tärkeää seurata lääkärin tai hoitajan ohjeita, jotka koskevat seuraavien annosten saamista. Käänny lääkärisi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin vastaanotolle. Jos ensimmäinen saamaasi annos on ollut Silgardia, tulee rokotusohjelman muidenkin annosten olla Silgardia eikä mitään muuta HPV-rokotetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkien henkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet ja lääkkeet, myös Silgard voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Silgardin käytön jälkeen:

Hyvin yleisiä (>1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset, mm. kipu, turvotus ja punoitus. Myös päänsärkyä on esiintynyt.

Yleisiä (>1/100 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset: mustelmat, kutina, kova kipu. Myös kuumetta ja pahoinvointia on esiintynyt.

Harvinaisia (< 1/1 000 potilaasta): ihottuma (urtikaria).

Hyvin harvoin (<1/10 000 potilaasta) on raportoitu hengitysvaikeuksista (bronkospasmi).

Kun Silgardia annettiin samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitunut] poliotehosterokotteen (dTAP-IPV) kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin päänsärkyä ja pistoskohdan turvotusta.

Myynnissä olon aikana raportoituja häiritseviä vaikutuksia ovat mm.:

Pyörtymisistä, joihin on joskus liittynyt vapinaa tai jäykkyyttä, on raportoitu. Vaikka pyörtymiset ovat melko harvinaisia, potilaita pitäisi tarkkailla 15 minuutin ajan HPV-rokotteen antamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita, joihin on mahdollisesti liittynyt hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkuntaa (bronkospasmi), ihottumaa ja nokkosihottumaa on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia.

Kuten muidenkin rokotteiden osalta, tavanomaisesta käytöstä ilmoitettuja häiritseviä vaikutuksia ovat mm. rauhasen turvotus (kaulassa, kainalossa, nivusissa), lihasheikkous, epänormaalit tuntemukset, pistely käsivarsissa, jaloissa ja ylävartalolla, tai sekavuus (Guillain-Barren oireyhtymä, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti), huimaus, oksentelu, nivelkipu, lihaskipu, epätavallinen väsymys, heikkous, vilunväristykset, yleinen sairauden tunne ja verenvuotojen tai mustelmien esiintyminen normaalia helpommin ja ihoinfektiot injektio kohdassa.

Häiritsevästä ilmoittaminen

Jos havaitset häiritseviä vaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häiritseviä vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häiritsevästä vaikutuksesta myös suoraan [liitteessä V](#) kuvatun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häiritsevästä vaikutuksesta voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Silgardin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä rokotetta injektio pullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttö päivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttö päivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Et saa jäätyä.

Pidetä injektio pullon ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Silgard sisältää

Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua ei-tarttuvaa proteiinia ihmisen papilloomavirustyypeissä (6, 11, 16 ja 18).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 6 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 11 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 16 L1 -proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 18 L1 -proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa.

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

³ adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,225 milligrammaa Al).

Rokotesuspension sisältämät muut aineet:

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi Silgard-injektio sisältää suspensiota 0,5 ml.

Ennen ravistelua Silgard saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Silgard on valkoista, sameaa nestettä.

Silgardia on saatavana 1, 10 ja 20 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja:

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgi/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 332
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi: {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Rokote tulee käyttää sellaisena kuin se on toimitettu. Sitä ei tarvitse laimentaa tai sekoittaa. Koko suositeltu rokoteannos tulee käyttää. Kaikki käyttämättömät tuotteet tai jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaan.

Ravistettava hyvin ennen käyttöä. Perusteellinen ravistelu välittömästi ennen käyttöä on tarpeen rokotteen liuosmuodon säilyttämiseksi.

Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen rokotteen antamista. Hävitä valmiste jos siinä on vierashiukkasia tai sen väri on muuttunut.

