

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań.

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 miligramów Al).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Przed wstrząśnięciem Silgard może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Silgard jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytnicy, raka szyjki macicy oraz raka odbytnicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);
- brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

W celu uzyskania istotnych informacji dotyczących danych, na których oparto to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Zastosowanie szczepionki Silgard powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie*

Silgard może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu) (patrz punkt 5.1).

Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę.

Silgard może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

*Osoby w wieku 14 lat i starsze*

Silgard należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu).

Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Należy stosować szczepionkę Silgard zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

*Dzieci*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Silgard u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Silgard, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Silgard (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.

#### Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.

Szczepionki Silgard nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania podskórnego ani śródskórnego. Te drogi podania nie są zalecane (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Silgard wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Silgard.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Silgard u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podjęciem decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z HPV oraz potencjalne korzyści z jej zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.

Omdlenie (zemdlenie), związane czasem z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Silgard może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Silgard będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18 oraz w ograniczonym zakresie przed chorobami wywołwanymi przez pewne, pokrewne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Silgard przeznaczony jest wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV ani na stwierdzone objawy kliniczne. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Silgard. Dlatego też szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Silgard nie zapobiega wystąpieniu zmian wywołanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu (patrz punkt 5.1).

W przypadku stosowania szczepionki Silgard u dorosłych kobiet należy uwzględnić zmienność częstości występowania zakażeń danym typem HPV w różnych regionach geograficznych.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Silgard nie zapewni ochrony przeciw każdemu typowi HPV ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki oceniono u osób w wieku od 7 do 12 lat z potwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (patrz punkt 5.1). U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, albo w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, bądź z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Obecnie prowadzone są długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej (patrz punkt 5.1).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności przemawiających za możliwością zastąpienia szczepionki Silgard innymi szczepionkami przeciw HPV.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

We wszystkich badaniach klinicznych, osoby, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki, zostały wykluczone.

### Stosowanie z innymi szczepionkami

Podawanie szczepionki Silgard w tym samym czasie (ale w inne miejsca wstrzyknięcia, w przypadku szczepionek w zastrzykach) co szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B (rekombinowanej) nie zakłócało odpowiedzi immunologicznej na typy wirusa HPV. Wskaźniki seroprotekcji (odsetek osób osiągających ochronny poziom przeciwciał przeciw HB >10 mIU/ml) nie uległy zmianie (96,5% dla szczepienia współistniejącego i 97,5% dla szczepionki tylko przeciw zapaleniu wątroby typu B). Wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał przeciw HB były niższe w przypadku równoczesnego podania, lecz kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Silgard może być podawany jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy (d), tężcowi (T) oraz krztuścowi [komponent bezkomórkowy] (ap) i (lub) poliomyelitis [inaktywowanej] (IPV) (szczepionki dTap, dT-IPV, dTap-IPV), bez istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na jakikolwiek ze składników którejkolwiek szczepionki. Jednakże w grupie otrzymującej szczepionki jednocześnie, zaobserwowano tendencję do niskich wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Jest ona oparta na wynikach badania klinicznego, w którym skojarzona szczepionka dTap-IPV podawana była jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Silgard (patrz punkt 4.8).

Nie prowadzono badań, dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Silgard ze szczepionkami innymi niż wymienione powyżej.

### Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach klinicznych 57,5% kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz 31,2% kobiet w wieku 24 do 45 lat, które otrzymywały Silgard, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne podczas okresu szczepień. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na Silgard.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Podczas klinicznego programu rozwojowego 3819 kobiet (szczepionka = 1894 vs. placebo = 1925) zgłosiło zajście w ciążę co najmniej jeden raz. Nie było znaczących różnic w rodzajach wad lub odsetku ciąż, w których wystąpiły działania niepożądane, u osób otrzymujących Silgard i placebo. Dane uzyskane u kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazują na ryzyko deformacji lub toksycznego wpływu na płód/novorodka.

Dane dotyczące szczepionki Silgard podawanej w okresie ciąży nie wykazały jakiegokolwiek działania związanego z bezpieczeństwem stosowania. Jednak dane te są niewystarczające, aby polecić stosowanie szczepionki Silgard w okresie ciąży. Należy przełożyć termin szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

### Karmienie piersią

U matek karmiących piersią, którym podano Silgard lub placebo podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych częstość występowania działań niepożądanych u matki i niemowlęcia karmionego piersią była porównywalna w grupach zaszczepionych i placebo. Ponadto, immunogenność była porównywalna u matek karmiących piersią i u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią.

Silgard może być więc stosowany podczas karmienia piersią.

## Płodność

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U samców szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### ***A. Streszczenie profilu bezpieczeństwa***

W 7 badaniach klinicznych (6 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Silgard lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba osób (0,2%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (6 badań), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Silgard lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 10 088 osób (6995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 3093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Silgard i 7995 osób (5692 kobiet i 2303 mężczyzn), które otrzymały placebo.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu dawki szczepionki) i ból głowy (16,6% zaszczepionych). Były one na ogół łagodne lub umiarkowane.

#### ***B. Tabelaryczne streszczenie działań niepożądanych***

##### **Badania kliniczne**

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane obserwowane wśród osób zaszczepionych szczepionką Silgard, występujące z częstością co najmniej 1,0%, a także z większą częstością niż obserwowana wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )]

##### **Doświadczenie po wprowadzeniu szczepionki do obrotu**

Tabela 1 przedstawia również inne działania niepożądane zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu szczepionki Silgard do obrotu na całym świecie. Ponieważ były to działania zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki. Z tego względu częstość występowania tych zdarzeń została określona jako „nieznana”.

*Tabela 1: Działania niepożądane po podaniu szczepionki Silgard obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu*

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Idiopatyczna plamica małopłytkowa*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Nieznana	Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia*, zawroty głowy <sup>1</sup> *, zespół Guillaina-Barrégo*, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często	Nudności
	Nieznana	Wymioty*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Ból kończyn
	Nieznana	Ból stawów*, ból mięśni*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk
	Często	Gorączka W miejscu wstrzyknięcia: krwiak, świąd
	Nieznana	Astenia*, dreszcze*, zmęczenie*, złe samopoczucie*

\* Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych zawroty głowy były częstym działaniem niepożądanym u kobiet. U mężczyzn, częstość występowania zawrotów głowy w grupie przyjmującej szczepionkę nie była wyższa niż w grupie placebo.

Dodatkowo w badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstościami mniejszymi niż 1%:

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: pokrzywka.

Dziewięć przypadków (0,06%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Silgard a 20 przypadków (0,15%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych u osób w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 15 706 osób, które otrzymały Silgard i 13 617 osób, które otrzymały placebo, odnotowano 39 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów lub artropatii, 24 w grupie stosujących Silgard i 15 w grupie placebo.

W badaniu klinicznym z udziałem 843 zdrowych, młodych mężczyzn i kobiet w wieku 11-17 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Silgard z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz bólu głowy, zgłaszanych po jednoczesnym podaniu. Obserwowane różnice wynosiły < 10% i u większości osób działania niepożądane zgłaszano jako łagodne do umiarkowanych pod względem nasilenia.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## 4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o podaniu szczepionki Silgard w dawkach większych niż zalecane.

Zwykle profil działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku przedawkowania był porównywalny do tego po podaniu zalecanych pojedynczych dawek szczepionki Silgard.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa, kod ATC: J07BM01

#### *Mechanizm działania*

Silgard jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Szacuje się, że HPV 16 i HPV 18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy oraz 75-80% przypadków raka odbytnicy; 80% przypadków raka gruczołowego in situ (AIS); 45-70% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3); 25% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1); około 70% przypadków śródnaślukowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnaślukowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3), a także 80% przypadków śródnaślukowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 2/3) związanych z zakażeniem HPV. HPV 6 i 11 odpowiedzialne są za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1). Przyjęto, że CIN 3 i AIS to bezpośrednie zmiany prekursorowe inwazyjnego raka szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych” występujące w punkcie 4.1 odpowiada śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), śródnaślukowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnaślukowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3).

Określenie „zmiany przednowotworowe odbytnicy” występujące w punkcie 4.1 odpowiada śródnaślukowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 2/3).

Wskazania do stosowania opierają się na danych wykazujących skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku od 16 do 45 lat i u mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat oraz na danych wykazujących immunogenność szczepionki Silgard u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 15 lat.

#### *Badania kliniczne*

##### Skuteczność u kobiet w wieku 16 do 26 lat

Skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 16 do 26 lat oceniana była w 4 badaniach klinicznych fazy II i III z randomizacją, podwójnie ślepią próbą, kontrolowanych placebo, obejmujących w sumie 20 541 kobiet, które włączono do badań i zaszczepiono bez wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV.

Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 zmiany sromu i pochwy (brodawki narządów płciowych, VIN, VaIN) oraz CIN dowolnego stopnia



i przypadki raka szyjki macicy (Protokół 013, Future I), związane z HPV 16 lub 18 zmiany typu CIN 2/3 i AIS oraz przypadki raka szyjki macicy (Protokół 015, FUTURE II), przewlekłe zakażenie i choroba związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 (Protokół 007) oraz przewlekłe zakażenie związane z HPV 16 (Protokół 005).

Przedstawiono wyniki oceny skuteczności dla połączonej analizy protokołów badań. Ocena skuteczności ochrony przed rozwojem związanych z zakażeniem HPV 16/18 zmian typu CIN 2/3 lub AIS oparto na danych uzyskanych w protokołach 005 (tylko punkty końcowe dotyczące typu 16), 007, 013 i 015. Ocena skuteczności dla wszystkich pozostałych punktów końcowych oparto na protokołach 007, 013 i 015. Mediana okresu obserwacji dla tych badań wynosiła odpowiednio 4,0; 3,0; 3,0 oraz 3,0 lata dla Protokołu 005, Protokołu 007, Protokołu 013 oraz Protokołu 015. Mediana okresu obserwacji dla protokołów łączonych (005, 007, 013 i 015) wynosiła 3,6 lat. Wyniki poszczególnych badań potwierdzają wyniki analizy łączonej. Szczepionka Silgard skutecznie chroniła przed rozwojem chorób związanych z zakażeniem HPV, wywoływanych przez każdy z czterech zawartych w szczepionce typów HPV. Osoby włączone na końcu badania do dwóch badań fazy-III (Protokół-013 oraz Protokół-015) były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,7 lat).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka szyjki macicy wykorzystano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) stopnia 2/3 (dysplazja średniego do dużego stopnia) oraz raka gruczołowego in situ (AIS).

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 015 z udziałem kobiet w wieku 16-23 lat, w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) kobiet, które otrzymały Silgard w badaniu podstawowym, w okresie do około 8 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18). W tym badaniu statystycznie wykazano trwałą ochronę do około 6 lat.

#### Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce

Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16 i 18), przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% kobiet nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Wyniki oceny skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych analizowanych po 2 latach od włączenia do badania oraz na końcu badania (mediana czasu trwania obserwacji = 3,6 lat) w populacji zgodnej z protokołem badania podano w Tabeli 2.

W analizie uzupełniającej oceniano skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN 3 i AIS związanym z zakażeniem HPV 16/18.

