

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Neberegistruotas vaistinis preparatas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Silgard injekcinė suspensija.

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.

Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota).

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) apytikriai yra:

žmogaus papilomos viruso ¹ 6 tipo L1 baltymo ^{2,3}	20 mikrogramų;
žmogaus papilomos viruso ¹ 11 tipo L1 baltymo ^{2,3}	40 mikrogramų;
žmogaus papilomos viruso ¹ 16 tipo L1 baltymo ^{2,3}	40 mikrogramų;
žmogaus papilomos viruso ¹ 18 tipo L1 baltymo ^{2,3}	20 mikrogramų.

¹Žmogaus papilomos virusas – ŽPV.

²L1 baltymas yra į virusus panašios dalelės, išgautos iš mielių ląstelių (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (1895 padermė)), panaudojant rekombinantinės DNR technologiją.

³Adsorbuotas ant pagalbinės medžiagos amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 miligramo aliuminio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Silgard injekcinė suspensija.

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.

Prieš sukratant Silgard gali atrodyti kaip skaidrus skystis su baltomis nuosėdomis. Gerai sukratytas jis yra baltas drumstas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Silgard yra vakcina, skirta vartoti profilaktikai nuo 9 metų amžiaus:

- lyties organų (gimdos kaklelio, moters išorinių lyties organų ir makšties) ikivėžinių pažeidimų, išangės ikivėžinių pažeidimų, gimdos kaklelio vėžio ir išangės vėžio, sukeliamų tam tikrų onkogeninių žmogaus papilomos viruso (ŽPV) tipų,
- lyties organų karpų (*Condyloma acuminata*), sukeliamų specifinių tipų ŽPV.

Svarbią informaciją apie duomenis, kurie pagrindžia šią indikaciją, žiūrėkite 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Silgard reikia vartoti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Asmenys nuo 9 metų iki 13 metų imtinai

Silgard gali būti skiriamas pagal 2 dozių skiepavimo planą (po 0,5 ml leidžiama 0-ąją ir 6-ąją mėnesiais) (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu antroji dozė suleidžiama po pirmosios dozės nepraėjus 6 mėnesiams, visada būtina suleisti ir trečiąją dozę.

Silgard gali būti skiriamas ir pagal kitą - 3 dozių - skiepavimo planą (po 0,5 ml leidžiama 0-ąją, 2-ąją ir 6-ąją mėnesiais). Antroji dozė turi būti suleista ne anksčiau kaip po vieno mėnesio po pirmosios dozės, o trečioji dozė turi būti suleista ne anksčiau kaip po trijų mėnesių po antrosios dozės. Visos trys dozės turi būti suleistos per vienerius metus.

14 metų ir vyresni asmenys

Silgard turi būti skiriamas pagal 3 dozių skiepavimo planą (0-ąją, 2-ąją ir 6-ąją mėnesiais).

Antroji dozė turi būti suleista ne anksčiau kaip po vieno mėnesio po pirmosios dozės, o trečioji dozė turi būti suleista ne anksčiau kaip po trijų mėnesių po antrosios dozės. Visos trys dozės turi būti suleistos per vienerius metus.

Silgard reikia vartoti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

Vaikų populiacija

Silgard saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 9 metų amžiaus nenustatytas. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Skiepytiesiems pirmąją Silgard dozę rekomenduojama užbaigti visą skiepavimo trimis vakcinomis Silgard dozėmis kursą (žr. 4.4 skyrių).

Ar reikia sustiprinančios dozės, nenustatyta.

Vartojimo metodas

Vakcina suleidžiama į raumenis. Geriau leisti į žasto deltinio raumens srityje arba viršutinėje priekinėje išorinėje šlaunies dalyje.

Silgard negalima leisti į kraujagyslę. Vartojimo nei leidžiant po oda, nei leidžiant į odą tyrimų neatlikta. Šie vartojimo būdai nerekomenduojami (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajam arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Žmonėms, kuriems po vienos Silgard dozės atsirado padidėjusio jautrumo reakcijos simptomų, kitos Silgard dozės leisti negalima.

Skiepimą reikia atidėti asmenims, kurie ūmiai ir sunkiai karščiuoja. Tačiau esant tik nesunkiai infekcinei ligai, pavyzdžiui, nesunkiai viršutinių kvėpavimo takų infekcinei ligai ar nežymiai padidėjusiai kūno temperatūrai, skiepyti galima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sprendžiant apie konkretaus paciento skiepimą reikia atsižvelgti į riziką dėl ankstesnės ŽPV ekspozicijos ir galimą skiepavimo naudą.

Leidžiant šią vakciną, kaip ir visas kitas, visada turi būti sudarytos sąlygos reikiamai gydyti pacientes tuo atveju, jeigu pasireikštų retai atsirandanti anafilaksinė reakcija po vakcinoms suleidimo.

Po bet kokio paskiepimo, arba netgi prieš jį, kaip psihogeninis atsakas į dūrį injekcine adata, ypač paaugliams, gali pasireikšti apalpinimas, kartais susijęs su griuvimu. Apalpinimą gali lydėti tam tikri neurologiniai požymiai, tokie kaip laikinai sutrikęs matymas, parestezija ar toniniai-kloniniai galūnių traukuliai atsistatymo metu. Dėl to, suleidus vakciną, skiepjamuosius reikia stebėti maždaug 15

minučių. Yra svarbu, kad būtų parengtos procedūros sužeidimų dėl apalpimo išvengimui.

Silgard, kaip ir kitos vakcinos, visiškai apsaugo ne visus ja paskiepytus žmones.

Silgard saugos tik nuo tų ligų, kurias sukelia 6, 11, 16 ar 18 tipų ŽPV, ir mažai saugos nuo ligų, kurias sukelia bet kokių giminingų tipų ŽPV (žr. 5.1 skyrių). Todėl reikia ir toliau naudotis atitinkamomis priemonėmis, kurios apsaugos nuo lytiniu keliu plintančių ligų.

Silgard vartojamas tik profilaktikai ir neturi poveikio aktyviai ŽPV infekcijai ar nustatytai klinicinei ligai. Silgard gydomojo poveikio nepastebėta. Todėl vakcina nėra skirta gimdos kaklelio vėžio, ryškios gimdos kaklelio, moters išorinių lyties organų ir makšties displazijos ar lyties organų karpų gydymui. Be to, ji nėra skirta apsaugoti nuo kitų nustatytų ŽPV sukeltų pažeidimų progresavimo.

Silgard neapsaugo nuo pažeidimų, kuriuos sukelia vakcinoje esančių tipų ŽPV pacientams, kurie yra užsikrėtę tų tipų ŽPV skiepijimo metu (žr. 5.1 skyrių).

Silgard vartojant suaugusioms moterims reikia turėti omenyje ŽPV tipų paplitimo kintamumą skirtingose geografinėse zonose.

Skiepijimas nepakeičia įprastos gimdos kaklelio vėžio profilaktikos programos. Kadangi nėra 100 % veiksmingos vakcinos, Silgard neapsaugos nuo kiekvieno tipo ŽPV ar jau esančios ŽPV infekcijos, įprasta gimdos kaklelio vėžio profilaktikos programa išlieka labai svarbi ir turi būti tęsiama laikantis vietinių reikalavimų.

Vakcinos saugumas ir veiksmingumas nuo 7 iki 12 metų amžiaus žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) žinomai užsikrėtusiems vaikams yra įvertintas (žr. 5.1 skyrių).

Žmonėms, kurių imuninis atsakas susilpnėjęs arba dėl imuninės sistemos slopinančio gydymo, genetinio defekto, arba dėl kitų priežasčių, gali nesusidaryti atsakas į vakciną.

Šią vakciną reikia atsargiai leisti žmonėms, kuriems yra trombocitopenija ar sutrikęs kraujo krešėjimas, nes suleidus į raumenis injekcijos vietoje gali kraujuoti.

Norint nustatyti apsaugos trukmę, šiuo metu tebevyksta ilgalaikiai stebimieji tyrimai (žr. 5.1 skyrių).

Saugumo, imunogeniškumo ar veiksmingumo duomenų, kurie patvirtintų, kad skiepijimo Silgard vakcina kurso metu ją galima pakeisti kita vakcina nuo ŽPV, kurios sudėtyje yra ne tų pačių tipų ŽPV, nėra. Dėl to yra svarbu visam skiepijimo kursui paskirti tą pačią vakciną.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Į visus klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami tie žmonės, kurie per šešis mėnesius prieš pirmąją vakcinos dozę buvo gavę imunoglobulinų ar kraujo preparatų.

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis

Silgard ir rekombinantinės hepatito B vakcinos vartojimas vienu metu (injekuojamas vakcinas leidžiant į skirtingas vietas) nepaveikė imuninio atsako į ŽPV tipus. Serologinės apsaugos lygis (asmenų, kuriems susidaro daugiau kaip 10 mTV/ml anti-HBs, kiekis) nebuvo paveiktas (96,5 % skiepijant vienu metu abiem vakcinomis ir 97,5 % skiepijant tik hepatito B vakcina). Šias vakcinas vartojant kartu anti-HBs vidutinis geometrinis antikūnų titras buvo mažesnis, bet klinikinė šio stebėjimo reikšmė nežinoma.

Silgard galima vartoti kartu su revakcinacine sudėtine vakcina, kurioje yra difterijos (d) ir stabligės (T) kartu su kokliušo [nelastelinė, sudėtinė dalis] (ap) ir (arba) poliomielitito [inaktyvuota] (IPV) sudėtinės dalys (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinos), reikšmingai neįtakojant antikūnų atsako į bet kurią iš sudedamųjų bet kurios vakcinos dalių. Tačiau grupėje, kurioje vakcinos vartojamos kartu, buvo stebima mažesnių anti-HPV GTV tendencija. Šio reiškinio klinikinė reikšmė nežinoma. Rezultatai

gauti klinikinio tyrimo, kuriame sudėtinė dTap-IPV vakcina buvo vartojama kartu su pirmąja Silgard doze. (žr. 4.8 skyrių).

Silgard vartojimas vienu metu su kitomis vakcinomis, išskyrus išvardintąsias anksčiau, netirtas.

Vartojimas kartu su hormoniniais kontraceptikais

Klinikinių tyrimų metu 57,5 % moterų nuo 16 iki 26 metų ir 31,2 % moterų nuo 24 iki 45 metų, kurioms buvo suleista Silgard, skiepavimo metu vartojo hormoninius kontraceptikus. Jų vartojimas nepaveikė imuninio atsako į Silgard.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Specialių klinikinių vakcinos tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Klinikinio vystymo programos metu 3 819 moterų (iš jų vakciną gavo 1 894, o placebo – 1 925 tiriamosios) bent vieną kartą tapo nėščios. Tarp Silgard gydytų ir placebo gydytų asmenų grupių pagal apsigimimų tipus ar nepageidaujamas nėštumo baigtis reikšmingų skirtumų nebuvo. Šie duomenys apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumų baigčių) nerodo poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Duomenys apie Silgard vartojimą nėštumo metu nerodė pavojaus saugumui. Tačiau šių duomenų nepakanka rekomenduoti Silgard vartojimą nėštumo metu. Skiepimą reikia atidėti, kol pasibaigs nėštumas.

Žindymas

Klinikinių tyrimų skiepavimo laikotarpio metu krūtimi maitinančioms motinoms suleidus arba Silgard, arba placebo, abiejų grupių skiepytoms motinoms iš jų žindomiems kūdikiams pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažniai buvo panašūs. Be to, vakcinos imunogeniškumas tarp krūtimi maitinusių ir to nedariusių vakcinos vartojimo metu moterų grupių buvo panašus.

Todėl Silgard gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Tyrimuose su žiurkėmis poveikio patinų vaisingumui nestebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

4.1 Saugumo pobūdžio santrauka

7 klinikinių tyrimų (6 iš jų kontroliuoti placebo) metu tiriamiesiems arba Silgard, arba placebo buvo suleistas įtraukimo į klinikinį tyrimą dieną bei maždaug po 2 ir po 6 mėnesių. Keli tiriamieji (0,2 %) dėl nepageidaujamų reakcijų dalyvavimą nutraukė. Saugumas buvo vertintas arba visiems tiriamiesiems (6 klinikiniai tyrimai), arba numatytame vieno klinikinio tyrimo pogrupyje naudojant Skiepi kortelę, pagal kurią tiriamieji buvo stebimi 14 dienų po kiekvienos Silgard arba placebo injekcijos. Naudojant Skiepi kortelę buvo stebimi 10 088 tiriamieji (iš jų 6 995 moterys, įtraukimo į tyrimą metu buvusios nuo 9 iki 45 metų, ir 3 093 vyrai, įtraukimo į tyrimą metu buvę nuo 9 iki 26 metų amžiaus), kuriems buvo suleista Silgard ir 7 995 tiriamieji (iš jų 5 692 moterys ir 2 303 vyrai), kurie gavo placebo.

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo injekcijos vietos nepageidaujamos reakcijos (77,1 % skiepytųjų per 5 dienas po bet kokio vizito, kurio metu buvo skiepijama) ir galvos skausmas (16,6 % skiepytųjų). Šios nepageidaujamos reakcijos paprastai būdavo nesunkios arba vidutinio sunkumo.

B. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikiniai tyrimai

1-oje lentelėje yra išvardytos su vakcina susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos daugiau kaip 1,0 % gavusiųjų Silgard, be to, dažniau negu gavusiems placebo. Jos suskirstytos pagal dažnumą naudojant tokius dažnio apibūdinimus:

Labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$).

Vaistinio preparato vartojimo patirtis jam esant rinkoje

Be to, 1-oje lentelėje yra išvardyti papildomi nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos sužinota iš spontaninių pranešimų Silgard esant rinkoje visame pasaulyje. Kadangi apie šiuos reiškinius buvo pranešta savanoriškai ir jie pasireiškė nežinomo dydžio populiacijoje, ne visada įmanoma patikimai apskaičiuoti jų dažnį arba nustatyti priežastinį ryšį su vakcinos vartojimu. Dėl to laikoma, kad šių nepageidaujamų reiškinų dažnis yra „nežinomas“.

1 lentelė. Po Silgard suleidimo atsiradę nepageidaujami reiškiniai, pastebėti klinikinių tyrimų ar poregistracinės stebėsenos metu

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujami reiškiniai
Infekcijos ir infestacijos	Dažnis nežinomas	Injekcijos vietos celiulitas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Idiopatinė trombocitopeninė purpura*, limfadenopatija *
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksines ir (arba) anafilaktoidines reakcijas*
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Galvos skausmas
	Dažnis nežinomas	Ūmus diseminuotas encefalomyelitas*, svaigulys ¹ , Guillain-Barré sindromas*, apalpimas, kartais pasireiškiantis kartu su toniniais kloniniais traukuliais*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Pykinimas
	Dažnis nežinomas	Vėmimas*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Galūnių skausmas
	Dažnis nežinomas	Artralgija*, mialgija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Injekcijos vietos paraudimas, skausmas ir patinimas
	Dažni	Karščiavimas Injekcijos vietos kraujosruva ir niežulys
	Dažnis nežinomas	Silpnumas*, šaltkrėtis*, nuovargis*, bendras negalavimas*

* Nepageidaujami reiškiniai, pastebėti vaistui esant rinkoje (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

¹ Klinikinių tyrimų metu svaigulys buvo stebėtas kaip dažna nepageidaujama reakcija moterims. Vakciną gavusiems vyrams svaigulys nepasireiškė dažniau, nei placebo gavusiems vyrams.

Be to, klinikinių tyrimų metu stebėtos šios, tyrėjo nuomone su Silgard arba placebo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnumas mažesnis kaip 1 %.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Labai reti: bronchospazmas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Reti: dilgėlinė.

Devyni dilgėlinės atvejai (0,06 %) stebėti Silgard gavusiųjų grupėje ir 20 dilgėlinės atvejų (0,15 %) stebėta placebo, kurio sudėtyje buvo adjuvantas, grupėje.

Klinikinių tyrimų stebėjimo laikotarpiu Saugumo duomenų vertinimo populiacijos asmenys pranešė apie visus naujus sveikatos sutrikimus. Tarp 15 706 gavusiųjų Silgard ir 13 617 gavusiųjų placebo pasireiškė 39 nespecifinio artrito ir (arba) artropatijos atvejai: 24 Silgard grupėje ir 15 placebo grupėje.

Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 843 sveiki abiejų lyčių paaugliai nuo 11 iki 17 metų, vartojan. pirmąją Silgard dozę kartu su revakcinacine sudėtine difterijos, stabligės, kokliušo [neląstelinė, sudėtinė dalis] ir poliomielito [inaktyvuota] vakcina, dažniau pranešta apie injekcijos vietas patinimą ir galvos skausmą. Stebėtas skirtumas buvo mažesnis kaip 10 %, ir daugumai asmenų nepageidaujami reiškiniai buvo nuo nedidelio iki vidutinio stiprumo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [v.p. priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešimų apie tai, kad suleista didesnė negu rekomenduojama Silgard dozė.

Paprastai nepageidaujamų reiškinų pobūdis perdozavus buvo panašus kaip ir vartojant vieną rekomenduojamą Silgard dozę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – virusinė vakcina, ATC kodas – J07BM01.

Veikimo mechanizmas

Silgard yra adjuvantinė, neįžkrečiama rekombinantinė keturvalentė vakcina, paruošta iš 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV labai grybų virusus panašių dalelių (*virus-like particles (L1 VLPs)*) didžiosios kapsidės baltymo L1. Šios dalelės neturi viruso DNR, todėl negali infekuoti ląstelių, jose daugintis ar sukelti ligą. ŽPV užkrečiamas tik žmonėms, tačiau analogiškų papildomos virusų tyrimai su gyvūnais parodo, kad L1 VLPs vakcinų veiksmingumas susidaro išsivystant humoraliniam imuniniam atsakui.

Apskaičiuota, kad 16 ir 18 tipų ŽPV sukelia maždaug 70 % gimdos kaklelio vėžio, 75-80 % išangės vėžio, 80 % adenokarcinomos *in situ* (AIS), 45 – 70 % didelio laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos (2 ir (arba) 3 laipsnio CIN), 25 % nedidelio laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos (1 laipsnio CIN), maždaug 70 % ŽPV sukeliama didelio laipsnio moters išorinių lyties organų (2 ir (arba) 3 laipsnio VIN) ir makšties (2 ir (arba) 3 laipsnio VaIN) intraepitelinės neoplazijos ir 80 % ŽPV sukeliama didelio laipsnio išangės (2 ir (arba) 3 laipsnio AIN) intraepitelinės neoplazijos atvejų. 6 ir 11 tipų ŽPV sukelia maždaug 90 % lyties organų karpų ir 10 % nedidelio laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos (1 laipsnio CIN) atvejų. Pripažinta, kad 3 laipsnio CIN ir AIS yra tiesioginiai invazinio gimdos kaklelio vėžio pirmtakai.

4.1 skyriuje pavartotas terminas „lyties organų ikivėžinės pažaidos“ atitinka didelio laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinę neoplaziją (2 ir (arba) 3 laipsnio CIN), didelio laipsnio moters išorinių lyties organų intraepitelinę neoplaziją (2 ir (arba) 3 laipsnio VIN) ir didelio laipsnio makšties intraepitelinę

neoplaziją (2 ir (arba) 3 laipsnio VaIN).

4.1 skyriuje pavartotas terminas „išangės ikivėžinės pažaidos“ atitinka didelio laipsnio išangės intraepitelinę neoplaziją (2 ir (arba) 3 laipsnio AIN).

Ši indikacija pagrįsta Silgard veiksmingumo moterims nuo 16 iki 45 metų ir vyrams nuo 16 iki 26 metų amžiaus bei imunogeniškumo vaikams ir paaugliams nuo 9 iki 15 metų įrodymais.

Klinikiniai tyrimai

Veiksmingumas moterims nuo 16 iki 26 metų

Silgard veiksmingumas moterims nuo 16 iki 26 metų buvo įvertintas 4 placebo kontroliuojamuose dvigubai akluose, randomizuotuose II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 20 541 moteris, į tyrimą įtraukta ir skiepyta nepatikrinus dėl ŽPV infekcijos buvimo.

Pirminiai veiksmingumo tyrimo tikslai buvo 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukelti moters šoninių lyties organų ir makšties pažeidimai (karpos, VIN, VaIN) ar bet kurio laipsnio CIN, ar gimdos kaklelio vėžys (Protokolas 013, Future I), 16 ar 18 tipo ŽPV sukelti 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN ar AIS, ar gimdos kaklelio vėžys (Protokolas 015, Future II), nuolatinė 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV infekcija bei liga (Protokolas 007) ir nuolatinė 16 tipo ŽPV infekcija (Protokolas 005). Pagrindinė veiksmingumo prieš vakcinoje esančių tipų ŽPV (6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV) analizė buvo atlikta Veiksmingumo pagal protokolą (angl. *Per-protocol efficacy (PPE)*) tiriamųjų grupėje (t. y. visos 3 vakcinės dozės buvo suleistos per vienerius metus nuo įtraukimo į tyrimą dienos, esminių nukrypimų nuo tyrimo protokolo nebuvo bei tiriamieji nebuvo užsikrėtę šių tipų ŽPV prieš pirmąją dozę ir vieną mėnesį po trečiosios dozės (7-ąjį mėnesį)).

Veiksmingumo rezultatai pateikti pagal sudėtinę tyrimo protokolų analizę. Veiksmingumas prieš 16 ir (arba) 18 tipo ŽPV sukeltą 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN arba AIS pagrįstas protokolų 005 (tyrimo tikslai susiję tik su 16 tipo ŽPV), 007, 013 ir 015 duomenimis. Visi kiti veiksmingumo tyrimo tikslai paremti protokolų 007, 013 ir 015 duomenimis. Šių tyrimų pagal protokolą 005, protokolą 007, protokolą 013 ir protokolą 015 stebėjimo laikotarpio mediana atitinkamai buvo 4,0, 3,0, 3,0 ir 3,0 metų. Sudėtinių tyrimo protokolų (005, 007, 013 ir 015) stebėjimo laikotarpio mediana buvo 3,6 metų. Atskirų tyrimų rezultatai patvirtina sudėtinės analizės rezultatus. Silgard buvo veiksmingas nuo ŽPV ligos, kurią sukėlė bet kuris iš vakcinoje esančių tipų ŽPV. Tyrimo pabaigoje tiriamieji, kurie buvo įtraukti į du III fazės tyrimus (protokolas 013 ir protokolas 015), stebėti iki 4 metų (mediana 3,7 metų).

Antro ir (arba) trečio laipsnio gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija (CIN) (vidutinė ar ryški displazija) ir adenokarcinoma *in situ* (AIS) klinikinių tyrimų metu buvo gimdos kaklelio vėžio žymens pakaitalas.

Ilgalaikiame vieno Protokolas 015 pratęsime buvo stebimos 2084 moterys, kurios pagrindinio klinikinio tyrimo metu skiepijant Silgard buvo nuo 16 iki 23 metų. PPE populiacijoje nepasitaikė nei vieno ŽPV ligos atvejo (6/11/16/18 tipų ŽPV sukeltos didelio laipsnio CIN), stebint maždaug 12 metų. Šio tyrimo metu buvo statistiškai įrodyta, kad ilgalaikė apsauga tęsėsi maždaug 10 metų.

Veiksmingumas moterims, kurios nebuvo užsikrėtusios vakcinoje esančių tipų ŽPV

Veiksmingumas buvo pradėtas vertinti po 7 mėnesio vizito. Iš viso 73 % moterų įtraukimo dieną buvo neužsikrėtę (PGR neigiamas ir serologiškai neigiamas) nei vienu iš 4 vakcinoje esančių tipų ŽPV.

Veiksmingumo pagal protokolą tiriamųjų grupėje gauti veiksmingumo rezultatai, kurie buvo išanalizuoti 2-aisiais metais po įtraukimo dienos ir tyrimo pabaigoje (stebėjimo laikotarpio mediana 3,6 metų), pagal tyrimo tikslus pateikti 2 lentelėje.

Papildomos analizės metu buvo įvertintas Silgard veiksmingumas prieš 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą 3

laipsnio CIN ar AIS.

2 lentelė. Silgard veiksmingumo prieš didelio laipsnio gimdos kaklelio pakitimus analizė
Veiksmingumo pagal protokolą tiriamųjų grupėje

	Silgard	Placebas	Veiksmingumo % 2-aisiais metais (95% PI)	Silgard	Placebas	Veiksmingumo*** % tyrimo pabaigoje (95% PI)
	Atvejų skaičius Tiriamųjų skaičius*	Atvejų skaičius Tiriamųjų skaičius*		Atvejų skaičius Tiriamųjų skaičius*	Atvejų skaičius Tiriamųjų skaičius*	
ŽPV 16 ar 18 tipo sukelta 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN ar AIS	$\frac{0}{8487}$	$\frac{53}{8460}$	100,0 (92,9, 100,0)	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{112}{8464}$	98,2 (93,5, 99,8)
ŽPV 16 ar 18 tipo sukelta 3 laipsnio CIN	$\frac{0}{8487}$	$\frac{29}{8460}$	100 (86,5, 100,0)	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{64}{8464}$	96,9 (84, 99,6)
ŽPV 16 ar 18 tipo sukelta AIS	$\frac{0}{8487}$	$\frac{6}{8460}$	100 (14,8, 100,0)	$\frac{0}{8493}$	$\frac{7}{8464}$	100 (30,6, 100,0)

*Asmenų skaičius, kurie stebėjimo laikotarpiu bent vieną kartą apsilankė po 7 mėnesių.

**Remiantis virusologiniu įrodymu, tikėtina, kad pirmojo 3 laipsnio CIN atveju, kuris nustatytas 52 tipo ŽPV ilgą laiką užsikrėtusiai pacientei, priežastis buvo 52 tipo ŽPV. 16 tipo ŽPV buvo nustatytas tik 1-ame iš 11-os mėginių (32,5 mėnesių) ir nebuvo aptiktas audinyje, pašalintame LEEP (elektrochirurginės ekscizijos procedūros (angl. Loop Electro-Excision Procedure)) metu. Antruoju 3 laipsnio CIN atveju, kuris buvo nustatytas 51 tipo ŽPV užsikrėtusiai pacientei 1-ąją dieną (2-uose iš 9 mėginių), 16 tipo ŽPV buvo aptiktas 51-ojo mėnesio biopsijoje (1-ame iš 9 mėginių) ir 56 tipo ŽPV buvo aptiktas 5-uose iš 9 mėginių 52-ojo mėnesio audinyje, pašalintame LEEP metu.