**B PAKKAUSSELOSTE
(ESITÄYTETTY RUISKU)**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Silgard, injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku

Ihmisen papilloomavirusrokote [tyypit 6, 11, 16, 18] (rekombinantti, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinut tai lapsesi rokotetaan.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Silgard on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Silgardia
3. Miten Silgardia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Silgardin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Silgard on ja mihin sitä käytetään

Silgard on rokote. Silgard-rokote on tarkoitettu suojaamaan ihmisen papilloomavirus (Human Papillomavirus, HPV) tyyppien 6, 11, 16 ja 18 aiheuttamia sairauksia vastaan.

Näihin sairauksiin kuuluvat syövän esivaiheeseen kuuluvat limakalvomuutokset naisen genitaalialueella (kohdunkaula, ulkosynnyttimet ja emätin); syövän esivaiheeseen kuuluvat peräaukon limakalvomuutokset ja genitaalialueen kondyloomat miehillä ja naisilla; kohdunkaulan ja peräaukon syövät. HPV-tyypit 16 ja 18 aiheuttavat noin 70 % kohdunkaulan syöpätapauksista, 75-80% peräaukon syöpätapauksista; 70 % HPV:n aiheuttamista ulkosynnyttinten ja emättimen syövän esiasteista; 75 % HPV:n aiheuttamista peräaukon syövän esiaste limakalvomuutoksista. HPV-tyypit 6 ja 11 aiheuttavat noin 90 % genitaalialueen kondyloomatapauksista.

Silgard on tarkoitettu ehkäisemaan näitä sairauksia. Rokotetta ei käytetä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitoon. Silgardin tehoa, jos henkilöllä on jo pysyvä infektio tai sairaus, jonka on aiheuttanut joku rokotteessa käytettävistä HPV-tyypeistä. Jos henkilö on infektoitunut yhdellä tai useammalla rokotteessa käytetyistä HPV-tyypeistä, Silgard voi kuitenkin suojata rokotteen muiden HPV-tyyppien aiheuttamia sairauksia vastaan.

Silgard ei voi aiheuttaa sairauksia, joita vastaan se antaa suojan.

Silgard tuottaa tyypispesifisiä vasta-aineita ja kliinisissä tutkimuksissa näiden on osoitettu suojaavan 16–45-vuotiaita naisia ja 16–26-vuotiaita miehiä HPV 6, 11, 16 ja 18-tyyppien aiheuttamilta sairauksilta. Rokote tuottaa tyypispesifisiä vasta-aineita myös 9–15-vuotiailla lapsilla ja varhaisnuorilla.

Silgardia pitää käyttää mahdollisten virallisten ohjeiden mukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Silgardia

Älä ota Silgardia:

- jos sinä olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) vaikuttavalle aineelle/vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinä olet tai lapsesi on saanut allergisen reaktion Silgard-annoksen jälkeen
- jos sinä olet tai lapsesi on korkeassa kuumeessa. Lämpöily tai ylähengitystieinfektio (esimerkiksi flunssa) ei anna aihetta rokotuksen siirtämiseen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi on:

- verenvuotohäiriö (sairaus, joka aiheuttaa normaalia runsaampaa verenvuotoa), esimerkiksi hemofilia
- heikentynyt immuunijärjestelmä, joka johtuu esimerkiksi geneettisestä viasta, HIV-infektiosta tai immuunijärjestelmään vaikuttavasta lääkityksestä.

Pyörtymistä, johon voi joskus liittyä kaatumista, voi esiintyä (yleisimmin murrosikäisillä) minkä tahansa neulainjektion jälkeen. Kerro siksi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet pyörtynyt edellisen injektion yhteydessä.

Kaikkien muiden rokotteiden tavoin, Silgard ei välttämättä suojaa kaikkia rokotteen saaja 100-prosenttisesti.

Silgard ei suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. Siksi on edelleen noudatettava asianmukaisia varotoimia sukupuoliteitse tarttuvia tauteja vastaan

Silgard ei suojaa muita kuin HPV:n aiheuttamia tauteja vastaan.