Tabela 2: Analiza skuteczności szczepionki Silgard przeciw rozwojowi zmian szyjki macicy dużego stopnia w populacji PPE

	Silgard	Placebo	% Skuteczność po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność*** na końcu badania (95% CI)
	Liczba przypadków Liczba osób*	Liczba przypadków Liczba osób*		Liczba przypadków Liczba osób*	Liczba przypadków Liczba osób*	
<b>CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN 3 związana z HPV 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)
<b>AIS związany z HPV 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

\* Liczba osób z co najmniej jedną wizytą kontrolną po 7. miesiącu.

\*\* Na podstawie dowodów wirusologicznych można przypuszczać, że pierwszy przypadek CIN 3 u pacjentki z przewlekłym zakażeniem HPV 52 jest związany przyczynowo z HPV 52. Jedynie w 1 na 11 próbek stwierdzono obecność HPV 16 (w miesiącu 32,5), natomiast nie wykryto go w wycinkach tkanki usuniętych metodą elektrokonizacji elektrodą pętlową (ang. Loop Electro-Excision Procedure, LEEP). W drugim przypadku CIN 3 obserwowanym u pacjentki zakażonej HPV 51 w 1. dniu (w 2 na 9 próbek); HPV 16 wykryto w biopsji w 51. miesiącu (w 1 na 9 próbek) a HPV 56 wykryto w 3 na 9 próbek w 52. miesiącu w wycinkach tkanki usuniętych metodą elektrokonizacji elektrodą pętlową.

\*\*\*Pacjentki były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,6 lat).

Uwaga: Estymatory punktowe i przedziały ufności skorygowano pod względem osobo-lat obserwacji.

Na końcu badania oraz w protokołach łączonych,

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN 1, związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 95,9% (95% CI: 91,4; 98,4).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS, związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw VIN 2/3 i VaIN 2/3 związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła odpowiednio 100% (95% CI: 67,2; 100) oraz 100% (95% CI: 55,4; 100).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9).

W Protokole 012, skuteczność szczepionki Silgard przeciw przewlekłemu zakażeniu zdefiniowanemu jako 6 miesięczne [próby dodatnie dla dwóch lub więcej kolejnych wizyt odbytych w odstępie 6 miesięcy ( $\pm 1$  miesiąc) lub dłuższym], związanemu z HPV 16, wynosiła 98,7% (95% CI: 95,1; 99,8) oraz odpowiednio 100,0% (95% CI: 93,2; 100,0) dla HPV 18, po obserwacji do 4 lat (średnio 3,6 lat). W odniesieniu do 12 miesięcznej definicji zakażenia przewlekłego, skuteczność przeciw HPV 16, wynosiła 100,0% (95% CI: 93,9; 100,0) oraz odpowiednio 100,0% (95% CI: 79,9; 100,0) dla HPV 18.

Skuteczność u kobiet, u których w 1. dniu stwierdzono zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Brak dowodów ochrony przed chorobami wywoływanymi przez typy HPV zawarte w szczepionce, na które kobiety miały dodatni wynik badania PCR w 1. dniu. Kobiety, które przed szczepieniem były już zakażone jednym bądź kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, były chronione przed rozwojem objawów klinicznych wywoływanych przez pozostałe, objęte szczepionką typy HPV.

Skuteczność u kobiet, u których stwierdzono lub nie zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Modyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki. Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób. Wyniki podsumowano w Tabeli 3.

*Tabela 3: Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do zmian szyjki macicy dużego stopnia w modyfikowanej populacji ITT obejmującej kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV*

	Silgard	Placebo	% Skuteczność ** po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność ** na końcu badania (95% CI)
	Liczba przypadków	Liczba przypadków		Liczba przypadków	Liczba przypadków	
	Liczba osób*	Liczba osób*		Liczba osób*	Liczba osób*	
<b>CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16 lub HPV 18</b>	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
<b>CIN 3 związana z HPV 16/18</b>	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)
<b>AIS związany z HPV 16/18</b>	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

\* Liczba osób z co najmniej jedną wizytą kontrolną po 30 dniach od dnia 1.

\*\* Procentową skuteczność wyliczono na podstawie protokołów łączonych. Ocenę skuteczności ochrony przeciw CIN 2/3 lub AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 oparto na danych uzyskanych w protokołach 005 (tylko punkty końcowe dotyczące typu 16), 007, 013 i 015. Pacjentki były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,6 lat).

Uwaga: Estymatory punktowe i przedziały ufności skorygowano pod względem osobo-lat obserwacji.

Na końcu badania w protokołach łączonych skuteczność ochrony przeciw VIN 2/3 związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 73,3% (95% CI: 40,3;89,4), przeciw VaIN 2/3 związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 85,7% (95% CI: 37,6; 98,4), natomiast przeciw brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wyniosła 80,3% (95% CI: 73,9; 85,3).

Łącznie 12% połączonej populacji badanej miało zmieniony wynik testu Pap, sugerujący CIN w 1. dniu. U kobiet ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, u których w 1. dniu nie wykryto obecności odpowiednich typów HPV objętych szczepionką, skuteczność szczepionki pozostała

wysoka. Nie zaobserwowano skuteczności szczepionki u kobiet ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, które były już zakażone odpowiednimi typami HPV objętymi szczepionką w 1. dniu.

#### Ochrona przed rozwojem chorób szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV ogółem u kobiet w wieku od 16 do 26 lat

Wpływ szczepionki Silgard na ogólne ryzyko rozwoju chorób szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV (tj. chorób wywoływanych przez HPV dowolnego typu) oceniano począwszy od 30. dnia po podaniu pierwszej dawki u 17 599 osób włączonych do dwóch badań skuteczności fazy III (protokoły 013 i 015). Wśród kobiet, które wcześniej nie zetknęły się z 14 często występującymi typami HPV i u których stwierdzono ujemny wynik testu PAP w dniu 1. podanie szczepionki Silgard wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania CIN 2/3 lub AIS wywoływanych przez typy HPV obecne i nieobecne w szczepionce o 42,7% (95% CI: 23,7; 57,3) oraz brodawek narządów płciowych o 82,8% (95% CI: 74,3; 88,8) na końcu badania.

W zmodyfikowanej populacji ITT korzyści wynikające z podania szczepionki związane z ogólną częstością występowania CIN 2/3 lub AIS (wywoływanych przez dowolne typy wirusa) oraz brodawek narządów płciowych były znacznie mniejsze, przy czym zmniejszenie częstości występowania wyniosło odpowiednio 18,4% (95% CI: 7,0; 28,4) i 62,5% (95% CI: 54,0; 69,5), ponieważ szczepionka Silgard nie wpływa na przebieg zakażeń lub chorób, które występują przed zaszczepieniem.

#### Wpływ na inwazyjne procedury leczenia zmian szyjki macicy

Wpływ szczepionki Silgard na częstość wykonywania inwazyjnych procedur leczenia zmian szyjki macicy niezależnie od wywołującego je typu HPV oceniano u 18 150 osób włączonych do protokołu 007, protokołów 013 i 015. W populacji kobiet, które nigdy wcześniej nie zetknęły się z HPV (wcześniej nie zetknęły się z 14 często występującymi typami HPV oraz miały ujemny wynik testu Pap w 1. dniu), szczepionka Silgard zmniejszyła odsetek kobiet, u których wykonano inwazyjną procedurę leczenia zmian szyjki macicy (elektrokonizacja elektrodą pętlową lub konizacja chirurgiczna), o 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) na końcu badania. W populacji ITT odpowiednie zmniejszenie wyniosło 23,9% (95% CI: 15,2; 31,7).

#### Skuteczność ochronna krzyżowa

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN (jakiegokolwiek stopnia) oraz CIN 2/3 lub AIS wywołanym przez 10 typów HPV niezawartych w szczepionce (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strukturalnie związanych z HPV 16 lub HPV 18, oceniano w oparciu o łączne dane dotyczące skuteczności w fazie III (N = 17 599) po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 3,7 lat (na końcu badania). Oceniano skuteczność przeciw punktom końcowym choroby wywołanym przez uprzednio ustalone połączenia typów HPV niezawartych w szczepionce. Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywoływanej przez poszczególne typy HPV.

Podstawowe analizy przeprowadzono w populacji swoistej dla danego typu wirusa, która wymagała, aby u kobiet wynik badań był ujemny w odniesieniu do analizowanego typu wirusa, ale mógł być dodatni w odniesieniu do innych typów HPV (96% całej populacji badanej). Podstawowe analizy punktów czasowych po 3 latach nie wykazały znaczenia statystycznego dla wszystkich uprzednio ustalonych punktów końcowych. Ostateczne wyniki końcowe badania dla połączonych częstości występowania CIN 2/3 lub AIS w tej populacji, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 3,7 lat, przedstawiono w Tabeli 4. Dla złożonych punktów końcowych, statystycznie znaczącą skuteczność przeciw chorobie wykazano w odniesieniu do typów HPV filogenetycznie związanych z HPV 16 (głównie HPV 31), podczas gdy nie obserwowano statystycznie znaczącej skuteczności dla typów HPV filogenetycznie związanych z HPV 18 (w tym HPV 45). W odniesieniu do 10 poszczególnych typów HPV, wynik znaczący statystycznie uzyskano jedynie dla HPV 31.

Tabela 4: Wyniki dla CIN 2/3 lub AIS u osób nienarażonych wcześniej na swoistego typu HPV†  
(wyniki końcowe badania)

Nienarażeni wcześniej na ≥ 1 typ HPV				
Złożony punkt końcowy	Silgard	Placebo	% Skuteczności	95% CI
	przypadki	przypadki		
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) §	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 niezawartych w szczepionce typów HPV	162	211	23,0%	5,1; 37,7
typy związane z HPV 16 (gatunek A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1†
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1†
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9†
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2†
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0†
typy związane z HPV 18 (gatunek A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5†
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7†
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8†
gatunek A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5†
gatunek A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5†
† Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywołanej przez poszczególne typy HPV.				
‡ Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31.				
§ Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31, 33, 52 i 58.				
Obejmuje zidentyfikowane analitycznie typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59, niezawarte w szczepionce.				

#### Skuteczność u kobiet w wieku 24 do 45 lat

Skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 24 do 45 lat oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo (Protokół 019, FUTURE III) przeprowadzonym z udziałem 3817 kobiet, które włączono do badania i zaszczepiono, nie wykonując wcześniej badań przesiewowych na obecność zakażenia HPV.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności należała łączna częstość występowania przetrwałego zakażenia (wg definicji 6 miesięcy), brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 oraz z zakażeniem HPV 16 lub HPV 18. Mediana czasu obserwacji wyniosła w tym badaniu 4,0 lata.

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 019 z udziałem kobiet w wieku 24-45 lat, w populacji PPE kobiet, które otrzymały Silgard w badaniu podstawowym, w okresie do około 6 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 i brodawki narządów płciowych).

#### Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce

Podstawowe analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania skuteczności (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania,

u 67% osób nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 wyniosła 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 16 lub 18 wyniosła 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

#### Skuteczność u kobiet, u których stwierdzono lub nie zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Populacja pełnego zestawu danych do analizy (znana również jako populacja ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. dnia. Populacja ta, w momencie włączenia do badania, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób.

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 wyniosła 47,2% (95% CI: 33,5; 58,2).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 16 lub 18 wyniosła 41,6% (95% CI: 24,3; 55,2).