***Pacientės stebėtos iki 4 metų (mediana 3,6 metų).

Pastaba: tyrimo tikslo apytikriai apskaičiavimai ir pasikliautiniai intervalai koreguoti pagal asmens stebėjimo laikotarpį.

Tyrimo pabaigoje ir sudėtiniuose protokoluose:

- Silgard veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą 1 laipsnio CIN buvo 95,9 % (95 % PI: 91,4; 98,4);
- Silgard veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą CIN (1, 2, 3 laipsnio) ar AIS buvo 96,0 % (95 % PI: 92,3; 98,2);
- Silgard veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą 2 ir (arba) 3 laipsnio VIN ir 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN atitinkamai buvo 100 % (95 % PI: 67,2; 100) ir 100 % (95 % PI: 55,4; 100);
- Silgard veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltas lytinių organų karpas buvo 99,0 % (95 % PI: 96,2; 99,9).

Protokolo 012 duomenimis, Silgard veiksmingumas prieš nustatytą 6 mėnesius išsilaikančią infekciją [mėginiai teigiami dviejų ar daugiau iš eilės einančių apsilankymų, tarp kurių intervalas yra 6 mėnesiai (+1 mėnuo) ar ilgesnis, metu], kurią sukėlė 16 tipo ŽPV ar 18 tipo ŽPV, buvo atitinkamai 98,7% (95% PI: 95,1, 99,8) ir 100% (95% PI: 93,2, 100) po stebėjimo, trukusio iki 4 metų (vidutiniškai 3,6 metų).

Veiksmingumas prieš nustatytą 12 mėnesių išsilaikančią infekciją, kurią sukėlė 16 tipo ŽPV ar 18 tipo ŽPV, buvo atitinkamai 100% (95% PI: 93,9, 100) ir 100% (95% PI: 79,9, 100).

Veiksmingumas moterims, kurioms 1-ąją dieną nustatyta 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV infekcija arba liga

Nebuvo įrodymų, kad apsaugoma nuo ligos, kurią sukelia vakcinoje esančių tipų ŽPV, kuriems 1-ąją dieną moterys buvo ŽPV PGR teigiamos. Moterys, kurios prieš skiepydamosi jau buvo užsikrėtusios kai kurių tipų ŽPV, buvo apsaugotos nuo susirgimo ligomis, kurias sukelia likusių, vakcinoje esančių tipų ŽPV.

Veiksmingumas moterims, kurios serga ar sirgo infekcija ar liga dėl 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV

Į modifikuoto ketinimo gydytis grupę (MKG) įtrauktos moterys, nepriklausomai nuo to, ar jos buvo užsikrėtusios ŽPV pirmąją dieną, kurios gavo bent vieną vakcinos dozę ir kurioms poveikis buvo pradėtas matuoti praėjus pirmajam mėnesiui po pirmosios dozės. Ši grupė pagal ŽPV infekcijos ar jos sukeltų ligų paplitimą buvo panaši į bendrą moterų populiaciją. Tyrimų rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Silgard veiksmingumas prieš didelio laipsnio gimdos kaklelio pakitimus modifikuotoje ketinimo gydytis grupėje, įskaitant moteris nepriklausomai nuo to, ar pradžioje jos buvo užsikrėtusios ŽPV

	Silgard	Placebas	Veiksmingumo %** 2-aisiais metais (95 % PI)	Silgard	Placebas	Veiksmingumo %** tyrimo pabaigoje (95 % PI)
	Atvejų skaičius	Atvejų skaičius		Atvejų skaičius	Atvejų skaičius	
	Tiriamųjų skaičius*	Tiriamųjų skaičius*		Tiriamųjų skaičius*	Tiriamųjų skaičius*	
ŽPV 16 ar 18 tipo sukelta 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN ar AIS	$\frac{122}{9831}$	$\frac{201}{9896}$	39,0 (23,3, 51,7)	$\frac{146}{9836}$	$\frac{303}{9904}$	51,8 (41,1, 60,7)
ŽPV 16 ar 18 tipo sukelta 3 laipsnio CIN	$\frac{83}{9831}$	$\frac{127}{9896}$	34,3 (12,7, 50,8)	$\frac{103}{9836}$	$\frac{191}{9904}$	46,0 (41,1, 60,7)
ŽPV 16 ar 18 tipo sukelta AIS	$\frac{5}{9831}$	$\frac{11}{9896}$	54,3 (<0, 87,6)	$\frac{6}{9836}$	$\frac{15}{9904}$	60,0 (<0, 87,3)

*Asmenų skaičius, kurie stebėjimo laikotarpiu bent vieną kartą aps lankė praėjus 30 dienų po pirmos skiepavimo dienos

**Veiksmingumas procentais apskaičiuotas iš sudėtinių protokolų. Veiksmingumas prieš 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN ar AIS paremtas protokolų 005 (tyrimo tikslai susiję tik su 16 tipo ŽPV), 007, 013 ir 015 duomenimis. Pacientės stebėtos iki 4 metų (mediana 3,6 metų).

Pastaba: tyrimo tikslo apytikriai apskaičiavimai ir nesikliautiniai intervalai koreguoti pagal asmens stebėjimo laikotarpį.

Sudėtiniuose protokoluose tyrimo pabaigoje veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą 2 ir (arba) 3 laipsnio VIN buvo 73,3 % (95 % PI: 40,3, 89,4), prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltą 2 ir (arba) 3 laipsnio VaIN buvo 85,7 % (95 % PI: 37,6, 98,4) ir prieš 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sukeltas lyties organų karpas buvo 80,3 % (95 % PI: 73,9, 85,3).

Iš viso 12 % sudėtinio tyrimo tiriamųjų pirmąją dieną buvo gautas nenormalus *Pap* testas, leidžiantis įtarti gimdos kaklelio displaziją. Moterims, kurioms *Pap* testas pirmąją dieną buvo nenormalus ir kurios nebuvo užsikrėtusios vakcinoje esančių tipų ŽPV, vakcina išliko veiksminga. Moterims, kurioms *Pap* testas pirmąją dieną buvo nenormalus ir kurios jau buvo užsikrėtusios vakcinoje esančių tipų ŽPV, vakcinos veiksmingumo nenustatyta.

16-20 metų moterų apsauga nuo bendrosios ŽPV sukeltos gimdos kaklelio ligos naštos

Silgard įtaka bendrai gimdos kaklelio dėl ŽPV ligos (t.y bet kurio tipo ŽPV sukeltos ligos) rizikai vertinta nuo 30 dienos po pirmos dozės 17 599 tiriamosioms, kurios buvo įtrauktos į du III fazės veiksmingumo tyrimus (Protokolai 013 ir 015). Silgard vartojimas moterims, kurios nebuvo užsikrėtusios 14 dažnai pasitaikančių tipų ŽPV ir kurioms pirmąją dieną *Pap* testas buvo neigiamas, tyrimo pabaigoje sumažino vakcinoje esančių arba vakcinoje nesančių tipų ŽPV sukeltą 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN arba AIS dažnį 42,7 % (95 % PI: 23,7, 57,3) ir lyties organų karpų dažnį 82,8 % (95 % PI: 74,3, 88,8).

Modifikuoto ketinimo gydytis grupėje vakcinos nauda bendram 2 ir (arba) 3 laipsnio CIN ar AIS (sukeltą bet kurio tipo ŽPV) ir lyties organų karpų dažniui buvo daug mažesnė. Šį dažnį atitinkamai sumažino 18,4 % (95 % PI: 7,0, 28,4) ir 62,5 % (95 % PI: 54,0, 69,5), nes Silgard neturi įtakos prieš

skiepijimo pradžią esamų infekcijų ar ligos eigai.

Poveikis veiksmingoms gimdos kakleliui gydyti procedūroms

Silgard poveikis veiksmingų gimdos kakleliui gydyti procedūrų, neatsižvelgiant į ŽPV tipą kaip priežastį, procentui buvo įvertintas 18 150 tiriamųjų, kurios buvo įtrauktos į protokolą 007, protokolus 013 ir 015. ŽPV neužsikrėtusių tiriamųjų grupėje (nebuvo užsikrėtę 14 paplitusių tipų ŽPV ir Pap testas buvo neigiamas 1-ąją dieną) tyrimo pabaigoje Silgard 41,9 % (95 % PI: 27,7, 53,5) sumažino moterų, kurioms buvo taikyta veiksminga gimdos kakleliui gydyti procedūra (elektrochirurginės ekscizijos procedūra arba krioterapinė konizacija), santykį. Ketinimo gydytis grupėje atitinkamai sumažino 23,9 % (95 % PI: 15,2, 31,7).

Kryžminės apsaugos veiksmingumas

Silgard veiksmingumas prieš bet kokio laipsnio CIN bei 2-ojo ir (arba) 3-iojo laipsnio CIN arba AIS, kurias sukėlė 10 vakcinoje nesančių tipų ŽPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59 tipų ŽPV), kurių struktūra panaši į 16 ar 18 tipo ŽPV, buvo įvertintas jungtinėje III fazės veiksmingumo tyrimo duomenų bazėje (N = 17 599), stebėjimo laikotarpio mediana 3,7 metų (tyrimo pabaigoje). Buvo vertinamas veiksmingumas prieš iš anksto nustatytą vakcinoje nesančių tipų ŽPV derinių sukeltą ligos vertinamąsias baigtis. Tyrimų metu veiksmingumas prieš atskirų tipų ŽPV sukeltas ligas nebuvo vertinamas.

Pirminė analizė buvo atlikta tipui specifiškoje populiacijoje, kuri sąlygojo jog moterų organizme privalėjo nebūti analizuojamo tipo, tačiau galėjo būti kitų tipų ŽPV (9,6% visos populiacijos). Pradinė analizė, atlikta po 3 metų, statistiškai reikšmingo visų vertinamųjų baigčių skirtumo nerodo. 4-ojoje lentelėje pateiktas tyrimo pabaigoje gautas galutinis bendras 2-ojo ir (arba) 3-ojo laipsnio CIN arba AIS dažnis šioje populiacijoje po stebėjimo laikotarpio, kuris mediana 3,7 metų. Atsižvelgiant į bendrą vertinamąją baigtį, statistiškai reikšmingas veiksmingumas buvo įrodytas prieš ligą, sukeltą filogenetiškai su 16 tipo ŽPV susijusių tipų (visų pirma 31 tipo ŽPV), tačiau statistiškai reikšmingo veiksmingumo prieš ŽPV tipus, filogenetiškai susijusių su 18 tipo ŽPV (įskaitant 45 tipo ŽPV), nestebėta. Iš 10 atskirų tipų ŽPV statistiškai reikšmingas veiksmingumas nustatytas tik prieš 31 tipo ŽPV.

4 lentelė: 2 ir (arba) 3 tipo CIN arba AIS rezultatai tiriamiesiems, kurie nebuvo užsikrėtę tam tikrų tipų ŽPV† (tyrimo pabaigos rezultatai)

Neužsikrėtę 1 ir daugiau ŽPV tipu				
	Silgard atvejai	Placebo atvejai	Veiksmingumas, %	95 % PI
Bendra vertinamoji baigtis (31 ir (arba) 45 tipo ŽPV)†	34	60	43,2 %	12,1, 63,9
(31, 33, 45, 52 ir (arba) 56 tipo ŽPV)§	111	150	25,8 %	4,6, 42,5
10 vakcinoje nesančių tipų ŽPV	162	211	23,0 %	5,1, 37,7
Su 16 tipo ŽPV susiję tipai (A9 rūšys)	111	157	29,1 %	9,1, 44,9
31 tipo ŽPV	23	52	55,6 %	26,2, 74,1†
33 tipo ŽPV	29	36	19,1 %	<0, 52,1†
35 tipo ŽPV	13	15	13,0 %	<0, 61,9†
52 tipo ŽPV	44	52	14,7 %	<0, 44,2†
58 tipo ŽPV	24	35	31,5 %	<0, 61,0†
Su 18 tipo ŽPV susiję tipai (A7 rūšys)	34	46	25,9 %	<0, 53,9
39 tipo ŽPV	15	24	37,5 %	<0, 69,5†
45 tipo ŽPV	11	11	0,0 %	<0, 60,7†
59 tipo ŽPV	9	15	39,9 %	<0, 76,8†
A5 rūšys (51 tipo ŽPV)	34	41	16,3 %	<0, 48,5†
A6 rūšys (56 tipo ŽPV)	34	30	-13,7 %	<0, 32,5†

† Tyrimų metu veiksmingumas prieš atskirų tipų ŽPV sukeltas ligas nebuvo vertintas

‡ Veiksmingumas pagrįstas 31 tipo ŽPV sukeltamų 2 ir (arba) 3 tipo CIN arba AIS dažnio sumažėjimu

§ Veiksmingumas pagrįstas 31, 33, 52 ir 58 tipų ŽPV sukeliama 2 ir (arba) 3 tipo CIN arba AIS dažnio sumažėjimu

|| Įskaitant tyrimo metu nustatytus vakcinoje nesančius 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ir 59 tipų ŽPV

Veiksmingumas moterims nuo 24 iki 45 metų

Silgard veiksmingumas moterims nuo 24 iki 45 metų buvo įvertintas viename placebo kontroliuojamame, dvigubai aklame, atsitiktinių imčių III-ios fazės klinikiniame tyrime (Protokolas 019, FUTURE III), įskaitant iš viso 3 817 moterų, kurios buvo įtrauktos ir skiepytos nepatikrinus dėl ŽPV infekcijos buvimo.