Rokote ei korvaa kohdunkaulan rutiiniseulontaa. Lääkärin ohjeita kohdun irtosolunäytteiden/papakoikeiden ottamisesta sekä ehkäisy- ja suojausmenetelmien käytöstä tulee edelleen noudattaa.

Mitä muuta sinun tai lapsesi tulisi tietää Silgardista

Rokotteen antaman suojan kestoa ei tällä hetkellä tiedetä. Pitkän aikavälin seurantatutkimuksia on meneillään, näillä tutkimuksilla määritetään tarvitaanko tehosterokotusta.

Muut lääkkeet tai rokotteet ja Silgard

Silgardia voidaan antaa hepatiitti B-rokotteen tai yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitunut] poliotehosterokotteen kanssa samalla käynnillä eri kohtaan kehoa, esimerkiksi toiseen käsivarteeseen tai reiteen.

Silgardilla ei ehkä saavuteta optimaalista tehoa, jos:

- sitä käytetään immuunijärjestelmän toimintaa ehkäisevien lääkkeiden kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa suun kautta otettavat (esimerkiksi ehkäisytabletit) tai muut ehkäisy menetelmät eivät vähentäneet Silgardin antamaa suojaa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt, tai lapsesi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Silgardia voidaan antaa naisille, jotka imettävät tai aikovat aloittaa imettämisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tutkimuksia rokotteiden vaikutuksesta ajamiseen ja koneiden käyttöön ei ole tehty.

3. Miten Silgardia annetaan

Lääkäri antaa Silgardin pistoksena. Silgard on tarkoitettu yli 9-vuotiaille nuorille ja aikuisille.

9-13-vuotiaat nuoret

Silgard annostellaan kahden annoksen rokotesarjana:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Jos toinen annos annetaan alle kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisestä annoksesta, tulee aina antaa myös kolmas annos.

Vaihtoehtoisesti Silgard voidaan annostella kolmen annoksen rokotesarjana:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas annos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

Yli 14-vuotiaat nuoret ja aikuiset

Silgard annostellaan kolmen annoksen rokotesarjana:

- Ensimmäinen pistos: valittuna päivänä
- Toinen pistos: 2 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen
- Kolmas pistos: 6 kuukautta ensimmäisen pistoksen jälkeen

Toinen rokoteannos tulee antaa vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen jälkeen ja kolmas rokoteannos vähintään 3 kuukauden kuluttua toisesta annoksesta. Kaikki kolme annosta tulee antaa yhden vuoden kuluessa. Kysy lisätietoa lääkäriltäsi.

On suositeltavaa, että henkilöiden joiden ensimmäinen annos on ollut Silgardia, rokotusohjelman muidenkin annosten tulisi olla Silgardia.

Silgard annetaan pistoksena ihon läpi lihakseen (mieluiten käsivarren yläosaan tai reiteen).

Rokotetta ei saa sekoittaa samaan ruiskuun muiden rokotteiden tai liuosten kanssa.

Jos unohtat ottaa Silgard-annoksen:

Jos sinulta jää väliin ohjelman mukainen pistos, lääkärisi päättää, milloin saat puuttuvan annoksen. On tärkeää seurata lääkärin tai hoitajan ohjeita, jotka koskevat seuraavien annosten saamista. Käänny lääkärisi puoleen, jos olet unohtanut sovitun ajan tai et voi mennä silloin vastaanotolle. Jos ensimmäinen saamasi annos on ollut Silgardia, tulee rokotusohjelman muidenkin annosten olla Silgardia eikä mitään muuta HPV-rokotetta.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet ja lääkkeet, myös Silgard voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia voidaan todeta Silgardin käytön jälkeen:

Hyvin yleisiä (>1/10 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset mm. kipu, turvotus ja

punoitus. Myös päänsärkyä on esiintynyt.

Yleisiä (>1/100 potilaasta): pistoskohdassa havaitut sivuvaikutukset: mustelmat, kutina, kova kipu. Myös kuumetta ja pahoinvointia on esiintynyt.

Harvinaisia (< 1/1 000 potilaasta): ihottuma (urtikaria).