#### Skuteczność u kobiet (w wieku 16 do 45 lat) z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (seropozytywnych), niewykrywalnym w momencie rozpoczęcia serii szczepień (PCR-negatywne)

W analizach post hoc danych dotyczących osób (zaszczepionych co najmniej jedną dawką) z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (seropozytywnych), niewykrywalnym (PCR-negatywne) w momencie rozpoczęcia serii szczepień skuteczność działania szczepionki Silgard w zakresie zapobiegania zmianom patologicznym rozwijającym się w wyniku nawrotu zakażenia tym samym typem HPV wyniosła 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 w porównaniu z 12 przypadkami [n = 2572; dane z łącznych badań prowadzonych z udziałem młodych kobiet]) w odniesieniu do związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 i 18 zmian typu CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 oraz brodawek narządów płciowych u kobiet w wieku 16 do 26 lat. Skuteczność zapobiegania rozwojowi przetrwałego zakażenia HPV 16 i 18 u kobiet w wieku 16 do 45 lat wyniosła 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 w porównaniu z 20 przypadkami [n= 832; łączne dane z badań prowadzonych z udziałem młodych kobiet i dorosłych kobiet]).

#### Skuteczność u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat

Oceniono skuteczność szczepionki przeciwko brodawkom narządów płciowych, neoplazji śródnałonkowej prącia/krocza/okolic odbytu (PIN) stopnia 1/2/3 oraz przewlekłemu zakażeniu HPV 6, 11, 16 lub 18.

Skuteczność szczepionki Silgard u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat była oceniana w 1 badaniu klinicznym fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo (Protokół 020) obejmującym w sumie 4055 mężczyzn, których włączono do badania i zaszczepiono bez

wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,9 roku.

W podgrupie 598 mężczyzn (Silgard = 299; placebo = 299) objętych Protokołem 020, którzy zadeklarowali odbywanie homoseksualnych stosunków płciowych (tzw. populacja MSM), oceniono skuteczność szczepionki przeciwko neoplazji śródnapłonkowej odbytu (AIN stopnia 1/2/3) i rakowi odbytu oraz przewlekłemu zakażeniu odbytu.

Ryzyko wystąpienia zakażenia HPV odbytu u mężczyzn z populacji MSM jest wyższe niż w populacji ogólnej. Można oczekiwać, że bezwzględne korzyści ze szczepienia w zakresie prewencji raka odbytu w populacji ogólnej będą bardzo małe.

Zakażenie wirusem HIV było kryterium wykluczenia z badania (patrz punkt 4.4).

#### Skuteczność u mężczyzn, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce

Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów wirusa HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16, 18) przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (tzw. per-protocol) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1 roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 83% mężczyzn (87% heteroseksualnych i 61% MSM) nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka odbytu wykorzystano śródnapłonkową neoplazję odbytu (AIN) stopnia 2/3 (umiarkowana lub duża).

Wyniki skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych analizowanych po zakończeniu badania (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,4 roku) w populacji per-protocol zostały podane w Tabeli 5. Nie wykazano skuteczności przeciwko PIN stopnia 1/2/3.

*Tabela 5: Analiza skuteczności szczepionki Silgard przeciwko rozwojowi zmian w obrębie narządów płciowych w populacji PPE\* u mężczyzn w wieku 16-26 lat*

Punkt końcowy	Silgard		Placebo		Skuteczność, % (95% CI)
	N	Liczba przypadków	N	Liczba przypadków	
Zmiany w obrębie narządów płciowych związane z HPV 6/11/16/18					
Zmiany w obrębie narządów płciowych	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Brodawki narządów płciowych	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

\*Populacja PPE: wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1 roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.).

Analiza w kierunku zmian odbytu w populacji MSM (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,15 roku) wykazała, że skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN stopnia 2/3 związanemu z HPV 6, 11, 16 i 18 wyniosła 74,9% (95% CI 8,8; 95,4; 3/194 vs 13/208). Skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN 2/3 związanemu z HPV 16 lub 18 wyniosła 86,6% (95% CI 0,0; 99,7; 1/194 vs 8/208).

Czas trwania ochrony przeciw nowotworowi odbytnicy nie jest obecnie znany. W przedłużonym badaniu długoterminowym według Protokołu 020 z udziałem mężczyzn w wieku 16-26 lat, w populacji PPE u mężczyzn, którzy otrzymali Silgard w badaniu podstawowym, w okresie do około 6 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (brodawki

narządów płciowych związane z zakażeniem HPV 6/11, zmiany w obrębie narządów płciowych związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 oraz AIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 w populacji MSM).

#### Skuteczność u mężczyzn, u których stwierdzono brak zakażenia bądź zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Populacja pełnego zestawu danych do analizy obejmowała mężczyzn niezależnie od ich początkowego statusu HPV w dniu 1., którzy przyjęli przynajmniej jedno szczepienie i u których brano pod uwagę przypadki, począwszy od 1. dnia. Ta populacja jest zbliżona do ogólnej populacji mężczyzn pod względem rozpowszechnienia infekcji HPV lub choroby w chwili włączenia do badania.

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw brodawkom w obrębie narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16 i, 18 wyniosła 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN 2/3 związanemu z HPV 6, 11, 16 i 18 oraz AIN 2/3 związanemu z typem wirusa HPV 16 lub 18 w podgrupie MSM wyniosła odpowiednio 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 vs 39/276) i 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 vs 19/276).

#### Ochrona przed chorobą związaną z zakażeniem HPV u mężczyzn w wieku 16-26 lat

Wpływ szczepionki Silgard na ogólne ryzyko wystąpienia zmian w obrębie narządów płciowych oceniano, począwszy od pierwszej dawki u 2545 osób włączonych do badania skuteczności fazy III (Protokół 020). Wśród mężczyzn, którzy wcześniej nie zetknęli się z 14 często występującymi typami HPV, podanie szczepionki Silgard wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zmian w obrębie narządów płciowych wywoływanych przez typy HPV obecne lub nieobecne w szczepionce o 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). W populacji pełnego zestawu danych do analizy (FAS) korzyści wynikające z podania szczepionki związane z ogólną częstością występowania zmian w obrębie narządów płciowych były mniejsze, przy czym zmniejszenie częstości występowania wyniosło 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), ponieważ szczepionka Silgard nie wpływa na przebieg zakażeń lub chorób, które występują przed zaszczepieniem.

#### Wpływ na biopsję i inwazyjne procedury leczenia

Wpływ szczepionki Silgard na częstość wykonywania biopsji i inwazyjnych procedur leczenia zmian w obrębie narządów płciowych niezależnie od wywołującego je typu HPV oceniano u 2545 osób włączonych do Protokołu 020. W populacji, która nigdy wcześniej nie zetknęła się z HPV (z 14 często występującymi typami HPV), szczepionka Silgard zmniejszyła odsetek mężczyzn, u których wykonano biopsję o 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) i inwazyjną procedurę leczenia o 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1) na końcu badania. W populacji pełnego zestawu danych do analizy odpowiednie zmniejszenie wyniosło 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) i 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

#### *Immunogenność*

##### Metody oceny odpowiedzi immunologicznej

Nie określono minimalnego poziomu przeciwciał związanego z ochroną dla szczepionek przeciw HPV.

Immunogenność szczepionki Silgard oceniano u 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9409) dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat oraz u 5417 (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) chłopców i mężczyzn w wieku 9 do 26 lat oraz u 3819 kobiet w wieku 24 do 45 lat (Silgard n = 1911; placebo n = 1908).

Dla określenia immunogenności poszczególnych typów objętych szczepionką wykorzystano testy immunologiczne specyficzne dla typu, kompetencyjne próby immunologiczne w technologii Luminex



(cLIA) ze standardami specyficznymi dla typów. Próba ta mierzy poziom przeciwciał w stosunku do pojedynczego epitopu neutralizującego dla każdego poszczególnego typu HPV.

#### Odpowiedź immunologiczna na Silgard 1 miesiąc po podaniu 3. dawki

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet w wieku 16 do 26 lat, odpowiednio 99,8%, 99,8%, 99,8% i 99,5% osób, które otrzymały Silgard, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w wieku 24 do 45 lat, odpowiednio 98,4%, 98,1%, 98,8% i 97,4% osób, które otrzymały Silgard, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. W badaniu klinicznym z udziałem mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat, odpowiednio 98,9%, 99,2%, 98,8% i 97,4% osób, które otrzymały Silgard, było seropozytywnych względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 w okresie do 1. miesiąca po podaniu 3. dawki. Silgard indukował wysokie średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV w okresie 1 miesiąca po podaniu 3. dawki we wszystkich badanych grupach wiekowych.

Zgodnie z oczekiwaniem u kobiet w wieku 24 do 45 lat (Protokół 019) obserwowane miano przeciwciał było niższe niż u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

Poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób, które otrzymały placebo i które w przeszłości przechodziły zakażenie HPV (seropozytywne, ujemny wynik badania PCR) były znacznie niższe niż te indukowane przez szczepionkę. Ponadto, poziomy przeciwciał przeciw HPV (GMT) u osób szczepionych, pozostawały na lub powyżej serostatusu odcięcia podczas długiego okresu obserwacji w badaniach fazy III (patrz poniżej *Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard*).

#### Porównanie skuteczności szczepionki Silgard u kobiet i dziewcząt

Badanie kliniczne (Protokół 016) porównywało immunogenność szczepionki Silgard u dziewcząt w wieku 10 do 15 lat z tą u kobiet w wieku 16 do 23 lat. W grupie szczepionych 99,1 do 100% stało się seropozytywnymi względem wszystkich serotypów objętych szczepionką w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 6 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

*Tabela 6: Immunogenność u dziewcząt w wieku od 9 do 15 lat oraz u kobiet w wieku od 16 do 26 lat (populacja per-protocol), w oparciu o miana mierzone metodą cLIA*

	<b>Dziewczęta w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018)</b>		<b>Kobiety w wieku 16 do 26 lat (Protokoły 013 i 015)</b>	
	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU= jednostki milli-Merck)

W miesiącu 7. odpowiedzi przeciw HPV u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u kobiet w wieku 16 do 26 lat, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III. Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w miesiącu 7 były znacznie wyższe u osób młodszych w wieku poniżej 12 lat, niż u tych powyżej tego wieku.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Silgard u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat.

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 018 z udziałem dziewcząt w wieku 9-15 lat, w populacji dziewcząt, które otrzymały Silgard w badaniu podstawowym, którego mediana czasu obserwacji wynosiła około 6,9 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 i brodawki narządów płciowych).

#### Porównanie skuteczności szczepionki Silgard u mężczyzn i chłopców

Przeprowadzono trzy badania kliniczne (Protokoły 016, 018 i 020) celem porównania podobieństwa immunogenności szczepionki Silgard u chłopców w wieku 9 do 15 lat do mężczyzn w wieku 16 do 26 lat. W grupie zaszczepionej, 97,4 do 99,9% osób było seropozytywnych względem wszystkich serotypów obecnych w szczepionce w okresie do 1. miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 7 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki u chłopców w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat.

*Tabela 7: Immunogenność u chłopców w wieku 9 do 15 lat oraz u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat (populacja per-protocol) w oparciu o miana mierzone metodą cLIA*

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

GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU = jednostki milli-Merck)

W 7. miesiącu odpowiedzi przeciw HPV u chłopców w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u mężczyzn w wieku 16 do 26, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III.

Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w 7. miesiącu były znacznie wyższe u osób młodszych.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Silgard u chłopców w wieku 9 do 15 lat.