Pirminis veiksmingumo tyrimo tikslas apėmė sudėtinį ŽPV 6, 11, 16 ar 18 tipų sukeltos ir sudėtinį ŽPV 16 ar 18 tipų sukeltos nuolatinės infekcijos (6 mėnesių apibrėžimas), lyties organų karpų, išorinių lyties organų ir makšties pažeidimų, bet kokio laipsnio CIN, AIS ir gimdos kaklelio vėžio dažnį. Stebėsenos trukmės mediana šiame tyrime buvo 4 metai.

Ilgalaikiame tyrimo Protokolas 019 pratęsime buvo stebimos 685 moterys, kurios pagal indikaciją klinikinio tyrimo metu skiepijant Silgard buvo nuo 24 iki 45 metų. PPE populiacijoje ŽPV sukeltų ligų (6/11/16/18 tipų ŽPV sukeltos bet kurio laipsnio CIN ar lyties organų karpų) atvejų 10,1 metų laikotarpiu nebuvo pastebėta (stebėjimo trukmės mediana – 8,7 metų).

Veiksmingumas moterims, kurios nebuvo užsikrėtusios vakcinoje esančių tipų ŽPV

Pirminės veiksmingumo analizės buvo atliktos veiksmingumo pagal protokolą (PPE) populiacijoje (pvz., visi 3 skiepėjimai atlikti per vienerius metus nuo įtraukimo, nebuvo didelių nukrypimų nuo protokolo ir tiriamosios nebuvo užsikrėtusios vakcinoje esančių tipų ŽPV prieš suleidžiant pirmąją dozę ir per 1 mėnesį po 3-iosios dozės suleidimo (7-ąjį mėnesį)). Veiksmingumas buvo matuojamas pradėdant po 7-ojo mėnesio vizito. Apskritai, 67 % asmenų nebuvo užsikrėtę (PGR neigiama ir seroneigiama) visais 4 tipų ŽPV įtraukimo metu.

Silgard veiksmingumas prieš sudėtinį ŽPV 6, 11, 16 ar 18 tipų sukeltos nuolatinės infekcijos, lyties organų karpų, išorinių lyties organų ir makšties pažeidimų, bet kokio laipsnio CIN, AIS ir gimdos kaklelio vėžio dažnį buvo 88,7 % (95 % PI: 78,1, 94,8).

Silgard veiksmingumas prieš sudėtinį ŽPV 16 ar 18 tipų sukeltos nuolatinės infekcijos, lyties organų karpų, išorinių lyties organų ir makšties pažeidimų, bet kokio laipsnio CIN, AIS ir gimdos kaklelio vėžio dažnį buvo 84,7 % (95 % PI: 67,5, 93,7).

Veiksmingumas moterims, kurioms pradžioje buvo arba nebuvo infekcija arba liga dėl ŽPV 6, 11, 16, ar 18 tipų

Pilno analizės rinkinio populiacija (dar žinoma kaip ITT populiacija) įtraukė moteris nepriklausomai nuo pradinio užsikrėtimo ŽPV 1-ąją dieną, kurios gavo mažiausiai vieną skiepėjimą ir kurioms atvejai buvo pakeičiami skaičiuoti nuo 1-osios dienos. Ši populiacija yra panaši į bendrąją moterų populiaciją, atsižvelgiant į ŽPV infekcijos ar ligos buvimą įtraukimo metu.

Silgard veiksmingumas prieš sudėtinį ŽPV 6, 11, 16 ar 18 tipų sukeltos nuolatinės infekcijos, lyties organų karpų, išorinių lyties organų ir makšties pažeidimų, bet kokio laipsnio CIN, AIS ir gimdos kaklelio vėžio dažnį buvo 47,2 % (95 % PI: 33,5, 58,2).

Silgard veiksmingumas prieš sudėtinį ŽPV 16 ar 18 tipų sukeltos nuolatinės infekcijos, lyties organų karpų, išorinių lyties organų ir makšties pažeidimų, bet kokio laipsnio CIN, AIS ir gimdos kaklelio vėžio dažnį buvo 41,6 % (95 % PI: 24,3, 55,2).

Veiksmingumas nuo 16 iki 45 metų amžiaus moterims, kurioms anksčiau buvo įrodytas vakcinos sudėtyje esančio tipo ŽPV infekcijos buvimas (serologiškai teigiamos), tačiau nuo skiepavimo pradžios virusas nebebuvo aptinkamas (neigiamas PGR tyrimas)

Atlikus bent vieną kartą paskiepytų tiriamųjų, kurioms anksčiau buvo įrodytas vakcinos sudėtyje esančio tipo ŽPV infekcijos buvimas (serologiškai teigiamos), tačiau nuo skiepavimo pradžios virusas nebebuvo aptinkamas (neigiamas PGR tyrimas), *post hoc* analizę, Silgard veiksmingumas to paties tipo ŽPV sukeltų būklių, būtent su 6, 11, 16- ir 18 tipo ŽPV susijusių CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ir lyties organų karpų moterims nuo 16 iki 26 metų, profilaktikai buvo 100 % (95 % PI; 62,8, 100,0; atitinkamai 0 ir 12 atvejų (n = 2 572 sudėtiniuose klinikinuose tyrimuose dalyvavusių jaunų moterų)). Veiksmingumas prieš 16 ir 18 tipų persistuojančią ŽPV infekciją moterims nuo 16 iki 45 metų amžiaus buvo 68,2 % (95 % PI; 17,9, 89,5; atitinkamai 6 ir 20 atvejų (n = 832 klinikinuose tyrimuose dalyvavusių jaunų ir suaugusių moterų kartu)).

Veiksmingumas nuo 16 iki 26 metų amžiaus vyrams

Buvo vertintas veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ir 18 tipo ŽPV sukeltą išorinių lyties organų karpas, 1/2/3 laipsnio varpos, tarpvietės ar perianalinę intraepitelinę neoplaziją (angl. *penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia* (PIN)) bei nuolatinę ŽPV infekciją.

Silgard veiksmingumas nuo 16 iki 26 metų amžiaus vyrams buvo įvertintas viename placebu kontroliuotame, dvigubai aklame, atsitiktinių imčių III fazės klinikiniam tyrime (*Protocol 020*) su 4 055 vyrais, kurie į tyrimą buvo įtraukti ir paskiepyti prieš tai nenušalčius ŽPV infekcijos buvimą. Stebėsenos trukmės mediana buvo 2,9 metų.

Veiksmingumas prieš išangės intraepitelinę neoplaziją (1/2/3 laipsnio AIN), išangės vėžį bei išangėje persistuojančią infekciją buvo vertintas klinikinio tyrimo *Protocol 020* metu 598 vyrų, kurie patys prisipažino turintys lytinių santykių su vyrais (MSM populiacija), pogrupyje (Silgard = 299; placebo = 299).

Lyginant su visa populiacija, ŽPV infekcijos išangėje pavojus MSM populiacijai yra didesnis, todėl absoliuti skiepavimo nauda apsaugant visą populiaciją nuo išangės vėžio, tikėtina, bus labai menka.

ŽIV infekcija buvo neįtraukimo į tyrimą kriterijus (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Veiksmingumas vyrams, kurie nebuvo užsikrėtę vakcinoje esančių tipų ŽPV

Pagrindinė veiksmingumo prieš vakcinoje esančių tipų ŽPV (ŽPV 6, 11, 16 ir 18 tipai) analizė buvo atlikta veiksmingumo pagal protokolą (angl. *PPE*) populiacijoje (t.y., visi 3 skiepavimai atlikti per 1 metus nuo įtraukimo į tyrimą, esminių nukrypimų nuo protokolo nebuvo, tiriamieji nebuvo užsikrėtę vakcinoje esančių tipų ŽPV prieš 1-ąją dozę ir 1 mėnesį po 3-osios dozės (7-ąjį mėnesį)).

Veiksmingumas buvo matuojamas pradedant nuo 7-ojo mėnesio vizito. Apibendrinant, įtraukimo į tyrimą momentu 83 % vyrų (87 % heteroseksualių tiriamųjų ir 61 % MSM tiriamųjų) nebuvo užsikrėtę (PGR tyrimas neigiamas ir serologiškai neigiamas) visų 4 tipų ŽPV.

Klinikinių tyrimų metu kaip pakaitinis išangės vėžio žymuo buvo naudojama 2 ir (arba) 3 laipsnio išangės intraepitelinė neoplazija (AIN) (vidutinio ar didelio laipsnio displazija).

Atitinkamų vertinamųjų baigčių veiksmingumo rezultatai, gauti populiacijoje pagal protokolą (*PPE*) tyrimo pabaigoje (stebėsenos trukmės mediana - 2,4 metų), yra pateikti 5 lentelėje. Veiksmingumas prieš 1/2/3 laipsnio PIN nebuvo įrodytas.

5 lentelė. Silgard veiksmingumas prieš išorinių lyties organų pažeidimus 16 - 26 metų amžiaus vyrų PPE populiacijoje

Vertinamoji baigtis	Silgard		Placebo		Veiksmingumo procentas (95 % PI)
	N	Atvejų skaičius	N	Atvejų skaičius	
6/11/16/18 tipų ŽPV sąlygoti išorinių lyties organų pažeidimai					
Išorinių lyties organų pažeidimai	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Lyties organų karpas	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
1/2/3 laipsnio PIN	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

*PPE populiacijos tiriamiesiems per 1 metus nuo įtraukimo į tyrimą buvo suleistos visos 3 vakcinos dozės, esminių nukrypimų nuo protokolo nebuvo, tiriamieji nebuvo užsikrėtę nei vieno vakcinos sudėtyje esančio tipo ŽPV prieš 1-ąją dozę ir dar vieną mėnesį po 3-ios dozės (7-ąjį mėnesį).

Išangės pažeidimų MSM populiacijoje analizė, atlikta tyrimo pabaigoje (stebėsenos trukmės mediana - 2,15 metų), parodė, kad apsaugantis poveikis nuo 6, 11, 16 ar 18 tipo ŽPV sąlygotos 2 ir (arba) 3 laipsnio AIN pasireiškė 74,9 % (95 % PI 8,8; 95,4; 3 iš 194, lyginant su 13 iš 208), o nuo 16 ar 18 tipo ŽPV sąlygotos 2 ir (arba) 3 laipsnio AIN – 86,6 % (95 % PI 0,0; 99,7; 1 iš 194, lyginant su 8 iš 208).

Šiuo metu apsaugos nuo išangės vėžio trukmė nėra žinoma. Klinikinio tyrimo (Protokolas 020) ilgalaikio pratęsimo metu buvo stebimi 917 vyrų, kurie pagrindinio klinikinio tyrimo metu skiepijant Silgard buvo nuo 16 iki 26 metų. PPE populiacijoje su 6/11 tipų ŽPV užsikrėtusių lyties organų karpų, 6/11/16/18 tipų ŽPV sukeltų išorinių lyties organų pažaidų arba MSM populiacijoje 6/11/16/18 tipų ŽPV sukeltos didelio laipsnio AIN atvejų 11,5 metų laikotarpiu nebuvo pastebėta (stebėjimo trukmės mediana – 9,5 metų).

Veiksmingumas vyrams, kuriems pradžioje buvo arba nebuvo 6, 11, 16 ar 18 tipų ŽPV infekcija ar liga

Pilnos analizės (angl. *Full Analysis Set population*) populiacija apėmė vyrus nepriklausomai nuo ŽPV infekcijos buvimo prieš pradėdant tyrimą (1-ąją dieną), kuriems buvo suleista bent viena vakcinos dozė ir kuriems atvejų skaičiavimas prasidėjo 1-ąją dieną. Ši populiacija įtraukimo į tyrimo momentu pagal ŽPV infekcijos ar jos sukeltų ligų paplitimą apytikriai prilygsta bendrajai vyrų populiacijai.

Silgard veiksmingumas prieš 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV sąlygotas išorinių lyties organų karpas buvo 68,1 % (95 % PI: 48,8; 79,3).

Silgard veiksmingumas MSM pogrupyje prieš 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV sąlygotas 2/3 laipsnio AIN buvo 54,2 % (95 % PI: -1,0; 75,3; 18 iš 275, lyginant su 39 iš 276), o prieš 16 ir 18 tipų ŽPV sąlygotas 2/3 laipsnio AIN – 57,5 % (95 % PI: -1,8; 83,9; 8 iš 275, lyginant su 19 iš 276).

16 – 26 metų amžiaus vyrų apsauga nuo ŽPV sukeltos ligos bendrosios naštos

Silgard poveikis išorinių lyties organų pažeidimų bendrajai rizikai po pirmosios dozės buvo vertintas į III fazės veiksmingumo klinikinį tyrimą (*Protocol 020*) įtrauktiems 2 545 tiriamiesiems. Vyrams, neužsikrėtusiems 14 dažniausių tipų ŽPV, Silgard vartojimas sumažino išorinių lyties organų pažeidimų, sukeltų vakcinoje esančių arba nesančių tipų ŽPV, dažnį 81,5 % (95 % PI: 58,0; 93,0).