Hyvin harvoin (<1/10 000 potilaasta) on raportoitu hengitysvaikeuksista (bronkospasmi).

Kun Silgardia annettiin samanaikaisesti yhdistetyn kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, [soluton, komponentti] hinkuyskä- ja/tai [inaktivoitunut] poliotehosterokotteen (dTAP-IPV) kanssa samalla käynnillä, raportoitiin useammin päänsärkyä ja pistoskohdan turvotusta.

Myynnissä olon aikana raportoituja hättävaiikutuksia ovat mm.:

Pyörtymisistä, joihin on joskus liittynyt vapinaa tai jäykkyyttä, on raportoitu. Vaikka pyörtymiset ovat melko harvinaisia, potilaita pitäisi tarkkailla 15 minuutin ajan HPV-rokotteen antamisen jälkeen.

Allergisia reaktioita, joihin on mahdollisesti liittynyt hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkuntaa (bronkospasmi), ihottumaa ja nokkosihottumaa on raportoitu. Jotkin näistä reaktioista ovat olleet vakavia.

Kuten muidenkin rokotteen osalta, yleisestä käytöstä ilmoitettuja hättävaiikutuksia ovat mm. rauhasten turvotus (kaulassa, kainalossa, nivusissa), lihasheikkous, epänormaalit tuntemukset, pistely käsivarsissa, jaloissa ja ylävartalolla, tai sekavuus (Guillain-Barre oireyhtymä, akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti), huimaus, oksentelu, nivelkipu, lihaskipu, epätavallinen väsymys, heikkous, vilunväristykset, yleinen sairauden tunne ja verenpuotojen tai mustelmien esiintyminen normaalia helpommin ja ihoinfektiot injektio kohdassa.

Hättävaiikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaiikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Silgardin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

Älä käytä rokotetta ruiskun etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Et saa jäätyä.

Pitä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Silgard sisältää

Vaikuttavat aineet: hyvin puhdistettua ei-tarttuvaa proteiinia ihmisen papilloomavirustyypeissä (6, 11, 16 ja 18).

1 annos (0,5 ml) sisältää noin:

Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 6 L1-proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 11 L1-proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 16 L1-proteiinia ^{2,3}	40 mikrogrammaa
Ihmisen papilloomavirus ¹ tyyppin 18 L1-proteiinia ^{2,3}	20 mikrogrammaa

¹ Ihmisen papilloomavirus = HPV.

² L1-proteiini viruksen kaltaisissa partikkeleissa (VLP) valmistettu hiivasoluissa (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain1895) rekombinantti-DNA-tekniikalla.

³ adsorboitu amorfiseen alumiinihydroksifosfaattisulfaattiadjuvanttiin (0,225 milligrammaa Al).

Rokotesuspension sisältämät muut aineet:

Natriumkloridi, L-histidiini, polysorbaatti 80, natriumboraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Yksi Silgard- injektio sisältää suspensiota 0,5 ml.

Ennen ravistelua Silgard saattaa näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on valkoista sakkaa. Ravistelun jälkeen Silgard on valkoista, sameaa nestettä.

Silgardia on saatavana 1, 10 ja 20 esitätetyn ruiskun pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja:

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 332
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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

- Silgard on saatavilla esitäytetyssä ruiskussa valmiina käytettäväksi lihaksensisäiseen (i.m.) injektioon, mieluiten olkavarren hartialihaksen alueelle.
- Jos pakkauksessa on 2 eripituista neulaa, valitse potilaasi kokoon ja painoon sopiva neula i.m.-antoa varten.
- Parenteraaliset lääkevalmisteet on ennen antamista tarkistettava silmämääräisesti vierashiukkasten ja värimuutosten varalta. Hävitä tuote, jos siinä on vierashiukkasia tai jos sen väri on muuttunut. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ravista hyvin ennen käyttöä. Kiinnitä neula kääntämällä sitä myötöpäivään, kunnes neula on tiukasti kiinni ruiskussa. Anna koko annos standardiprotokolla mukaisesti.