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 018 z udziałem chłopców w wieku 9-15 lat, w populacji chłopców, którzy otrzymali Silgard w badaniu podstawowym, którego mediana czasu obserwacji wynosiła około 6,5 roku nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (zmiany zewnętrznych narządów płciowych związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18).

#### Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard

W podgrupie osób włączonych do badań fazy III prowadzono długoterminową obserwację w kierunku bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności. Do oceny czasu utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej wykorzystano metody cLIA i IgG LIA (ang. Total IgG Luminex Immunoassay).

We wszystkich populacjach (kobiety w wieku 9-45 lat, mężczyźni w wieku 9-26 lat) szczyt wartości GMT przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18 w teście cLIA obserwowano w 7. miesiącu. Wartości GMT zmalały w okresie 24.-48. miesiąca, a następnie ustabilizowały się. Nie ustalono dokładnego okresu odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek. Jest on przedmiotem badań będących obecnie w toku.

Dziewczęta i chłopcy, którzy otrzymali Silgard w wieku 9-15 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 018 będą objęci obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 10,5 roku. W zależności od typu HPV, w teście cLIA i IgG LIA 8 lat po szczepieniu seropozytywnych było odpowiednio 64-97% oraz 89-100% pacjentów (patrz Tabela 8).

*Tabela 8: Długoterminowe dane immunogenności (populacja per protocol) oparte na odsetku pacjentów seropozytywnych w teście cLIA i IgG LIA (Protokół 018) po 8 latach, w grupie dziewcząt i chłopców w wieku 9-15 lat*

	cLIA		IgG LIA	
	n	% osób seropozytywnych	n	% osób seropozytywnych
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Kobiety, które otrzymały Silgard w wieku 16-23 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 015 będą objęte obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 14 lat. Dziewięć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 94%, 96%, 99% i 60% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 98%, 96%, 100% i 91% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

Kobiety, które otrzymały Silgard w wieku 24-45 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 019 będą objęte obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres przynajmniej 10 lat. Sześć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 89%, 92%, 97% i 45% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 88%, 84%, 100% i 82% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

Mężczyźni, którzy otrzymali Silgard w wieku 16-26 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 020, będą objęci obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 10 lat. Sześć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 84%, 87%, 97% i 48% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 89%, 86%, 100% i 82% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

W tych badaniach, osoby, które były seronegatywne przeciw HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 w teście cLIA były nadal chronione przed rozwojem objawów klinicznych po 9 latach obserwacji dla kobiet w wieku 16-23 lat, 6 latach dla kobiet w wieku 24-45 lat oraz 6 latach dla mężczyzn w wieku 16-26 lat.

#### Dowody odpowiedzi anamnesticznej (pamięć immunologiczna)

Dowody odpowiedzi anamnesticznej obserwowano u kobiet zaszczepionych, które były seropozytywne względem odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed szczepieniem. Ponadto w podgrupie kobiet zaszczepionych, które otrzymały dawkę prowokacyjną szczepionki Silgard 5 lat po rozpoczęciu szczepień, zaobserwowano gwałtowną i silną odpowiedź anamnesticzną, która przewyższała wartości GMT przeciw HPV uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki.

#### Osoby zakażone wirusem HIV

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Silgard potwierdzono w badaniu naukowym z udziałem 126 osób w wieku od 7 do 12 lat zakażonych wirusem HIV (z których 96 otrzymało szczepionkę Silgard). Serokonwersja względem wszystkich czterech antygenów wystąpiła u ponad 96% osób. Wartości GMT były nieco niższe niż odnotowane w innych badaniach u osób w tym

samym wieku niezakażonych wirusem HIV. Kliniczne znaczenie słabszej odpowiedzi jest nieznane. Profil bezpieczeństwa był podobny jak u pacjentów niezakażonych wirusem HIV w innych badaniach. Szczepienie nie miało wpływu na odsetek komórek CD4, ani poziom RNA HIV w osoczu.

### Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Silgard w 2 dawkowym schemacie u osób w wieku 9-13 lat

Badanie kliniczne wykazało, że u dziewcząt, które otrzymały 2 dawki szczepionki przeciwko wirusowi HPV w odstępie 6 miesięcy, poziomy przeciwciał przeciw 4 typom HPV, po miesiącu od ostatniej dawki były porównywalne lub wyższe (non-inferior) niż u młodych kobiet, które otrzymały 3 dawki szczepionki w ciągu 6 miesięcy.

W 7. miesiącu, w populacji opisanej w protokole, odpowiedź immunologiczna u dziewcząt w wieku 9-13 lat (n = 241), które otrzymały 2 dawki szczepionki Silgard (0, 6 miesiącu) była porównywalna lub wyższa (non-inferior) a liczbowo wyższa w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną u kobiet w wieku 16-26 lat (n = 246), które otrzymały 3 dawki szczepionki Silgard (0, 2, 6 miesiącu).

W 36 miesięcznej obserwacji, wartości GMT u dziewcząt (2 dawki, n = 86) pozostały porównywalne lub wyższe (non-inferior) do wartości GMT u kobiet (3 dawki, n = 86) dla wszystkich 4 typów HPV.

W tym samym badaniu, u dziewcząt w wieku 9-13 lat, odpowiedź immunologiczna po schemacie 2 dawkowym była liczbowo niższa, niż po schemacie 3 dawkowym (n = 248 w 7. miesiącu, n = 82 w 36. miesiącu). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Okres ochrony po podaniu szczepionki Silgard w schemacie 2 dawkowym nie został ustalony.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i dawek powtarzanych a także miejscowej tolerancji wykazały brak szczególnego ryzyka u ludzi.

Podanie domięśniowo szczepionki Silgard w dawce jednorazowej lub w dawkach wielokrotnych indukowało odpowiedzi w postaci wytworzenia specyficznych przeciwciał przeciw HPV typu 6, 11, 16 i 18 u ciężarnych samic szczurów. Przeciwciała przeciw wszystkim czterem typom HPV były przenoszone na potomstwo w czasie ciąży i prawdopodobnie w okresie laktacji. Nie stwierdzono żadnych efektów, związanych z leczeniem, dotyczących oznak rozwoju, zachowania, rozrodczości lub płodności potomstwa.

Podawanie szczepionki Silgard samcom szczura w pełnej dawce stosowanej u człowieka (całkowita zawartość białka: 120 mikrogramów) nie miało wpływu na rozrodczość (tj. płodność oraz liczbę i ruchliwość plemników). Stwierdzono również brak istotnych lub histomorfologicznych zmian związanych z podawaniem szczepionki w obrębie jąder i brak wpływu na masę jąder.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
L-histydyna  
Polisorbat 80  
Sodu boran  
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,5 ml zawiesiny we fiolce (ze szkła) z korkiem (powlekany warstwą FluroTec lub powlekany warstwą teflonową chlorobutyłowy elastomer) i plastikowym wieczkiem typu flip-off (owinięty taśmą aluminiową) w opakowaniu po 1, 10 lub 20.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania szczepionki do stosowania**

Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci; nie jest konieczne rozcieńczanie lub odtwarzanie. Należy zastosować pełną zalecaną dawkę szczepionki.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Dokładne wstrząśnięcie bezpośrednio przed podaniem jest konieczne w celu utrzymania szczepionki w postaci zawiesiny.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Szczepionkę należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru.

### *Stosowanie fiołki jednodawkowej*

Pobrać dawkę 0,5 ml szczepionki z fiołki jednodawkowej używając sterylnej igły i strzykawki niezawierającej konserwantów, środków antyseptycznych i detergentów. Po zużyciu jednodawkowej fiołki należy niezwłocznie podać pobraną zawartość i wyrzucić fiolkę.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) technologią rekombinacji DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 miligramów Al).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Przed wstrząśnięciem Silgard może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Silgard jest szczepionką stosowaną w wieku od 9 lat w zapobieganiu wystąpienia:

- zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytnicy, raka szyjki macicy oraz raka odbytnicy, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV);
- brodawek narządów płciowych (kłykcin kończystych) związanych przyczynowo z zakażeniem określonymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego.

W celu uzyskania istotnych informacji dotyczących danych, na których oparto to wskazanie patrz punkty 4.4 i 5.1.

Zastosowanie szczepionki Silgard powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Osoby w wieku od 9 do 13 lat włącznie*

Silgard może zostać podany zgodnie z 2 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 6 miesiącu) (patrz punkt 5.1).

Jeżeli druga dawka jest podana wcześniej niż po 6 miesiącach od podania pierwszej dawki, należy zawsze podać trzecią dawkę.

Silgard może być podany również w innym schemacie – 3 dawkowym (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu). Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

#### *Osoby w wieku 14 lat i starsze*

Silgard należy podawać zgodnie z 3 dawkowym schematem (0,5 ml w 0, 2, 6 miesiącu).

Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku.

Należy stosować szczepionkę Silgard zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

#### *Dzieci*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki Silgard u dzieci w wieku poniżej 9 lat. Nie ma dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Silgard, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Silgard (patrz punkt 4.4).

Nie ustalono, czy istnieje potrzeba podania dawki uzupełniającej.

#### Sposób podawania

Szczepionkę należy podawać w formie zastrzyku domięśniowego. Preferowanym miejscem podania jest okolica mięśnia naramiennego górnej części ramienia lub górna, przednio-boczna część uda.

Szczepionki Silgard nie wolno wstrzykiwać do naczyń krwionośnych. Nie przeprowadzono badań dotyczących podania podskórnego ani śródskórnego. Te drogi podania nie są zalecane (patrz punkt 6.6).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Osoby, u których po podaniu dawki szczepionki Silgard wystąpiły objawy wskazujące na nadwrażliwość, nie powinny otrzymać kolejnych dawek szczepionki Silgard.

Należy przełożyć termin podania szczepionki Silgard u osób z ostrym przypadkiem choroby z wysoką gorączką. Jednakże obecność niewielkiego zakażenia, takiego jak łagodne zakażenie górnych dróg oddechowych lub niewielka gorączka, nie jest przeciwwskazaniem do uodpornienia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Podjęciem decyzję o zaszczepieniu określonej osoby, należy wziąć pod uwagę ryzyko jej wcześniejszego kontaktu z HPV oraz potencjalne korzyści z jej zaszczepienia.

Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w postaci wstrzyknięć, należy zawsze zapewnić dostęp do właściwego leczenia na wypadek wystąpienia rzadkiej reakcji anafilaktycznej spowodowanej podaniem szczepionki.



Omdlenie (zemdlenie), związane czasem z upadkiem, może nastąpić po każdym szczepieniu lub nawet przed podaniem szczepionki, zwłaszcza w przypadku młodzieży, jako psychogenna reakcja na wkłucie igły. Omdleniu może towarzyszyć kilka objawów neurologicznych takich jak przemijające zaburzenia widzenia, parestezje i toniczno-kloniczne ruchy kończyn w czasie odzyskiwania przytomności. Dlatego osoby zaszczepione powinny pozostać pod obserwacją przez około 15 minut po podaniu szczepionki. Ważne jest, aby istniały procedury zapobiegania urazom w wyniku omdlenia.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, zaszczepienie szczepionką Silgard może nie być skuteczną ochroną u wszystkich zaszczepionych.