Pilnos analizės (*FAS*) populiacijoje vakcinos nauda, vertinant pagal bendrąją išorinių lyties organų pažeidimų dažnį, buvo mažesnė - 59,3 % sumažėjimas (95 % PI: 40,0; 72,9), kadangi Silgard nedaro įtakos skiepijimo kurso pradžioje jau esančios infekcijos ar ligos eigai.

Poveikis biopsijoms ir galutinio gydymo procedūroms

Silgard poveikis išorinių lyties organų pažeidimo biopsijos ir gydymo dažniui, nepriklausomai nuo priežastinio ŽPV tipo, buvo vertintas į klinikinį tyrimą *Protocol 020* įtrauktiems 2 545 tiriamiesiems. Tyrimo pabaigoje ŽPV neužsikrėtusių tiriamųjų populiacijoje (nebuvo užsikrėtę 14 dažniausių tipų ŽPV) Silgard sumažino vyrų, kuriems buvo daryta biopsija, dalį iki 54,2 % (95 % PI: 28,3; 71,4), o

kurie buvo gydyti - iki 47,7 % (95 % PI: 18,4; 67,1). FAS populiacijoje atitinkamas sumažėjimas buvo 45,7 % (95 % PI: 29,0; 58,7) ir 38,1 % (95 % PI: 19,4; 52,6).

Imunogeniškumas

Imuninio atsako matavimo tyrimai

Minimalaus antikūnų kiekio, sukeliančio apsaugą, ŽPV vakcinoms nebuvo nustatyta.

Silgard imunogeniškumas buvo įvertintas 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9 409) mergaičių ir moterų nuo 9 iki 26 metų amžiaus, 5 417 (Silgard n = 3 109; placebo n = 2 308) berniukų ir vyrų nuo 9 iki 26 metų amžiaus ir 3 819 moterų nuo 24 iki 45 metų (Silgard n = 1 911; placebo n = 1 908).

Imunogeniškumo kiekvienam vakcinoje esančio tipo ŽPV nustatymui buvo naudojami tipui specifiniai imunologiniai tyrimai (*competitive Luminex-based immunoassay (cLIA)*) su tipui specifiniais standartais. Šis tyrimas matuoja antikūnų aktyvumą prieš kiekvieno atskiro tipo ŽPV vieną neutralizuojantį epitopą.

Imuninis atsakas į Silgard praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės

Klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo moterys nuo 16 iki 26 metų, praėjus 1 mėnesiui po 3 dozės, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % ir 99,5 % tiriamųjų, kurioms buvo suleista Silgard, susidarė, atitinkamai, anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 antikūnai. Klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo 24 iki 45 metų amžiaus moterys, praėjus 1 mėnesiui po 3 dozės, 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % ir 97,4 % tiriamųjų, kurioms buvo suleista Silgard, susidarė, atitinkamai, anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 antikūnai. Klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo nuo 16 iki 26 metų amžiaus vyrai, praėjus 1 mėnesiui po 3 dozės, 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % ir 97,4 % tiriamųjų, kuriems buvo suleista Silgard, susidarė, atitinkamai, anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 antikūnai. Silgard visų amžiaus grupių tiriamiesiems, praėjus 1 mėnesiui po 3 dozės, sukėlė didelį anti-ŽPV geometrinį titrų vidurkį (GTV).

Kaip ir tikėtasi, moterims nuo 24 iki 45 metų (Protokolas 019), stebėti antikūnų titrai buvo mažesni negu stebėtieji moterims nuo 16 iki 26 metų.

Tiriamiesiems, kuriems buvo išaiškinta ŽPV infekcija (ŽPV PGR tyrimas neigiamas, bet tiriamasis serologiškai ŽPV teigiamas) ir gavusiems placebo, anti-ŽPV antikūnų kiekis buvo reikšmingai mažesnis, negu sukeltas gavusiųjų vakciną grupėje. Be to, anti-ŽPV antikūnų kiekis (GTV) gavusiems vakciną išliko toks pats arba didesnis už nustatytą serologinės būklės ribą III fazės klinikinių tyrimų ilgalaikio stebėjimo metu (žr. žemiau prie *Silgard imuniteto trukmė*).

Silgard veiksmingumo moterims ir mergaitėms palyginimas

Klinikiniame tyrime (Protokolas 016) buvo palygintas Silgard imunogeniškumas mergaitėms nuo 10 iki 15 metų su imunogeniškumu moterims nuo 16 iki 23 metų. Nuo 99,1 % iki 100 % paskiepytųjų vakcinos buvo serologiškai teigiamos visiems vakcinos serotipams per mėnesį po trečiosios dozės.

6 mėne telėje palygintas per mėnesį po trečiosios dozės susidaręs anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 antikūnų GTV tarp mergaičių nuo 9 iki 15 metų bei moterų nuo 16 iki 26 metų.

6 lentelė. Imunogeniškumo palyginimas tarp 9 – 15 metų mergaičių bei 16 – 26 metų moterų (pagal protokolą populiacija), remiantis cLIA išmatuotais titrais

	9 – 15 metų mergaitės (Protokolai 016 ir 018)		16 – 26 metų moterys (Protokolai 013 ir 015)	
	n	GTV (95% PI)	n	GTV (95% PI)
ŽPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
ŽPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
ŽPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
ŽPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GTV- Geometrinis titrų vidurkis mMV/ml (mMV – mili-Merck-vienetai)

Anti-ŽPV antikūnų atsakas 7-ąjį mėnesį nuo 9 iki 15 metų mergaitėms yra ne mažesnis kaip ir moterims nuo 16 iki 26 metų, kurioms veiksmingumas buvo nustatytas III fazės klinikinių tyrimų metu.

Imunogeniškumas buvo susijęs su amžiumi ir septintąjį mėnesį anti-ŽPV antikūnų kiekis buvo reikšmingai didesnis jaunesniems nei 12 metų tiriamiesiems, negu vyresniems kaip 12 metų žmonėms.

Remiantis šiais imunogeniškumo duomenimis, Silgard veiksmingumo 9 – 15 metų mergaitėms palyginimas yra numanomas.

Ilgalaikiame tyrimo Protokolas 018 pratęsime buvo stebimos 369 mergaitės, kurios pagrindinio klinikinio tyrimo metu skiepijant Silgard buvo nuo 9 iki 15 metų. PPE populiacijoje ŽPV sukeltų ligų (6/11/16/18 tipų ŽPV sukeltos bet kurio laipsnio CIN ar lyties organų karrų) atvejų 10,7 metų laikotarpiu nebuvo pastebėta (stebėjimo trukmės mediana – 10,0 metų).

Silgard veiksmingumo vyrams ir berniukams palyginimas

Norint palyginti Silgard imunogeniškumą tarp 9 – 15 metų berniukų ir 16 – 26 metų vyrų buvo panaudoti trijų klinikinių tyrimų (Protocol 016, 018 ir 019) duomenys. Gavusiųjų vakciną grupėse nuo 97,4 % iki 99,9 % tiriamųjų 1-ąjį mėnesį po trečiosios dozės buvo serologiškai teigiami visiems vakcinoje esantiems ŽPV serotipams.

7 lentelėje palygintas 1-ąjį mėnesį po 3-osios dozės 9 – 15 metų berniukams ir 16 – 26 metų vyrams susidaręs anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 antikūnų GTV.

7 lentelė. Imunogeniškumo palyginimas tarp 9 – 15 metų berniukų ir 16 – 26 metų vyrų (populiacijoje pagal protokolą), remiantis cLIA išmatuotais titrais

	9 – 15 metų berniukai		16 – 26 metų vyrai	
	n	GTV (95 % PI)	n	GTV (95 % PI)
ŽPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
ŽPV 11	875	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
ŽPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
ŽPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GTV – geometrinis titrų vidurkis mMV/ml (mMV = mili-Merck vienetas)

9 – 15 metų berniukams anti-ŽPV atsakas 7-ąjį mėnesį buvo ne mažesnis už 16 – 26 metų vyrų anti-ŽPV atsaką, kuriems veiksmingumas jau buvo įrodytas III fazės klinikinių tyrimų metu.

Imunogeniškumas priklausė nuo amžiaus, o 7-ąjį mėnesį anti-ŽPV kiekis būdavo reikšmingai didesnis jaunesniųjų tiriamųjų organizme.

Remiantis šiuo imunogeniškumo palyginimu, Silgard veiksmingumas 9 - 15 metų berniukams yra numanomas.

Ilgalaikiame tyrimo Protokolas 018 pratęsime buvo stebimi 326 berniukai, kurie pagrindinio klinikinio tyrimo metu skiepijant Silgard buvo nuo 9 iki 15 metų. PPE populiacijoje ŽPV sukeltų ligų (6/11/16/18 tipų ŽPV sukeltų išorinių lyties organų pažeidimų) atvejų 10,6 metų laikotarpiu nebuvo pastebėta (stebėjimo trukmės mediana – 9,9 metų).

Silgard imuniteto trukmė

Ilgą laiką saugumas, imunogeniškumas ir veiksmingumas buvo stebėti į III fazės klinikinius tyrimus įtrauktų pacientų pogrupyje. Siekiant įvertinti imuninio atsako patvarumą, be cLIA, buvo naudojama ir bendroji IgG Luminex imunofermentinė analizė (IgG LIA).

Visose populiacijose (9 – 45 metų amžiaus moterų bei 9 - 26 metų amžiaus vyrų), didžiausias anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 GTV cLIA metodu buvo stebėtas 7-ąjį mėnesį. Po to 24 – 48-ąjį mėnesiais GTV nuolat mažėdavo ir tada įprastai stabilizuodavosi. Tiksliai imuniteto trukmė po 3 dozių kurso iki šiol nėra nustatyta ir šiuo metu yra tirama.

Pagrindinio klinikinio tyrimo (Protokolas 018) metu Silgard paskiepytos 9 – 15 metų mergaitės ir berniukai buvo stebimi šio klinikinio tyrimo pratęsimo metu. Priklausomai nuo ŽPV tipo, 60-96 % ir 78-98 % tiriamųjų praėjus 10 metų po skiepavimo buvo serologiškai teigiami ištyrus juos, atitinkamai, cLIA ir IgG LIA būdais (žiūrėkite 8 lentelę).

8 lentelė. 9-15 metų amžiaus mergaičių ir berniukų ilgalaikio imunogeniškumo duomenys 10-aisiais metais (gydymo pagal protokolą populiacijoje), paremti procentine serologiškai teigiamų tiriamųjų dalimi, išmatuoti cLIA ir IgG LIA būdais (Protokolas 018)

	cLIA		IgG LIA	
	n	Serologiškai teigiamų tiriamųjų %	n	Serologiškai teigiamų tiriamųjų %
ŽPV 6	409	89 %	430	93 %
ŽPV 11	409	89 %	430	90 %
ŽPV 16	403	96 %	426	98 %
ŽPV 18	408	60 %	429	78 %

Pagrindinio klinikinio tyrimo (Protokolas 015) metu Silgard paskiepytos 16 – 23 metų amžiaus moterys šio klinikinio tyrimo pratęsimo metu buvo stebimos iki 14 metų. Praėjus devyneriems metams po skiepavimo, atitinkamai, 94 %, 96 %, 99 % ir 60 % tiriamųjų buvo anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiamos ištyrus jas cLIA būdu, o, atitinkamai, 98 %, 96 %, 100 % ir 91 % tiriamųjų buvo anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiamos ištyrus jas IgG LIA būdu.

Pagrindinio klinikinio tyrimo (Protokolas 019) metu Silgard paskiepytos 24 – 45 metų moterys buvo stebimos šio klinikinio tyrimo pratęsimo metu. Praėjus dešimčiai metų po skiepavimo, atitinkamai, 79 %, 85 %, 94 % ir 36 % tiriamųjų buvo anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiamos ištyrus jas cLIA būdu, o, atitinkamai, 86 %, 79 %, 100 % ir 83 % tiriamųjų buvo anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiamos ištyrus jas IgG LIA būdu.

Pagrindinio klinikinio tyrimo (Protokolas 020) metu Silgard paskiepyti 16 – 26 metų amžiaus vyrai buvo stebimi šio klinikinio tyrimo pratęsimo metu. Praėjus dešimčiai metų po skiepavimo, atitinkamai, 79 %, 80 %, 95 % ir 40 % tiriamųjų buvo anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiami ištyrus juos cLIA būdu, o, atitinkamai, 92 %, 92 %, 100 % ir 92 % tiriamųjų buvo anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiami ištyrus juos IgG LIA būdu.

Minėtų klinikinių tyrimų metu tiriamieji, kurie cLIA metodu ištyrus dėl anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16, anti-ŽPV 18 buvo serologiškai neigiami, vis vien buvo apsaugoti nuo klinikinio ligos pasireiškimo: nuo 16 iki 23 metų amžiaus moterys – 9 metus, nuo 24 iki 45 metų amžiaus moterys – 10 metų, o nuo 16 iki 26 metų amžiaus vyrai – 10 metų.