Silgard będzie chronił wyłącznie przed chorobami, które wywoływane są przez HPV typu 6, 11, 16 i 18 oraz w ograniczonym zakresie przed chorobami wywołwanymi przez pewne, pokrewne typy HPV (patrz punkt 5.1). Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Silgard przeznaczony jest wyłącznie do stosowania profilaktycznego i nie wpływa na aktywne zakażenia HPV ani na stwierdzone objawy kliniczne. Nie wykazano leczniczego działania szczepionki Silgard. Dlatego też szczepionka nie jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy, zmian dysplastycznych dużego stopnia szyjki macicy, sromu i pochwy czy brodawek narządów płciowych. Nie jest również przeznaczona do zapobiegania rozwojowi innych wykrytych zmian, związanych z wirusem HPV.

Silgard nie zapobiega wystąpieniu zmian wywołanych przez typy HPV zawarte w szczepionce u osób, które w momencie zaszczepienia były zakażone wirusem HPV tego typu (patrz punkt 5.1).

W przypadku stosowania szczepionki Silgard u dorosłych kobiet należy uwzględnić zmienność częstości występowania zakażeń danym typem HPV w różnych regionach geograficznych.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Ponieważ żadna szczepionka nie jest w 100% skuteczna, a Silgard nie zapewni ochrony przeciw każdemu typowi HPV ani przeciw istniejącym zakażeniom HPV, rutynowe badania przesiewowe szyjki macicy pozostają niezwykle ważne i powinny być prowadzone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki oceniono u osób w wieku od 7 do 12 lat z potwierdzonym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (patrz punkt 5.1). U osób z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, albo w wyniku stosowania silnego leczenia immunosupresyjnego, wady genetycznej, bądź z innych przyczyn, może nie być odpowiedzi na szczepienie.

Szczepionkę należy stosować ostrożnie u osób z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym może u tych osób wystąpić krwawienie.

Obecnie prowadzone są długoterminowe badania kontrolne mające na celu określenie czasu trwania ochrony poszczepiennej (patrz punkt 5.1).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, immunogenności lub skuteczności przemawiających za możliwością zastąpienia szczepionki Silgard innymi szczepionkami przeciw HPV.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

We wszystkich badaniach klinicznych, osoby, które otrzymały immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne w ciągu 6 miesięcy poprzedzających pierwszą dawkę szczepionki, zostały wykluczone.

### Stosowanie z innymi szczepionkami

Podawanie szczepionki Silgard w tym samym czasie (ale w inne miejsca wstrzyknięcia, w przypadku szczepionek w zastrzykach) co szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B (rekombinowanej) nie zakłócało odpowiedzi immunologicznej na typy wirusa HPV. Wskaźniki seroprotekcji (odsetek osób osiągających ochronny poziom przeciwciał przeciw HB >10 mIU/ml) nie uległy zmianie (96,5% dla szczepienia współistniejącego i 97,5% dla szczepionki tylko przeciw zapaleniu wątroby typu B). Wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał przeciw HB były niższe w przypadku równoczesnego podania, lecz kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Silgard może być podawany jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy (d), tężcowi (T) oraz krztuścowi [komponent bezkomórkowy] (ap) i (lub) poliomyelitis [inaktywowanej] (IPV) (szczepionki dTap, dT-IPV, dTap-IPV), bez istotnego wpływu na odpowiedź immunologiczną na jakikolwiek ze składników którejkolwiek szczepionki. Jednakże w grupie otrzymującej szczepionki jednocześnie, zaobserwowano tendencję do niskich wartości średnich geometrycznych miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV. Nie ustalono znaczenia klinicznego tej obserwacji. Jest ona oparta na wynikach badania klinicznego, w którym skojarzona szczepionka dTap-IPV podawana była jednocześnie z pierwszą dawką szczepionki Silgard (patrz punkt 4.8).

Nie prowadzono badań, dotyczących jednoczesnego podawania szczepionki Silgard ze szczepionkami innymi niż wymienione powyżej.

### Stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W badaniach klinicznych 57,5% kobiet w wieku 16 do 26 lat oraz 31,2% kobiet w wieku 24 do 45 lat, które otrzymywały Silgard, stosowało hormonalne środki antykoncepcyjne podczas okresu szczepień. Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na Silgard.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie prowadzono specyficznych badań szczepionki z udziałem kobiet ciężarnych. Podczas klinicznego programu rozwojowego 3819 kobiet (szczepionka = 1894 vs. placebo = 1925) zgłosiło zajście w ciążę co najmniej jeden raz. Nie było znaczących różnic w rodzajach wad lub odsetku ciąż, w których wystąpiły działania niepożądane, u osób otrzymujących Silgard i placebo. Dane uzyskane u kobiet w ciąży (ponad 1000 przypadków) nie wskazują na ryzyko deformacji lub toksycznego wpływu na płód/novorodka.

Dane dotyczące szczepionki Silgard podawanej w okresie ciąży nie wykazały jakiegokolwiek działania związanego z bezpieczeństwem stosowania. Jednak dane te są niewystarczające, aby polecić stosowanie szczepionki Silgard w okresie ciąży. Należy przełożyć termin szczepienia do czasu zakończenia ciąży.

### Karmienie piersią

U matek karmiących piersią, którym podano Silgard lub placebo podczas okresu szczepień w ramach badań klinicznych częstość występowania działań niepożądanych u matki i niemowlęcia karmionego piersią była porównywalna w grupach zaszczepionych i placebo. Ponadto, immunogenność była porównywalna u matek karmiących piersią i u kobiet, które podczas podania szczepionki nie karmiły piersią.

Silgard może być więc stosowany podczas karmienia piersią.

## Płodność

Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U samców szczurów nie zaobserwowano wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### ***A. Streszczenie profilu bezpieczeństwa***

W 7 badaniach klinicznych (6 kontrolowanych placebo) osobom badanym podawano Silgard lub placebo w dniu włączenia do badania oraz około 2 i 6 miesięcy później. Niewielka liczba osób (0,2%) wycofała się z badania z powodu działań niepożądanych. Bezpieczeństwo oceniano albo wśród całej populacji, poddanej badaniom (6 badań), lub też u określonej wcześniej (jedno badanie) części populacji przy użyciu karty szczepień (ang. vaccination report card, VRC) w okresie obserwacji wynoszącym 14 dni po każdym wstrzyknięciu szczepionki Silgard lub placebo. Używając karty szczepień, monitorowano 10 088 osób (6995 osób płci żeńskiej w wieku 9 do 45 lat i 3093 osób płci męskiej w wieku 9 do 26 lat w chwili włączenia do badania), które otrzymały szczepionkę Silgard i 7995 osób (5692 kobiet i 2303 mężczyzn), które otrzymały placebo.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (77,1% zaszczepionych w okresie 5 dni po podaniu dawki szczepionki) i ból głowy (16,6% zaszczepionych). Były one na ogół łagodne lub umiarkowane.

#### ***B. Tabelaryczne streszczenie działań niepożądanych***

##### **Badania kliniczne**

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane obserwowane wśród osób zaszczepionych szczepionką Silgard, występujące z częstością co najmniej 1,0%, a także z większą częstością niż obserwowana wśród otrzymujących placebo. Sklasyfikowane są one według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją:

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )]

##### **Doświadczenie po wprowadzeniu szczepionki do obrotu**

Tabela 1 przedstawia również inne działania niepożądane zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu szczepionki Silgard do obrotu na całym świecie. Ponieważ były to działania zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny określić częstości ich występowania lub ustalić, dla wszystkich przypadków, związku przyczynowego ze stosowaniem szczepionki. Z tego względu częstość występowania tych zdarzeń została określona jako „nieznana”.

Tabela 1: Działania niepożądane po podaniu szczepionki Silgard obserwowane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Idiopatyczna plamica małopłytkowa*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne*
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Nieznana	Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia*, zawroty głowy <sup>1</sup> *, zespół Guillaina-Barrégo*, omdlenia, którym czasem towarzyszą ruchy toniczno-kloniczne*
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często	Nudności
	Nieznana	Wymioty*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Często	Ból kończyn
	Nieznana	Ból stawów*, ból mięśni*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu wstrzyknięcia: rumień, ból, obrzęk
	Często	Gorączka W miejscu wstrzyknięcia: krwiak, świąd
	Nieznana	Astenia*, dreszcze*, zmęczenie*, złe samopoczucie*

\* Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<sup>1</sup> W badaniach klinicznych zawroty głowy były częstym działaniem niepożądanym u kobiet. U mężczyzn, częstość występowania zawrotów głowy w grupie przyjmującej szczepionkę nie była wyższa niż w grupie placebo.

Dodatkowo w badaniach klinicznych działania niepożądane ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką lub placebo obserwowano z częstościami mniejszymi niż 1%:

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: pokrzywka.

Dziewięć przypadków (0,06%) pokrzywki odnotowano w grupie stosującej Silgard a 20 przypadków (0,15%) obserwowano w grupie placebo zawierającego adiuwant.

W badaniach klinicznych, podczas obserwacji prowadzonych u osób w populacji badanej pod względem bezpieczeństwa odnotowywano pewne nowe uwarunkowania medyczne. Wśród 15 706 osób, które otrzymały Silgard i 13 617 osób, które otrzymały placebo, odnotowano 39 przypadków niespecyficznego zapalenia stawów lub artropatii, 24 w grupie stosujących Silgard i 15 w grupie placebo.

W badaniu klinicznym z udziałem 843 zdrowych, młodych mężczyzn i kobiet w wieku 11-17 lat jednoczesne podanie pierwszej dawki szczepionki Silgard z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej] wykazało większą częstość występowania obrzęku w miejscu wstrzyknięcia oraz bólu głowy, zgłaszanych po jednoczesnym podaniu. Obserwowane różnice wynosiły < 10% i u większości osób działania niepożądane zgłaszano jako łagodne do umiarkowanych pod względem nasilenia.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **4.9 Przedawkowanie**

Istnieją doniesienia o podaniu szczepionki Silgard w dawkach większych niż zalecane.

Zwykle profil działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku przedawkowania był porównywalny do tego po podaniu zalecanych pojedynczych dawek szczepionki Silgard.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionka przeciwwirusowa, kod ATC: J07BM01

#### *Mechanizm działania*

Silgard jest zawierającą adiuwant, niezakaźną, rekombinowaną, czterowalentną szczepionką otrzymaną z wysokooczyszczonych, wirusopodobnych cząsteczek (ang. virus-like particles; VLP) głównego białka L1 kapsydu wirusów HPV typu 6, 11, 16 i 18. Wirusopodobne cząsteczki nie zawierają wirusowego DNA, dlatego nie mają zdolności zakażenia komórek, namnażania się ani wywoływania choroby. HPV zakaża tylko ludzi, lecz badania na zwierzętach dotyczące analogicznych papillomawirusów sugerują, że skuteczność szczepionek opartych na L1 VLP jest związana z rozwojem immunologicznej odpowiedzi humoralnej.

Szacuje się, że HPV 16 i HPV 18 odpowiedzialne są za około 70% przypadków raka szyjki macicy oraz 75-80% przypadków raka odbytnicy; 80% przypadków raka gruczołowego in situ (AIS); 45-70% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3); 25% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1); około 70% przypadków śródnaślukowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnaślukowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3), a także 80% przypadków śródnaślukowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 2/3) związanych z zakażeniem HPV. HPV 6 i 11 odpowiedzialne są za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych oraz 10% przypadków śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN 1). Przyjęto, że CIN 3 i AIS to bezpośrednie zmiany prekursorowe inwazyjnego raka szyjki macicy.

Określenie „zmiany przednowotworowe narządów płciowych” występujące w punkcie 4.1 odpowiada śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy dużego stopnia (CIN 2/3), śródnaślukowej neoplazji sromu dużego stopnia (VIN 2/3) oraz śródnaślukowej neoplazji pochwy dużego stopnia (VaIN 2/3).

Określenie „zmiany przednowotworowe odbytnicy” występujące w punkcie 4.1 odpowiada śródnaślukowej neoplazji odbytnicy dużego stopnia (AIN 2/3).

Wskazania do stosowania opierają się na danych wykazujących skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku od 16 do 45 lat i u mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat oraz na danych wykazujących immunogenność szczepionki Silgard u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 15 lat.

## *Badania kliniczne*

### Skuteczność u kobiet w wieku 16 do 26 lat

Skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 16 do 26 lat oceniana była w 4 badaniach klinicznych fazy II i III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, obejmujących w sumie 20 541 kobiet, które włączono do badań i zaszczepiono bez wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV.

Pierwszorządowe punkty końcowe skuteczności obejmowały związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 zmiany sromu i pochwy (brodawki narządów płciowych, VIN, VaIN) oraz CIN dowolnego stopnia i przypadki raka szyjki macicy (Protokół 013, Future I), związane z HPV 16 lub 18 zmiany typu CIN 2/3 i AIS oraz przypadki raka szyjki macicy (Protokół 015, FUTURE II), przewlekłe zakażenie i choroba związane z HPV 6, 11, 16 lub 18 (Protokół 007) oraz przewlekłe zakażenie związane z HPV 16 (Protokół 005).

Przedstawiono wyniki oceny skuteczności dla połączonej analizy protokołów badań. Ocenę skuteczności ochrony przed rozwojem związanych z zakażeniem HPV 16/18 zmian typu CIN 2/3 lub AIS oparto na danych uzyskanych w protokołach 005 (tylko punkty końcowe dotyczące typu 16), 007, 013 i 015. Ocenę skuteczności dla wszystkich pozostałych punktów końcowych oparto na protokołach 007, 013 i 015. Mediana okresu obserwacji dla tych badań wynosiła odpowiednio 4,0; 3,0; 3,0 oraz 3,0 lata dla Protokołu 005, Protokołu 007, Protokołu 013 oraz Protokołu 015. Mediana okresu obserwacji dla protokołów łączonych (005, 007, 013 i 015) wynosiła 3,6 lat. Wyniki poszczególnych badań potwierdzają wyniki analizy łączonej. Szczepionka Silgard skutecznie chroniła przed rozwojem chorób związanych z zakażeniem HPV, wywoływanych przez każdy z czterech zawartych w szczepionce typów HPV. Osoby włączone na końcu badania do dwóch badań fazy-III (Protokół-013 oraz Protokół-015) były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,7 lat).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka szyjki macicy wykorzystano śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy (CIN) stopnia 2/3 (dysplazja średniego do dużego stopnia) oraz raka gruczołowego in situ (AIS).

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 015 z udziałem kobiet w wieku 16-23 lat, w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) kobiet, które otrzymały Silgard w badaniu podstawowym, w okresie do około 8 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18).

W tym badaniu statystycznie wykazano trwałą ochronę do około 6 lat.

### Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce

Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16 i 18), przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 73% kobiet nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Wyniki oceny skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych analizowanych po 2 latach od włączenia do badania oraz na końcu badania (mediana czasu trwania obserwacji = 3,6 lat) w populacji zgodnej z protokołem badania podano w Tabeli 2.

W analizie uzupełniającej oceniano skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN 3 i AIS związanym z zakażeniem HPV 16/18.

Tabela 2: Analiza skuteczności szczepionki Silgard przeciw rozwojowi zmian szyjki macicy dużego stopnia w populacji PPE

	Silgard	Placebo	% Skuteczność po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność*** na końcu badania (95% CI)
	Liczba przypadków Liczba osób*	Liczba przypadków Liczba osób*		Liczba przypadków Liczba osób*	Liczba przypadków Liczba osób*	
<b>CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16/18</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9; 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5; 99,8)
<b>CIN 3 związana z HPV 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5; 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4; 99,6)
<b>AIS związany z HPV 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8; 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6; 100,0)

\* Liczba osób z co najmniej jedną wizytą kontrolną po 7. miesiącu.

\*\* Na podstawie dowodów wirusologicznych można przypuszczać, że pierwszy przypadek CIN 3 u pacjentki z przewlekłym zakażeniem HPV 52 jest związany przyczynowo z HPV 52. Jedynie w 1 na 11 próbek stwierdzono obecność HPV 16 (w miesiącu 32,5), natomiast nie wykryto go w wycinkach tkanki usuniętych metodą elektrokonizacji elektrodą pętlową (ang. Loop Electro-Excision Procedure, LEEP). W drugim przypadku CIN 3 obserwowanym u pacjentki zakażonej HPV 51 w 1. dniu (w 2 na 9 próbek); HPV 16 wykryto w biopsji w 51. miesiącu (w 1 na 9 próbek) a HPV 56 wykryto w 3 na 9 próbek w 52. miesiącu w wycinkach tkanki usuniętych metodą elektrokonizacji elektrodą pętlową.

\*\*\*Pacjentki były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,6 lat).

Uwaga: Estymatory punktowe i przedziały ufności skorygowano pod względem osobo-lat obserwacji.

Na końcu badania oraz w protokołach łączonych,

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN 1, związanym z HPV 6, 11, 16, 18 wynosiła 95,9% (95% CI: 91,4; 98,4).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN (1, 2, 3) lub AIS, związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 96,0% (95% CI: 92,3; 98,2).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw VIN 2/3 i VaIN 2/3 związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła odpowiednio 100% (95% CI: 67,2; 100) oraz 100% (95% CI: 55,4; 100).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wynosiła 99,0% (95% CI: 96,2; 99,9).

W Protokole 012, skuteczność szczepionki Silgard przeciw przewlekłemu zakażeniu zdefiniowanemu jako 6 miesięczne [próby dodatnie dla dwóch lub więcej kolejnych wizyt odbytych w odstępie 6 miesięcy ( $\pm 1$  miesiąc) lub dłuższym], związanemu z HPV 16, wynosiła 98,7% (95% CI: 95,1; 99,8) oraz odpowiednio 100,0% (95% CI: 93,2; 100,0) dla HPV 18, po obserwacji do 4 lat (średnio 3,6 lat). W odniesieniu do 12 miesięcznej definicji zakażenia przewlekłego, skuteczność przeciw HPV 16, wynosiła 100,0% (95% CI: 93,9; 100,0) oraz odpowiednio 100,0% (95% CI: 79,9; 100,0) dla HPV 18.

Skuteczność u kobiet, u których w 1. dniu stwierdzono zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Brak dowodów ochrony przed chorobami wywoływanymi przez typy HPV zawarte w szczepionce, na które kobiety miały dodatni wynik badania PCR w 1. dniu. Kobiety, które przed szczepieniem były już zakażone jednym bądź kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, były chronione przed rozwojem objawów klinicznych wywoływanych przez pozostałe, objęte szczepionką typy HPV.

Skuteczność u kobiet, u których stwierdzono lub nie zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Modyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki. Populacja ta, w momencie wyjściowym, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób. Wyniki podsumowano w Tabeli 3.

*Tabela 3: Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do zmian szyjki macicy dużego stopnia w modyfikowanej populacji ITT obejmującej kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV*

	Silgard	Placebo	% Skuteczność ** po 2 latach (95% CI)	Silgard	Placebo	% Skuteczność ** na końcu badania (95% CI)
	Liczba przypadków	Liczba przypadków		Liczba przypadków	Liczba przypadków	
	Liczba osób*	Liczba osób*		Liczba osób*	Liczba osób*	
<b>CIN 2/3 lub AIS związane z HPV 16 lub HPV 18</b>	122 9831	201 9896	39,0 (23,3; 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1; 60,7)
<b>CIN 3 związana z HPV 16/18</b>	83 9831	127 9896	34,3 (12,7; 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0; 57,9)
<b>AIS związany z HPV 16/18</b>	5 9831	11 9896	54,3 (<0; 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0; 87,3)

\* Liczba osób z co najmniej jedną wizytą kontrolną po 30 dniach od dnia 1.

\*\* Procentową skuteczność wyliczono na podstawie protokołów łączonych. Ocenę skuteczności ochrony przeciw CIN 2/3 lub AIS związanych z zakażeniem HPV 16/18 oparto na danych uzyskanych w protokołach 005 (tylko punkty końcowe dotyczące typu 16), 007, 013 i 015. Pacjentki były poddane obserwacji przez okres do 4 lat (mediana 3,6 lat).

Uwaga: Estymatory punktowe i przedziały ufności skorygowano pod względem osobo-lat obserwacji.

Na końcu badania w protokołach łączonych skuteczność ochrony przeciw VIN 2/3 związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 73,3% (95% CI: 40,3;89,4), przeciw VaIN 2/3 związanym z zakażeniem HPV 6, 11, 16, 18 wyniosła 85,7% (95% CI: 37,6; 98,4), natomiast przeciw brodawkom narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16, 18, wyniosła 80,3% (95% CI: 73,9; 85,3).

Łącznie 12% połączonej populacji badanej miało zmieniony wynik testu Pap, sugerujący CIN w 1. dniu. U kobiet ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, u których w 1. dniu nie wykryto obecności odpowiednich typów HPV objętych szczepionką, skuteczność szczepionki pozostała



wysoka. Nie zaobserwowano skuteczności szczepionki u kobiet ze zmienionym wynikiem testu Pap w 1. dniu, które były już zakażone odpowiednimi typami HPV objętymi szczepionką w 1. dniu.

#### Ochrona przed rozwojem chorób szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV ogółem u kobiet w wieku od 16 do 26 lat

Wpływ szczepionki Silgard na ogólne ryzyko rozwoju chorób szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV (tj. chorób wywoływanych przez HPV dowolnego typu) oceniano począwszy od 30. dnia po podaniu pierwszej dawki u 17 599 osób włączonych do dwóch badań skuteczności fazy III (protokoły 013 i 015). Wśród kobiet, które wcześniej nie zetknęły się z 14 często występującymi typami HPV i u których stwierdzono ujemny wynik testu PAP w dniu 1. podanie szczepionki Silgard wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania CIN 2/3 lub AIS wywoływanych przez typy HPV obecne i nieobecne w szczepionce o 42,7% (95% CI: 23,7; 57,3) oraz brodawek narządów płciowych o 82,8% (95% CI: 74,3; 88,8) na końcu badania.

W zmodyfikowanej populacji ITT korzyści wynikające z podania szczepionki związane z ogólną częstością występowania CIN 2/3 lub AIS (wywoływanych przez dowolne typy wirusa) oraz brodawek narządów płciowych były znacznie mniejsze, przy czym zmniejszenie częstości występowania wyniosło odpowiednio 18,4% (95% CI: 7,0; 28,4) i 62,5% (95% CI: 54,0; 69,5), ponieważ szczepionka Silgard nie wpływa na przebieg zakażeń lub chorób, które występują przed zaszczepieniem.