Buvusio imuninio atsako (imuninės atminties) įrodymai

Buvusio imuninio atsako įrodymai buvo stebimi skiepytoms moterims, kurios prieš skiepimą buvo serologiškai teigiamos atitinkamam žmogaus papilomos viruso tipui. Be to, paskiepytos, kurios gavo išimtinę Silgard dozę praėjus penkeriems metams nuo skiepimo pradžios, parodė greitą ir stiprų buvusį imuninį atsaką, kuris viršijo anti-ŽPV geometrinį titrų vidurkį, stebėtą praėjus vienam mėnesiui po trečiosios dozės.

ŽIV užsikrėtę tiriamieji

Su 126 ŽIV užsikrėtusiais tiriamaisiais nuo 7 iki 12 metų (iš kurių 96 vartojo Silgard) buvo atliktas akademinis tyrimas, kurio metu buvo dokumentuotas Silgard saugumas ir imunogeniškumas. Serokonversija prieš visus keturis antigenus įvyko daugiau kaip devyniasdešimt šešiams procentams tiriamųjų. GTV buvo šiek tiek mažesni, lyginant su kitų klinikinių tyrimų metu stebėtais GTV tokio paties amžiaus ŽIV neužsikrėtusiems tiriamiesiems. Šio mažesnio atsako klinikinė reikšmė nėra žinoma. Saugumo pobūdis buvo panašus į kitų tyrimų metu stebėtą ŽIV neužsikrėtusiems tiriamiesiems. CD4 procento ar ŽIV RNR kiekio plazmoje skiepijimas nekeitė.

Nuo 9 iki 13 metų pacienčių imuninis atsakas į Silgard taikant 2 dozių skiepimo planą

Klinikiniai tyrimai parodė, kad 2 ŽPV vakcinų dozėmis, tarp jų padarant 6 mėnesių pertrauką, paskiepytų mergaičių organizme antikūnių atsakas į 4 tipų ŽPV, praėjus 1 mėnesiui po paskutiniosios dozės, buvo ne blogesnis už jaunų moterų, per 6 mėnesius paskiepytų 3 vakcinų dozėmis.

7-ąjį mėnesį, pagal protokolą gydytųjų populiacijoje, nuo 9 iki 13 metų mergaičių (n = 241), paskiepytų 2 Silgard dozėmis (0-ąjį ir 6-ąjį mėnesiais) imuninis atsakas buvo ne blogesnis ir žymiai stipresnis už nuo 16 iki 26 metų moterų (n = 246) imuninį atsaką paskiepijus 3 Silgard dozėmis (0-ąjį, 2-ąjį ir 6-ąjį mėnesiais).

36-ąjį stebėsenos mėnesį, mergaičių (skiepytų 2 dozėmis, n = 86) GTV, palyginus su moterimis (skiepytos 3 dozėmis, n = 86), išliko ne mažesnis už moterų GTV (skiepytų 3 dozėmis, n = 86) visiems 4 tipų ŽPV.

To paties klinikinio tyrimo metu nuo 9 iki 13 metų amžiaus mergaičių imuninis atsakas po skiepimo 2 dozėmis buvo žymiai mažesnis, nei po skiepimo pagal 3 dozių schemą (n = 248 7-ąjį mėnesį; n = 82 36-ąjį mėnesį). Šių tyrimų klinikinė svarba nėra žinoma. Tiriamųjų asmenų dalis iš paskiepytųjų 2 dozėmis grupės (n = 50) buvo stebima 5 metus po skiepimo (iki 60-ojo mėnesio po pirmosios dozės vartojimo). Tarp mergaičių, kurios buvo paskiepytos dviem vakcinų dozėmis, atitinkamai, 96 %, 100 %, 100 % ir 84 % tiriamųjų išliko anti-ŽPV 6, anti-ŽPV 11, anti-ŽPV 16 ir anti-ŽPV 18 serologiškai teigiamos ištyrus jas cLIA būdu.

Apsaugos tikime, skiepijant pagal 2 Silgard dozių schemą, nėra nustatyta.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienkartinės ir kartotinių dozių toksiškumo ir vietinės tolerancijos tyrimai parodė, kad žmonėms ypatingos rizikos nėra.

Viena ar kelios Silgard dozės, suleistos nėščioms žiurkėms į raumenis, sukėlė specifinių antikūnų prieš 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV atsaką. Antikūnai prieš šių keturių tipų ŽPV buvo perduoti palikuonims nėštumo metu ir, galbūt, per motinos pieną. Nebuvo nustatyta jokia su gydymu susijusio poveikio

vystymuisi, elgsenai, reprodukcijai ar palikuonių vaisingumui.

Žiurkių patinams suleidus visą žmogui skirtą Silgard dozę (120 mkg bendro baltymo), poveikio reprodukcinei elgsenai, įskaitant vaisingumą, spermatozoidų skaičių ir judrumą, nebuvo, su vakcina susijusių matomų ar histomorfologinių sėklidžių pokyčių nepastebėta, sėklidžių masė nepakito.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas,
L-histidinas,
Polisorbatas 80,
Natrio boratas,
Injekcinis vanduo.

Kitos pagalbinės medžiagos išvardytos 2 skyriuje.

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Silgard injekcinė suspensija

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išimtas iš šaldytuvo Silgard turi būti suleistas kaip tik įmanoma greičiau.

Stabilumo tyrimų duomenys rodo, kad laikomi nuo 8 °C iki 42 °C temperatūroje vakcinės komponentai išlieka stabilūs 72 valandas. Iki šio laikotarpio pabaigos Silgard reikia suvartoti arba išmesti. Šie duomenys yra skirti norint nurodyti kaip elgtis sveikatos priežiūros specialistams tuo atveju, jeigu įvyksta laikini temperatūros svyravimai.

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti. Užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Išimtas iš šaldytuvo Silgard turi būti suleistas kaip tik įmanoma greičiau.

Stabilumo tyrimų duomenys rodo, kad laikomi nuo 8 °C iki 42 °C temperatūroje vakcinės komponentai išlieka stabilūs 72 valandas. Iki šio laikotarpio pabaigos Silgard reikia suvartoti arba išmesti. Šie duomenys yra skirti norint nurodyti kaip elgtis sveikatos priežiūros specialistams tuo atveju, jeigu įvyksta laikini temperatūros svyravimai.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Silgard injekcinė suspensija

Stiklo flakonas, kuriame yra 0,5 ml suspensijos, su *FluroTec* arba teflonu padengtu chlorobutilo elastomero kamščiu ir nuplėšiamu plastiko dangteliu (aliuminio lankas su užrantomis). Pakuotėje yra 1, 10 arba 20 tokių dozių.

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

Stiklo švirkštas, užpildytas 0,5 ml suspensijos, su *FluroTec* silikonu padengto bromobutilo elastomero ar nedengto chlorobutilo elastomero stūmoklio fiksatoriumi ir bromobutilo antgalio dangteliu, be adatos, su viena ar su dviem adatomis. Pakuotėje yra 1, 10 arba 20 tokių dozių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Silgard injekcinė suspensija

- Prieš sukratant, Silgard gali atrodyti kaip skaidrus skystis su baltomis nuosėdomis.
- Prieš vartojimą gerai sukratykite, kad susidarytų suspensija. Kruopščiai sukratyta suspensija yra baltas drumstas skystis.
- Prieš vartojimą suspensiją apžiūrėkite, kad pastebėtume bet kokias daleles ar spalvos pakitimą. Jeigu yra kokių nors matomų dalelių arba spalva pakitusi, vakciną išmeskite.
- Naudodami sterilią adatą ir švirkštą, iš vienkartinės dozės flakono ištraukite 0,5 ml vakciną.
- Nedelsdami vakciną suleiskite į raumenis (i.m.), pageidautina į žasto deltinės srities raumenis arba į viršutinę priekinę šoninę šlaunies dalį.
- Šią vakciną reikia suleisti tokią, kokia ji tiekama. Reikia suleisti visą rekomenduojamą šios vakciną dozę.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

- Prieš sukratant, Silgard gali atrodyti kaip skaidrus skystis su baltomis nuosėdomis.
- Prieš vartojimą užpildytą švirkštą gerai sukratykite, kad susidarytų suspensija. Kruopščiai sukratyta suspensija yra baltas drumstas skystis.
- Prieš vartojimą suspensiją apžiūrėkite, kad pastebėtume bet kokias daleles ar spalvos pakitimą. Jeigu yra kokių nors matomų dalelių arba spalva pakitusi, vakciną išmeskite.
- Pakuotėje yra dvi skirtingo ilgio adatos, todėl pagal paciento dydį ir kūno masę pasirinkite injekcijai į raumenis tinkamą adatą.
- Sukdami pagal laikrodžio rodyklę saugiai pritvirtinkite adatą prie švirkšto. Pagal įprastą procedūrą suleiskite visą dozę.
- Nedelsdami vakciną suleiskite į raumenis (i.m.), pageidautina į žasto deltinės srities raumenis arba į viršutinę priekinę šoninę šlaunies dalį.

- Šią vakciną reikia suleisti tokią, kokia ji tiekiamą. Reikia suleisti visą rekomenduojamą šios vakcinos dozę.

Nesuvartotą vakciną ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Merck Sharp & Dohme Ltd,
Hertford Road, Hoddesdon,
Hertfordshire EN11 9BU,
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Silgard injekcinė suspensija

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

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. rugsėjo 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. liepos 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Tęsa mi informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. **BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. **KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinių veikliųjų medžiagų gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EUPE sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Neberregistruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS**

Silgard injekcinė suspensija – vienos dozės flakonas, pakuotėje yra 1 flakonas, 10, 20 flakonų

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Silgard injekcinė suspensija
Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:
ŽPV 6 tipo L1 baltymų 20 mikrogramų
ŽPV 11 tipo L1 baltymų 40 mikrogramų
ŽPV 16 tipo L1 baltymų 40 mikrogramų
ŽPV 18 tipo L1 baltymų 20 mikrogramų

adsorbuota ant amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 mg Al)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, L-histidinas, polisorbatas 80, natrio boratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija.
1 dozės flakonas, 0,5 ml.
10 vienos dozės flakonų po 0,5 ml.
20 vienos dozės flakonų po 0,5 ml.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis (i.m.).
Prieš vartojimą gerai sukratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI)(JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/358/001 – 1 flakono pakuotė.

EU/1/06/358/002 – 10 flakonų pakuotė.

EU/1/06/358/018 – 20 flakonų pakuotė.

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Silgard injekcinė suspensija
Leisti i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė, 0,5 ml.

6. KITA

Merck Sharp & Dohme Ltd

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS**

Silgard injekcinė suspensija – užpildytas švirkštas be adatos, pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas be adatos, 10, 20 užpildytų švirkštų be adatos

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.
Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:
ŽPV 6 tipo L1 baltymo 20 mikrogramų
ŽPV 11 tipo L1 baltymo 40 mikrogramų
ŽPV 16 tipo L1 baltymo 40 mikrogramų
ŽPV 18 tipo L1 baltymo 20 mikrogramų

adsorbuota ant amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 mg Al).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, L-histidinas, polisorbatas 80, natrio boratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte.
1 dozė, užpildytame švirkšte be adatos yra 0,5 ml.
10 vienos dozės užpildytų švirkštų po 0,5 ml be adatos.
20 vienos dozės užpildytų švirkštų po 0,5 ml be adatos.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis (i.m.).
Prieš vartojimą gerai sukratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/358/003 – 1 švirkšto pakuotė.

EU/1/06/358/004 – 10 švirkštų pakuotė.

EU/1/06/358/019 – 20 švirkštų pakuotė.

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS**

Silgard injekcinė suspensija – užpildytas švirkštas su 1 adata, pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas su 1 adata, 10, 20 užpildytų švirkštų su 1 adata

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:
ŽPV 6 tipo L1 baltymo 20 mikrogramų
ŽPV 11 tipo L1 baltymo 40 mikrogramų
ŽPV 16 tipo L1 baltymo 40 mikrogramų
ŽPV 18 tipo L1 baltymo 20 mikrogramų

adsorbuota ant amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 mg Al)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, L-histidinas, polisorbatas 80, natrio boratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
1 dozė, užpildytame švirkšte su 1 adata yra 0,5 ml.
10 vienos dozės užpildytų švirkštų po 0,5 ml su 1 adata.
20 vienos dozės užpildytų švirkštų po 0,5 ml su 1 adata.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenį (i.m.).
Prieš vartojimą gerai sukratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/358/005 – 1 švirkšto pakuotė.

EU/1/06/358/006 – 10 švirkštų pakuotė.

EU/1/06/358/020 – 20 švirkštų pakuotė.

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS**

Silgard injekcinė suspensija – užpildytas švirkštas su 2 adatom, pakuotėje yra 1 užpildytas švirkštas su 2 adatom, 10, 20 užpildytų švirkštų su 2 adatom

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 dozėje (0,5 ml) yra:
ŽPV 6 tipo L1 baltymo 20 mikrogramų
ŽPV 11 tipo L1 baltymo 40 mikrogramų
ŽPV 16 tipo L1 baltymo 40 mikrogramų
ŽPV 18 tipo L1 baltymo 20 mikrogramų

adsorbuota ant amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 mg Al)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, L-histidinas, polisorbatas 80, natrio boratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė suspensija užpildytame švirkšte
1 dozė, užpildytame švirkšte su 2 adatomis yra 0,5 ml.
10 vienos dozės užpildytų švirkštų po 0,5 ml su 2 adatomis.
20 vienos dozės užpildytų švirkštų po 0,5 ml su 2 adatomis.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenį (i.m.).
Prieš vartojimą gerai sukratykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/06/358/007 – 1 švirkšto pakuotė.
EU/1/06/358/008 – 10 švirkštų pakuotė.
EU/1/06/358/021 – 20 švirkštų pakuotė.