#### Wpływ na inwazyjne procedury leczenia zmian szyjki macicy

Wpływ szczepionki Silgard na częstość wykonywania inwazyjnych procedur leczenia zmian szyjki macicy niezależnie od wywołującego je typu HPV oceniano u 18 150 osób włączonych do protokołu 007, protokołów 013 i 015. W populacji kobiet, które nigdy wcześniej nie zetknęły się z HPV (wcześniej nie zetknęły się z 14 często występującymi typami HPV oraz miały ujemny wynik testu Pap w 1. dniu), szczepionka Silgard zmniejszyła odsetek kobiet, u których wykonano inwazyjną procedurę leczenia zmian szyjki macicy (elektrokonizacja elektrodą pętlową lub konizacja chirurgiczna), o 41,9% (95% CI: 27,7; 53,5) na końcu badania. W populacji ITT odpowiednie zmniejszenie wyniosło 23,9% (95% CI: 15,2; 31,7).

#### Skuteczność ochronna krzyżowa

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw CIN (jakiegokolwiek stopnia) oraz CIN 2/3 lub AIS wywołanym przez 10 typów HPV niezawartych w szczepionce (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strukturalnie związanych z HPV 16 lub HPV 18, oceniano w oparciu o łączne dane dotyczące skuteczności w fazie III (N = 17 599) po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 3,7 lat (na końcu badania). Oceniano skuteczność przeciw punktom końcowym choroby wywołanym przez uprzednio ustalone połączenia typów HPV niezawartych w szczepionce. Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywoływanej przez poszczególne typy HPV.

Podstawowe analizy przeprowadzono w populacji swoistej dla danego typu wirusa, która wymagała, aby u kobiet wynik badań był ujemny w odniesieniu do analizowanego typu wirusa, ale mógł być dodatni w odniesieniu do innych typów HPV (96% całej populacji badanej). Podstawowe analizy punktów czasowych po 3 latach nie wykazały znaczenia statystycznego dla wszystkich uprzednio ustalonych punktów końcowych. Ostateczne wyniki końcowe badania dla połączonych częstości występowania CIN 2/3 lub AIS w tej populacji, po okresie obserwacji o medianie wynoszącej 3,7 lat, przedstawiono w Tabeli 4. Dla złożonych punktów końcowych, statystycznie znaczącą skuteczność przeciw chorobie wykazano w odniesieniu do typów HPV filogenetycznie związanych z HPV 16 (głównie HPV 31), podczas gdy nie obserwowano statystycznie znaczącej skuteczności dla typów HPV filogenetycznie związanych z HPV 18 (w tym HPV 45). W odniesieniu do 10 poszczególnych typów HPV, wynik znaczący statystycznie uzyskano jedynie dla HPV 31.

Tabela 4: Wyniki dla CIN 2/3 lub AIS u osób nienarażonych wcześniej na swoistego typu HPV<sup>†</sup> (wyniki końcowe badania)

Nienarażeni wcześniej na ≥ 1 typ HPV				
Złożony punkt końcowy	Silgard	Placebo	% Skuteczności	95% CI
	przypadki	przypadki		
(HPV 31/45) <sup>‡</sup>	34	60	43,2%	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>§</sup>	111	150	25,8%	4,6; 42,5
10 niezawartych w szczepionce typów HPV <sup>  </sup>	162	211	23,0%	5,1; 37,7
typy związane z HPV 16 (gatunek A9)	111	157	29,1%	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2; 74,1 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1%	<0; 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0%	<0; 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,7%	<0; 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5%	<0; 61,0 <sup>†</sup>
typy związane z HPV 18 (gatunek A7)	34	46	25,9%	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	<0; 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0%	<0; 60,7 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9%	<0; 76,8 <sup>†</sup>
gatunek A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0; 48,5 <sup>†</sup>
gatunek A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0; 32,5 <sup>†</sup>
<sup>†</sup> Badania nie dawały możliwości oceny skuteczności przeciw chorobie wywołanej przez poszczególne typy HPV. <sup>‡</sup> Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31. <sup>§</sup> Skuteczność oceniano na podstawie zmniejszenia CIN 2/3 lub AIS związanych z HPV 31, 33, 52 i 58. <sup>  </sup> Obejmuje zidentyfikowane analitycznie typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59, niezawarte w szczepionce.				

#### Skuteczność u kobiet w wieku 24 do 45 lat

Skuteczność szczepionki Silgard u kobiet w wieku 24 do 45 lat oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy III z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo (Protokół 019, FUTURE III) przeprowadzonym z udziałem 3817 kobiet, które włączono do badania i zaszczepiono, nie wykonując wcześniej badań przesiewowych na obecność zakażenia HPV.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności należała łączna częstość występowania przetrwałego zakażenia (wg definicji 6 miesięcy), brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 oraz z zakażeniem HPV 16 lub HPV 18. Mediana czasu obserwacji wyniosła w tym badaniu 4,0 lata.

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 019 z udziałem kobiet w wieku 24-45 lat, w populacji PPE kobiet, które otrzymały Silgard w badaniu podstawowym, w okresie do około 6 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 i brodawki narządów płciowych).

#### Skuteczność u kobiet, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce

Podstawowe analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania skuteczności (PPE) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1. roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania,

u 67% osób nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 wyniosła 88,7% (95% CI: 78,1; 94,8).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 16 lub 18 wyniosła 84,7% (95% CI: 67,5; 93,7).

#### Skuteczność u kobiet, u których stwierdzono lub nie zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Populacja pełnego zestawu danych do analizy (znana również jako populacja ITT) obejmowała kobiety niezależnie od wyjściowego statusu dotyczącego HPV w 1. dniu, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę szczepionki i u których brano pod uwagę przypadki począwszy od 1. dnia. Populacja ta, w momencie włączenia do badania, odpowiada w przybliżeniu ogólnej populacji kobiet, z punktu widzenia częstości występowania zakażeń HPV lub wywoływanych przez wirus chorób.

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18 wyniosła 47,2% (95% CI: 33,5; 58,2).

Skuteczność szczepionki Silgard w odniesieniu do łącznej częstości występowania przetrwałego zakażenia, brodawek narządów płciowych, zmian sromu i pochwy, CIN dowolnego stopnia, AIS oraz przypadków raka szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV 16 lub 18 wyniosła 41,6% (95% CI: 24,3; 55,2).

#### Skuteczność u kobiet (w wieku 16 do 45 lat) z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (seropozytywnych), niewykrywalnym w momencie rozpoczęcia serii szczepień (PCR-negatywne)

W analizach post hoc danych dotyczących osób (zaszczepionych co najmniej jedną dawką) z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem typem HPV zawartym w szczepionce (seropozytywnych), niewykrywalnym (PCR-negatywne) w momencie rozpoczęcia serii szczepień skuteczność działania szczepionki Silgard w zakresie zapobiegania zmianom patologicznym rozwijającym się w wyniku nawrotu zakażenia tym samym typem HPV wyniosła 100% (95% CI: 62,8, 100,0; 0 w porównaniu z 12 przypadkami [n = 2572; dane z łącznych badań prowadzonych z udziałem młodych kobiet]) w odniesieniu do związanych z zakażeniem HPV 6, 11, 16 i 18 zmian typu CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 oraz brodawek narządów płciowych u kobiet w wieku 16 do 26 lat. Skuteczność zapobiegania rozwojowi przetrwałego zakażenia HPV 16 i 18 u kobiet w wieku 16 do 45 lat wyniosła 68,2% (95% CI: 17,9, 89,5; 6 w porównaniu z 20 przypadkami [n= 832; łączne dane z badań prowadzonych z udziałem młodych kobiet i dorosłych kobiet]).

#### Skuteczność u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat

Oceniono skuteczność szczepionki przeciwko brodawkom narządów płciowych, neoplazji śródnałonkowej prącia/krocza/okolic odbytu (PIN) stopnia 1/2/3 oraz przewlekłemu zakażeniu HPV 6, 11, 16 lub 18.

Skuteczność szczepionki Silgard u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat była oceniana w 1 badaniu klinicznym fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo (Protokół 020) obejmującym w sumie 4055 mężczyzn, których włączono do badania i zaszczepiono bez

wcześniejszego badania przesiewowego na obecność zakażenia HPV. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,9 roku.

W podgrupie 598 mężczyzn (Silgard = 299; placebo = 299) objętych Protokołem 020, którzy zadeklarowali odbywanie homoseksualnych stosunków płciowych (tzw. populacja MSM), oceniono skuteczność szczepionki przeciwko neoplazji śródnapłonkowej odbytu (AIN stopnia 1/2/3) i rakowi odbytu oraz przewlekłemu zakażeniu odbytu.

Ryzyko wystąpienia zakażenia HPV odbytu u mężczyzn z populacji MSM jest wyższe niż w populacji ogólnej. Można oczekiwać, że bezwzględne korzyści ze szczepienia w zakresie prewencji raka odbytu w populacji ogólnej będą bardzo małe.

Zakażenie wirusem HIV było kryterium wykluczenia z badania (patrz punkt 4.4).

#### Skuteczność u mężczyzn, u których nie wykryto obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV zawartych w szczepionce

Podstawowe analizy skuteczności w odniesieniu do typów wirusa HPV zawartych w szczepionce (HPV 6, 11, 16, 18) przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem badania (tzw. per-protocol) (tj. wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1 roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.)). Pomiar skuteczności rozpoczęto po wizycie w 7. miesiącu. Łącznie, w momencie włączenia do badania, u 83% mężczyzn (87% heteroseksualnych i 61% MSM) nie wykryto obecności żadnego z 4 typów HPV (ujemny wynik badania PCR i seronegatywność).

W badaniach klinicznych jako marker zastępczy dla raka odbytu wykorzystano śródnapłonkową neoplazję odbytu (AIN) stopnia 2/3 (umiarkowana lub duża).

Wyniki skuteczności dla odpowiednich punktów końcowych analizowanych po zakończeniu badania (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,4 roku) w populacji per-protocol zostały podane w Tabeli 5. Nie wykazano skuteczności przeciwko PIN stopnia 1/2/3.

*Tabela 5: Analiza skuteczności szczepionki Silgard przeciwko rozwojowi zmian w obrębie narządów płciowych w populacji PPE\* u mężczyzn w wieku 16-26 lat*

Punkt końcowy	Silgard		Placebo		Skuteczność, % (95%CI)
	N	Liczba przypadków	N	Liczba przypadków	
Zmiany w obrębie narządów płciowych związane z HPV 6/11/16/18					
Zmiany w obrębie narządów płciowych	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Brodawki narządów płciowych	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

\*Populacja PPE: wszystkie 3 dawki szczepionki w ciągu 1 roku od momentu włączenia do badania, brak większych odstępstw od protokołu i brak obecności odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed przyjęciem 1. dawki ani w ciągu 1. miesiąca po podaniu 3. dawki (miesiąc 7.).

Analiza w kierunku zmian odbytu w populacji MSM (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 2,15 roku) wykazała, że skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN stopnia 2/3 związanym z HPV 6, 11, 16 i 18 wyniosła 74,9% (95% CI 8,8; 95,4; 3/194 vs 13/208). Skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN 2/3 związanym z HPV 16 lub 18 wyniosła 86,6% (95% CI 0,0; 99,7; 1/194 vs 8/208).

Czas trwania ochrony przeciw nowotworowi odbytnicy nie jest obecnie znany. W przedłużonym badaniu długoterminowym według Protokołu 020 z udziałem mężczyzn w wieku 16-26 lat, w populacji PPE u mężczyzn, którzy otrzymali Silgard w badaniu podstawowym, w okresie do około 6 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (brodawki

narządów płciowych związane z zakażeniem HPV 6/11, zmiany w obrębie narządów płciowych związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18 oraz AIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 w populacji MSM).