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

Leisti i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 dozė, 0,5 ml.

6. KITA

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. PAKUOTĒS LAPELIS
(FLAKONAS)**

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Silgard injekcinė suspensija

Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šią vakciną.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Silgard ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Silgard
3. Kaip leidžiamas Silgard
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Silgard
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Silgard ir kam jis vartojamas

Silgard yra vakcina. Skiepijant Silgard siekiama apsaugoti nuo ligų, kurias sukelia žmogaus papilomos viruso (ŽPV) 6, 11, 16 ir 18 tipai.

Šios ligos yra, moters lyties organų (gimdos kaklelio, išorinių lyties organų ir makšties) ikivėžinės pažeidimas, išangės ikivėžinės pažeidimas, vyrų ir moterų lyties organų karpas bei gimdos kaklelio ar išangės vėžys. ŽPV 16 ir 18 tipai sukelia apie 70 % gimdos kaklelio vėžio atvejų, 75-80 % išangės vėžio atvejų, 70 % ŽPV sukiamų moters išorinių lyties organų ir makšties ikivėžinių pažeidimų bei 75 % ŽPV sukiamų išangės ikivėžinių pažeidimų. ŽPV 6 ir 11 tipai sukelia apie 90 % lyties organų karpų atvejų.

Silgard skiriamas apsaugoti nuo šių ligų. Vakcina nevertinama ŽPV sukiamų ligų gydymui. Silgard neturi jokio poveikio pacientams, kurie jau turi nuolatinę infekciją ar ligą, susijusią su bet kurio tipo ŽPV, esančiu vakcinoje. Tačiau pacientus, kurie jau yra užsikrėtę vienu ar daugiau vakcinoje esančių tipų ŽPV, Silgard vis dar gali apsaugoti nuo ligų, susijusių su kitų vakcinoje esančių tipų ŽPV.

Silgard sukelti ligų, nuo kurių apsaugo, negali.

Silgard sukelia atitinkamiems viruso tipams specifinių antikūnų gamybą, ir klinikiniuose tyrimuose buvo įrodyta, kad apsaugo nuo 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV sukeltų ligų moteris nuo 16 iki 45 metų ir vyrus nuo 16 iki 26 metų amžiaus. Be to, vakcina sukelia viruso tipui specifinių antikūnų gamybą vaikams ir paaugliams nuo 9 iki 15 metų.

Silgard reikia vartoti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Silgard

Silgard vartoti negalima

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kuriai veikliajai arba bet kuriai pagalbinei Silgard medžiagai (žr. pagalbinių medžiagų sąrašą 6 skyriuje);
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui išsivystė alerginė reakcija suleidus Silgard dozę;
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas serga liga, kurios metu sunkiai karščiuoja. Tačiau esant tik nežymiai padidėjusiai kūno temperatūrai ar nesunkiai viršutinių kvėpavimo takų infekcinei ligai

(pavyzdžiui, peršalus), skiepyti galima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš skiepijimą Silgard, jeigu Jūsų arba Jūsų vaiko:

- sutrikęs kraujo krešėjimas (kraujuoja ilgiau nei įprastai), pavyzdžiui, jis serga hemofilija;
- imuninė sistema yra nusilpusi, pavyzdžiui, dėl genetinio defekto, ŽIV infekcijos arba imuninę sistemą slopinančių vaistų vartojimo.

Įdūrus bet kokia injekcine adata kai kurie žmonės (dažniausia paaugliai) gali nualpti ir kartais nugriūti. Dėl to, jeigu Jūs dėl injekcijos jau buvote nualpę, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Silgard, kaip ir kitos vakcinos, apsaugo ne visus ja paskiepytus žmones.

Silgard neapsaugos nuo kiekvieno žmogaus papildomos viruso tipo. Todėl reikia ir toliau naudotis atitinkamomis priemonėmis, kurios apsaugos nuo lytiniu keliu plintančių ligų.

Silgard neapsaugos nuo ligų, kurias sukelia ne žmogaus papildomos virusas.

Skiepijimas nepakeičia įprastos gimdos kaklelio vėžio profilaktikos programos. Jums reikės toliau laikytis Jūsų gydytojo patarimų nuolat atlikti gimdos kaklelio tepinėlį (*Pap tyrimą*) bei naudoti apsaugos ir apsisaugojimo priemones.

Ką dar svarbaus aš arba mano vaikas turėtų žinoti apie Silgard?

Apsaugos trukmė šiuo metu nežinoma. Ilgalaikiai stebėjimo tyrimai nustatyti, ar reikalinga papildoma dozė, tęsiami.

Kiti vaistai ar vakcinos ir Silgard

Silgard ir hepatito B vakciną arba revakcinacinę sudėtinę vakciną, kurioje yra difterijos (d) ir stabligės (T) kartu su kokliušo [nelastelinė, sudėtinė dalis] (ap) ir (arba) poliomielito [inaktyvuota] (IPV) sudėtinės dalys (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinos), galima vieno apsilankymo pas gydytoją metu suleisti į skirtingas vietas (kitą kūno dalį, pavyzdžiui, kitą ranką ar koją).

Optimalaus Silgard poveikio gali nebūti, jei:

- vartojama vaistų, kurie silpnina imuninę sistemą.

Klinikinių tyrimų metu geriamieji ar kiti kontraceptikai (pvz., piliulės) dėl Silgard įgyjamos apsaugos nesumažino.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartoja arba neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Silgard galima leisti krūtimi maitinančioms ar ketinančioms žindyti motinoms.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

3. Kaip leidžiamas Silgard

Silgard yra injekcija, kurią suleis Jūsų gydytojas. Silgard yra skirtas paaugliams nuo 9 metų ir suaugusiems žmonėms.

Jeigu esate nuo 9 metų iki 13 metų imtinai

Silgard gali būti leidžiamas pagal 2 dozių skiepavimo planą:

- Pirmoji dozė: pasirinktą dieną.
- Antroji dozė: po 6 mėnesių nuo pirmosios dozės.

Jeigu antroji dozė suleidžiama po pirmosios dozės nepraėjus 6 mėnesiams, visada būtina suleisti ir trečiąją dozę.

Silgard gali būti leidžiamas ir pagal kitą - 3 dozių - skiepavimo planą:

- Pirmoji dozė: pasirinktą dieną.
- Antroji dozė: po 2 mėnesių nuo pirmosios dozės.
- Trečioji dozė: po 6 mėnesių nuo pirmosios dozės.

Antroji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirmosios dozės, o trečioji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai 3 mėnesiams po antrosios dozės. Visos trys dozės turi būti suleistos per 1-erius metus. Daugiau informacijos klauskite savo gydytojo.

Jeigu esate 14 metų amžiaus ar vyresnis

Silgard turi būti leidžiamas pagal 3 dozių skiepavimo planą:

- Pirmoji dozė: pasirinktą dieną.
- Antroji dozė: po 2 mėnesių nuo pirmosios dozės.
- Trečioji dozė: po 6 mėnesių nuo pirmosios dozės.

Antroji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirmosios dozės, o trečioji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai 3 mėnesiams po antrosios dozės. Visos trys dozės turi būti suleistos per 1-erius metus. Daugiau informacijos klauskite savo gydytojo.

Žmonėms, kuriems yra suleista pirmoji Silgard dozė, rekomenduojama ir kitas dozes leisti taip pat Silgard.

Silgard bus suleistas pro odą tiesiai į raumenis (geriau į šulinės rankos dalies arba šlaunies).

Vakcinos negalima tame pačiame švirkšte sumaišyti su bet kokia kita vakcina ar kitu tirpalu.

Pamiršus suleisti vieną Silgard dozę

Jei pamiršote pavartoti vakciną pagal planą, Jūsų gydytojas nuspręs, kada suleisti Jums praleistą dozę. Svarbu laikytis Jūsų gydytojo arba slaugytojo nurodymo, kada turite vėl pas jį apsilankyti kitos vakcinos dozės. Jei pamiršote arba negalite atvykti pas gydytoją paskirtu laiku, klauskite jo patarimo. Kai pirmoji dozė yra Silgard, skiepavimo kursas turi būti užbaigtas taip pat Silgard, o ne kita ŽPV vakcina.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Silgard, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pavartojus Silgard, gali būti stebimi šie šalutiniai reiškiniai:

Labai dažnai (daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) šalutinis poveikis pasireiškė injekcijos vietoje, įskaitant skausmą, patinimą ir paraudimą. Be to, stebėtas ir galvos skausmas.

Dažnai (daugiau kaip 1 iš 100 pacientų) šalutinis poveikis pasireiškė injekcijos vietoje, įskaitant kraujosruvas, niežulį ir skausmą galūnėse. Be to, buvo pastebėtas karščiavimas ir pykinimas.

Retai (mažiau kaip 1 iš 1 000 pacientų) pasireiškė dilgėlinė (urtikarija).

Labai retai (mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų) buvo pastebėtas pasunkėjęs kvėpavimas

(bronchospazmas).

Kai Silgard buvo vartojamas kartu su revakcinacine sudėtine difterijos, stabligės, kokliušo [nelaštelinė, sudėtinė dalis] ir poliomieliito [inaktyvuota] vakcina vieno apsilankymo pas gydytoją metu, dažniau pasireiškė injekcijos vietos patinimas ir galvos skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vaistui patekus į rinką

Pranešta apie apalpimą, kartais pasireiškiantį kartu su traukuliais arba sąstingiu. Nors apalpimo epizodai yra nedažni, sulėidus ŽPV vakciną pacientus reikia stebėti 15 minučių.

Pranešta apie alergines reakcijas, kurios gali apimti pasunkėjusį kvėpavimą, švokštimą (bronchų spazmą), dilgėlinę ir bėrimą. Kai kurios iš šių reakcijų buvo sunkios.

Kaip ir vartojant kitas vakcinas, šalutinis poveikis, apie kurį gauta pranešimų visuotinio vartojimo metu, yra: liaukų patinimas (kaklo, pažasties ar kirkšnies); raumenų silpnumas, nenormalūs pojūčiai, dilgčiojimas rankose, kojose ir viršutinėje kūno dalyje, ar sumišimas (*Guillain-Barré* sindromas, ūmus diseminuotas encefalomyelitas); galvos svaigimas, vėmimas, sąnarių skausmas, raumenų gėla, neįprastas nuovargis arba silpnumas, drebulys, bendrasis negalavimas, kraujavimas arba kraujosruvos, atsirandančios lengviau negu įprastai, bei odos infekcija injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodyta, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Silgard

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir išorinės kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinas vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Silgard sudėtis

Veikliosios medžiagos yra labai grynai neužkrečiami baltymai iš žmogaus papildomos viruso 6, 11, 16 ir 18 tipų.

1 dozėje (0,5 ml) apytikriai yra:

žmogaus papildomos viruso ¹ 6 tipo L1 baltymo ^{2,3}	20 mikrogramų;
žmogaus papildomos viruso ¹ 11 tipo L1 baltymo ^{2,3}	40 mikrogramų;
žmogaus papildomos viruso ¹ 16 tipo L1 baltymo ^{2,3}	40 mikrogramų;
žmogaus papildomos viruso ¹ 18 tipo L1 baltymo ^{2,3}	20 mikrogramų.

¹Žmogaus papildomos virusas – ŽPV.

²L1 baltymas yra į virusus panašios dalelės, išgautos iš mielių ląstelių (*Saccharomyces cerevisiae*)

CANADE 3C-5 (1895 padermė)), panaudojant rekombinantinės DNR technologiją.
³adsorbuotas ant pagalbinės medžiagos amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 miligramo aliuminio).

Pagalbinės vakcinos suspensijos medžiagos yra natrio chloridas, L-histidinas, polisorbitas 80, natrio boratas ir injekcinis vanduo.

Silgard išvaizda ir kiekis pakuotėje

1 Silgard dozė yra 0,5 ml injekcinės suspensijos.

Prieš sukratant, Silgard gali atrodyti kaip skaidrus skystis su baltomis nuosėdomis. Gerai sukratytas jis yra baltas drumstas skystis.

Silgard pakuotėje yra 1, 10 arba 20 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Merck Sharp and Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Κυπρος

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

Latvija

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

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

Romania

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vakciną reikia leisti tokią, kokia tiekama. Jos nereikia tirpinti ar kitaip paruošti. Turi būti suleista visa rekomenduojama vakcinos dozė. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Prieš vartojimą gerai sukratykite. Kruopščiai sukratyti prieš pat vartojimą būtina, kad būtų išlikusi vakcinos suspensijos būseną.

Prieš vartojimą parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių ir spalvos pakitimo. Išmeskite vaistinį preparatą, jei jame yra matomų dalelių arba jo spalva pakitusi.

Neberregistruotas vaistinis preparatas

**B. PAKUOTĒS LAPĒLIS
(UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS)**

Neberegistruotas vaisinis preparātas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Silgard injekcinė suspensija užpildytame švirkšte

Žmogaus papilomos viruso (6, 11, 16 ir 18 tipų) vakcina (rekombinantinė, adsorbuota)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šią vakciną.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Silgard ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Silgard
3. Kaip leidžiamas Silgard
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Silgard
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Silgard ir kam jis vartojamas

Silgard yra vakcina. Skiepijant Silgard siekiama apsaugoti nuo ligų, kurias sukelia žmogaus papilomos viruso (ŽPV) 6, 11, 16 ir 18 tipai.

Šios ligos yra, moters lyties organų (gimdos kaklelio, išorinių lyties organų ir makšties) ikivėžinės pažeidimai, išangės ikivėžinės pažeidimai, vyrų ir moterų lyties organų karpas bei gimdos kaklelio ar išangės vėžys. ŽPV 16 ir 18 tipai sukelia apie 70 % gimdos kaklelio vėžio atvejų, 75-80 % išangės vėžio atvejų, 70 % ŽPV sukeltų moters išorinių lyties organų ir makšties ikivėžinių pažeidimų bei 75 % ŽPV sukeltų išangės ikivėžinių pažeidimų. ŽPV 6 ir 11 tipai sukelia apie 90 % lyties organų karpų atvejų.

Silgard skiriamas apsaugoti nuo šių ligų. Vakcina nevertinama ŽPV sukeltų ligų gydymui. Silgard neturi jokio poveikio pacientams, kurie jau turi nuolatinę infekciją ar ligą, susijusią su bet kurio tipo ŽPV, esančiu vakcinoje. Tačiau pacientus, kurie jau yra užsikrėtę vienu ar daugiau vakcinoje esančių tipų ŽPV, Silgard vis dar gali apsaugoti nuo ligų, susijusių su kitų vakcinoje esančių tipų ŽPV.

Silgard sukelti ligų, nuo kurių apsaugo, negali.

Silgard sukelia atitinkamiems viruso tipams specifinių antikūnų gamybą, ir klinikiniuose tyrimuose buvo įrodyta, kad apsaugo nuo 6, 11, 16 ir 18 tipų ŽPV sukeltų ligų moteris nuo 16 iki 45 metų ir vyrus nuo 16 iki 26 metų amžiaus. Be to, vakcina sukelia viruso tipui specifinių antikūnų gamybą vaikams ir paaugliams nuo 9 iki 15 metų.

Silgard reikia vartoti remiantis oficialiomis rekomendacijomis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Silgard

Silgard vartoti negalima

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kuriai veikliajai arba bet kuriai pagalbinei Silgard medžiagai (žr. pagalbinių medžiagų sąrašą 6 skyriuje);
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui išsivystė alerginė reakcija suleidus Silgard dozę;
- jeigu Jūs arba Jūsų vaikas serga liga, kurios metu sunkiai karščiuoja. Tačiau esant tik nežymiai padidėjusiai kūno temperatūrai ar nesunkiai viršutinių kvėpavimo takų infekcinei ligai

(pavyzdžiui, peršalus), skiepyti galima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš skiepijimą Silgard, jeigu Jūsų arba Jūsų vaiko:

- sutrikęs kraujo krešėjimas (kraujuoja ilgiau nei įprastai), pavyzdžiui, jis serga hemofilija;
- imuninė sistema yra nusilpusi, pavyzdžiui, dėl genetinio defekto, ŽIV infekcijos arba imuninę sistemą slopinančių vaistų vartojimo.

Įdūrus bet kokia injekcine adata kai kurie žmonės (dažniausia paaugliai) gali nualpti ir kartais nugriūti. Dėl to, jeigu Jūs dėl injekcijos jau buvote nualpę, pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Silgard, kaip ir kitos vakcinos, apsaugo ne visus ja paskiepytus žmones.

Silgard neapsaugos nuo kiekvieno žmogaus papildomos viruso tipo. Todėl reikia ir toliau naudotis atitinkamomis priemonėmis, kurios apsaugos nuo lytiniu keliu plintančių ligų.

Silgard neapsaugos nuo ligų, kurias sukelia ne žmogaus papildomos virusas.

Skiepijimas nepakeičia įprastos gimdos kaklelio vėžio profilaktikos programos. Jums reikės toliau laikytis Jūsų gydytojo patarimų nuolat atlikti gimdos kaklelio tepinėlį (*Pap tyrimą*) bei naudoti apsaugos ir apsisaugojimo priemones.

Ką dar svarbaus aš arba mano vaikas turėtų žinoti apie Silgard?

Apsaugos trukmė šiuo metu nežinoma. Ilgalaikiai stebėjimo tyrimai nustatyti, ar reikalinga papildoma dozė, tęsiami.

Kiti vaistai ar vakcinos ir Silgard

Silgard ir hepatito B vakciną arba revakcinacinę sudėtinę vakciną, kurioje yra difterijos (d) ir stabligės (T) kartu su kokliušo [nelastelinė, sudėtinė dalis] (ap) ir (arba) poliomielito [inaktyvuota] (IPV) sudėtinės dalys (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vakcinos), galima vieno apsilankymo pas gydytoją metu suleisti į skirtingas vietas (kitą kūno dalį, pavyzdžiui, kitą ranką ar koją).

Optimalaus Silgard poveikio gali nebūti, jei:

- vartojama vaistų, kurie silpnina imuninę sistemą.

Klinikinių tyrimų metu geriamieji ar kiti kontraceptikai (pvz., piliulės) dėl Silgard įgyjamos apsaugos nesumažino.

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartoja arba neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Silgard galima leisti krūtimi maitinančioms ar ketinančioms žindyti motinoms.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

3. Kaip leidžiamas Silgard

Silgard yra injekcija, kurią suleis Jūsų gydytojas. Silgard yra skirtas paaugliams nuo 9 metų ir suaugusiems žmonėms.

Jeigu esate nuo 9 metų iki 13 metų imtinai

Silgard gali būti leidžiamas pagal 2 dozių skiepavimo planą:

- Pirmoji dozė: pasirinktą dieną.
- Antroji dozė: po 6 mėnesių nuo pirmosios dozės.

Jeigu antroji dozė suleidžiama po pirmosios dozės nepraėjus 6 mėnesiams, visada būtina suleisti ir trečiąją dozę.

Silgard gali būti leidžiamas ir pagal kitą - 3 dozių - skiepavimo planą:

- Pirmoji dozė: pasirinktą dieną.
- Antroji dozė: po 2 mėnesių nuo pirmosios dozės.
- Trečioji dozė: po 6 mėnesių nuo pirmosios dozės.

Antroji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirmosios dozės, o trečioji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai 3 mėnesiams po antrosios dozės. Visos trys dozės turi būti suleistos per 1-erius metus. Daugiau informacijos klauskite savo gydytojo.

Jeigu esate 14 metų amžiaus ar vyresnis

Silgard turi būti leidžiamas pagal 3 dozių skiepavimo planą:

- Pirmoji dozė: pasirinktą dieną.
- Antroji dozė: po 2 mėnesių nuo pirmosios dozės.
- Trečioji dozė: po 6 mėnesių nuo pirmosios dozės.

Antroji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai vienam mėnesiui po pirmosios dozės, o trečioji dozė turi būti suleista praėjus mažiausiai 3 mėnesiams po antrosios dozės. Visos trys dozės turi būti suleistos per 1-erius metus. Daugiau informacijos klauskite savo gydytojo.

Žmonėms, kuriems yra suleista pirmoji Silgard dozė, rekomenduojama ir kitas dozes leisti taip pat Silgard.

Silgard bus suleistas pro odą tiesiai į raumenis (geriau į šulinės rankos dalies arba šlaunies).

Vakcinos negalima tame pačiame švirkšte sumaišyti su bet kokia kita vakcina ar kitu tirpalu.

Pamiršus suleisti vieną Silgard dozę

Jei pamiršote pavartoti vakciną pagal planą, Jūsų gydytojas nuspręs, kada suleisti Jums praleistą dozę. Svarbu laikytis Jūsų gydytojo arba slaugytojo nurodymo, kada turite vėl pas jį apsilankyti kitos vakcinos dozės. Jei pamiršote arba negalite atvykti pas gydytoją paskirtu laiku, klauskite jo patarimo. Kai pirmoji dozė yra Silgard, skiepavimo kursas turi būti užbaigtas taip pat Silgard, o ne kita ŽPV vakcina.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Silgard, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pavartojus Silgard, gali būti stebimi šie šalutiniai reiškiniai:

Labai dažnai (daugiau kaip 1 iš 10 pacientų) šalutinis poveikis pasireiškė injekcijos vietoje, įskaitant skausmą, patinimą ir paraudimą. Be to, stebėtas ir galvos skausmas.

Dažnai (daugiau kaip 1 iš 100 pacientų) šalutinis poveikis pasireiškė injekcijos vietoje, įskaitant kraujosruvas, niežulį ir skausmą galūnėse. Be to, buvo pastebėtas karščiavimas ir pykinimas.

Retai (mažiau kaip 1 iš 1 000 pacientų) pasireiškė dilgėlinė (urtikarija).

Labai retai (mažiau kaip 1 iš 10 000 pacientų) buvo pastebėtas pasunkėjęs kvėpavimas

(bronchospazmas).

Kai Silgard buvo vartojamas kartu su revakcinacine sudėtine difterijos, stabligės, kokliušo [nelaštelinė, sudėtinė dalis] ir poliomielite [inaktyvuota] vakcina vieno apsilankymo pas gydytoją metu, dažniau pasireiškė injekcijos vietos patinimas ir galvos skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vaistui patekus į rinką

Pranešta apie apalpimą, kartais pasireiškiantį kartu su traukuliais arba sąstingiu. Nors apalpimo epizodai yra nedažni, sulėidus ŽPV vakciną pacientus reikia stebėti 15 minučių.

Pranešta apie alergines reakcijas, kurios gali apimti pasunkėjusį kvėpavimą, švokštimą (bronchų spazmą), dilgėlinę ir bėrimą. Kai kurios iš šių reakcijų buvo sunkios.

Kaip ir vartojant kitas vakcinas, šalutinis poveikis, apie kurį gauta pranešimų visuotinio vartojimo metu, yra: liaukų patinimas (kaklo, pažasties ar kirkšnies); raumenų silpnumas, nenormalūs pojūčiai, dilgčiojimas rankose, kojose ir viršutinėje kūno dalyje, ar sumišimas (*Guillain-Barré* sindromas, ūmus diseminuotas encefalomyelitas); galvos svaigimas, vėmimas, sąnarių skausmas, raumenų gėla, neįprastas nuovargis arba silpnumas, drebulys, bendrasis negalavimas, kraujavimas arba kraujosruvos, atsirandančios lengviau negu įprastai, bei odos infekcija injekcijos vietoje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodyta, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Silgard

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant švirkšto etiketės ir išorinės kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinas vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Silgard sudėtis

Veikliosios medžiagos yra labai grynai neužkrečiami baltymai iš žmogaus papildomos viruso 6, 11, 16 ir 18 tipų.

1 dozėje (0,5 ml) apytikriai yra:

žmogaus papildomos viruso ¹ 6 tipo L1 baltymo ^{2,3}	20 mikrogramų;
žmogaus papildomos viruso ¹ 11 tipo L1 baltymo ^{2,3}	40 mikrogramų;
žmogaus papildomos viruso ¹ 16 tipo L1 baltymo ^{2,3}	40 mikrogramų;
žmogaus papildomos viruso ¹ 18 tipo L1 baltymo ^{2,3}	20 mikrogramų.

¹Žmogaus papildomos virusas – ŽPV.

²L1 baltymas yra į virusus panašios dalelės, išgautos iš mielių ląstelių (*Saccharomyces cerevisiae*)

CANADE 3C-5 (1895 padermė)), panaudojant rekombinantinės DNR technologiją.
³adsorbuotas ant pagalbinės medžiagos amorfinio aliuminio hidroksifosfato sulfato (0,225 miligramo aliuminio).

Pagalbinės vakcinos suspensijos medžiagos yra natrio chloridas, L-histidinas, polisorbitas 80, natrio boratas ir injekcinis vanduo.

Silgard išvaizda ir kiekis pakuotėje

1 Silgard dozė yra 0,5 ml injekcinės suspensijos.

Prieš sukratant, Silgard gali atrodyti kaip skaidrus skystis su baltomis nuosėdomis. Gerai sukratytas jis yra baltas drumstas skystis.

Silgard pakuotėje yra 1, 10 arba 20 užpildytų švirkštų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Merck Sharp and Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Κυπρος

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

Latvija

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

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

Romania

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

- Silgard tiekiamas užpildytame švirkšte, paruoštame injekcijai į raumenis (i.m.), kurią geriau atlikti į deltinio raumens sritį žaste.
- Jei pakuotėje yra 2 skirtingo ilgio adatos, pasirinkite tinkamą adatą atsižvelgdami į paciento ūgį ir svorį, kad vaistinis preparatas tikrai būtų suleistas į raumenis.
- Prieš vartojimą parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių ir spalvos pakitimo. Išmeskite vaistinį preparatą, jei jame yra matomų dalelių arba jo spalva pakitusi. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Prieš vartojimą gerai sukratykite. Prijunkite adatą sukdami ją pagal laikrodžio rodyklę, kol ji patikimai prisitvirtins prie švirkšto. Suleiskite visą dozę kaip nurodyta standartiniame protokole.

Neberegistruotas vaistinis preparatas