#### Skuteczność u mężczyzn, u których stwierdzono brak zakażenia bądź zakażenie lub chorobę związaną z zakażeniem HPV 6, 11, 16 lub 18

Populacja pełnego zestawu danych do analizy obejmowała mężczyzn niezależnie od ich początkowego statusu HPV w dniu 1., którzy przyjęli przynajmniej jedno szczepienie i u których brano pod uwagę przypadki, począwszy od 1. miesiąca po podaniu 1. dawki. Ta populacja jest zbliżona do ogólnej populacji mężczyzn pod względem rozpowszechnienia infekcji HPV lub choroby w chwili włączenia do badania.

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw brodawkom w obrębie narządów płciowych związanym z HPV 6, 11, 16 i, 18 wyniosła 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

Skuteczność szczepionki Silgard przeciw AIN 2/3 związanemu z HPV 6, 11, 16 i 18 oraz AIN 2/3 związanemu z typem wirusa HPV 16 lub 18 w podgrupie MSM wyniosła odpowiednio 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 vs 39/276) i 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 vs 19/276).

#### Ochrona przed chorobą związaną z zakażeniem HPV u mężczyzn w wieku 16-26 lat

Wpływ szczepionki Silgard na ogólne ryzyko wystąpienia zmian w obrębie narządów płciowych oceniano, począwszy od pierwszej dawki u 2545 osób włączonych do badania skuteczności fazy III (Protokół 020). Wśród mężczyzn, którzy wcześniej nie zetknęli się z 14 często występującymi typami HPV, podanie szczepionki Silgard wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zmian w obrębie narządów płciowych wywoływanych przez typy HPV obecne lub nieobecne w szczepionce o 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). W populacji pełnego zestawu danych do analizy (FAS) korzyści wynikające z podania szczepionki związane z ogólną częstością występowania zmian w obrębie narządów płciowych były mniejsze, przy czym zmniejszenie częstości występowania wyniosło odpowiednio 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), ponieważ szczepionka Silgard nie wpływa na przebieg zakażeń lub chorób, które występują przed zaszczepieniem.

#### Wpływ na biopsję i inwazyjne procedury leczenia

Wpływ szczepionki Silgard na częstość wykonywania biopsji i inwazyjnych procedur leczenia zmian w obrębie narządów płciowych niezależnie od wywołującego je typu HPV oceniano u 2545 osób włączonych do Protokołu 020. W populacji, która nigdy wcześniej nie zetknęła się z HPV (z 14 często występującymi typami HPV), szczepionka Silgard zmniejszyła odsetek mężczyzn, u których wykonano biopsję o 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) i inwazyjną procedurę leczenia o 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1) na końcu badania. W populacji pełnego zestawu danych do analizy odpowiednie zmniejszenie wyniosło 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) i 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

#### *Immunogenność*

##### Metody oceny odpowiedzi immunologicznej

Nie określono minimalnego poziomu przeciwciał związanego z ochroną dla szczepionek przeciw HPV.

Immunogenność szczepionki Silgard oceniano u 20 132 (Silgard n = 10 723; placebo n = 9409) dziewcząt i kobiet w wieku 9 do 26 lat oraz u 5417 (Silgard n = 3109; placebo n = 2308) chłopców i mężczyzn w wieku 9 do 26 lat oraz u 3819 kobiet w wieku 24 do 45 lat (Silgard n = 1911; placebo n = 1908).

Dla określenia immunogenności poszczególnych typów objętych szczepionką wykorzystano testy immunologiczne specyficzne dla typu, kompetencyjne próby immunologiczne w technologii Luminex

(cLIA) ze standardami specyficznymi dla typów. Próba ta mierzy poziom przeciwciał w stosunku do pojedynczego epitopu neutralizującego dla każdego poszczególnego typu HPV.

#### Odpowiedź immunologiczna na Silgard 1 miesiąc po podaniu 3. dawki

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet w wieku 16 do 26 lat, odpowiednio 99,8%, 99,8%, 99,8% i 99,5% osób, które otrzymały Silgard, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. W badaniu klinicznym z udziałem kobiet w wieku 24 do 45 lat, odpowiednio 98,4%, 98,1%, 98,8% i 97,4% osób, które otrzymały Silgard, stało się seropozytywnymi względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 oraz HPV 18 w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki. W badaniu klinicznym z udziałem mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat, odpowiednio 98,9%, 99,2%, 98,8% i 97,4% osób, które otrzymały Silgard, było seropozytywnych względem HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 w okresie do 1. miesiąca po podaniu 3. dawki. Silgard indukował wysokie średnie geometryczne miana przeciwciał (GMT) przeciw HPV w okresie 1 miesiąca po podaniu 3. dawki we wszystkich badanych grupach wiekowych.

Zgodnie z oczekiwaniem u kobiet w wieku 24 do 45 lat (Protokół 019) obserwowane miano przeciwciał było niższe niż u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

Poziomy przeciwciał przeciw HPV u osób, które otrzymały placebo i które w przeszłości przechodziły zakażenie HPV (seropozytywne, ujemny wynik badania PCR) były znacznie niższe niż te indukowane przez szczepionkę. Ponadto, poziomy przeciwciał przeciw HPV (GMT) u osób szczepionych, pozostawały na lub powyżej serostatusu odcięcia podczas długiego okresu obserwacji w badaniach fazy III (patrz poniżej *Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard*).

#### Porównanie skuteczności szczepionki Silgard u kobiet i dziewcząt

Badanie kliniczne (Protokół 016) porównywało immunogenność szczepionki Silgard u dziewcząt w wieku 10 do 15 lat z tą u kobiet w wieku 16 do 23 lat. W grupie szczepionych 99,1 do 100% stało się seropozytywnymi względem wszystkich serotypów objętych szczepionką w okresie do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 6 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki, u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u kobiet w wieku 16 do 26 lat.

*Tabela 6: Immunogenność u dziewcząt w wieku od 9 do 15 lat oraz u kobiet w wieku od 16 do 26 lat (populacja per-protocol), w oparciu o miana mierzone metodą cLIA*

	<b>Dziewczęta w wieku 9 do 15 lat (Protokoły 016 i 018)</b>		<b>Kobiety w wieku 16 do 26 lat (Protokoły 013 i 015)</b>	
	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>	<b>n</b>	<b>GMT (95% CI)</b>
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU= jednostki milli-Merck)

W miesiącu 7. odpowiedzi przeciw HPV u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u kobiet w wieku 16 do 26 lat, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III. Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w miesiącu 7 były znacznie wyższe u osób młodszych w wieku poniżej 12 lat, niż u tych powyżej tego wieku.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Silgard u dziewcząt w wieku 9 do 15 lat.

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 018 z udziałem dziewcząt w wieku 9-15 lat, w populacji dziewcząt, które otrzymały Silgard w badaniu podstawowym, którego mediana czasu obserwacji wynosiła około 6,9 lat nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (CIN dowolnego stopnia związana z zakażeniem HPV 6/11/16/18 i brodawki narządów płciowych).

#### Porównanie skuteczności szczepionki Silgard u mężczyzn i chłopców

Przeprowadzono trzy badania kliniczne (Protokoły 016, 018 i 020) celem porównania podobieństwa immunogenności szczepionki Silgard u chłopców w wieku 9 do 15 lat do mężczyzn w wieku 16 do 26 lat. W grupie zaszczepionej, 97,4 do 99,9% osób było seropozytywnych względem wszystkich serotypów obecnych w szczepionce w okresie do 1. miesiąca po podaniu 3. dawki.

Tabela 7 zawiera porównanie wartości GMT przeciw HPV 6, 11, 16 i 18, 1 miesiąc po podaniu 3. dawki u chłopców w wieku 9 do 15 lat z wartościami odnotowanymi u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat.

*Tabela 7: Immunogenność u chłopców w wieku 9 do 15 lat oraz u mężczyzn w wieku 16 do 26 lat (populacja per-protocol) w oparciu o miana mierzone metodą cLIA*

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

GMT- Średnia geometryczna miana w mMU/ml (mMU = jednostki milli-Merck)

W 7. miesiącu odpowiedzi przeciw HPV u chłopców w wieku 9 do 15 lat nie były mniejsze niż odpowiedzi przeciw HPV u mężczyzn w wieku 16 do 26, dla których skuteczność ustalono w badaniach fazy III.

Immunogenność była zależna od wieku, a poziomy przeciwciał przeciw HPV w 7. miesiącu były znacznie wyższe u osób młodszych.

Na podstawie podobieństwa immunogenności wnioskuje się o skuteczności szczepionki Silgard u chłopców w wieku 9 do 15 lat.

W długoterminowym przedłużonym badaniu według Protokołu 018 z udziałem chłopców w wieku 9-15 lat, w populacji chłopców, którzy otrzymali Silgard w badaniu podstawowym, którego mediana czasu obserwacji wynosiła około 6,5 roku nie stwierdzono żadnych przypadków chorób związanych z zakażeniem HPV (zmiany zewnętrznych narządów płciowych związane z zakażeniem HPV 6/11/16/18).

#### Utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Silgard

W podgrupie osób włączonych do badań fazy III prowadzono długoterminową obserwację w kierunku bezpieczeństwa, immunogenności i skuteczności. Do oceny czasu utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej wykorzystano metody cLIA i IgG LIA (ang. Total IgG Luminex Immunoassay).

We wszystkich populacjach (kobiety w wieku 9-45 lat, mężczyźni w wieku 9-26 lat) szczyt wartości GMT przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18 w teście cLIA obserwowano w 7. miesiącu. Wartości GMT zmalały w okresie 24.-48. miesiąca, a następnie ustabilizowały się. Nie ustalono dokładnego okresu odporności uzyskanej w wyniku przyjęcia cyklu 3 dawek. Jest on przedmiotem badań będących obecnie w toku.

Dziewczęta i chłopcy, którzy otrzymali Silgard w wieku 9-15 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 018 będą objęci obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 10,5 roku. W zależności od typu HPV, w teście cLIA i IgG LIA 8 lat po szczepieniu seropozytywnych było odpowiednio 64-97% oraz 89-100% pacjentów (patrz Tabela 8).

*Tabela 8: Długoterminowe dane immunogenności (populacja per protocol) oparte na odsetku pacjentów seropozytywnych w teście cLIA i IgG LIA (Protokół 018) po 8 latach, w grupie dziewcząt i chłopców w wieku 9-15 lat*

	cLIA		IgG LIA	
	n	% osób seropozytywnych	n	% osób seropozytywnych
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Kobiety, które otrzymały Silgard w wieku 16-23 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 015 będą objęte obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 14 lat. Dziewięć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 94%, 96%, 99% i 60% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 98%, 96%, 100% i 91% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

Kobiety, które otrzymały Silgard w wieku 24-45 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 019 będą objęte obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres przynajmniej 10 lat. Sześć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 89%, 92%, 97% i 45% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 88%, 84%, 100% i 82% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

Mężczyźni, którzy otrzymali Silgard w wieku 16-26 lat w badaniu podstawowym według Protokołu 020, będą objęci obserwacją w przedłużonym badaniu przez okres wynoszący maksymalnie 10 lat. Sześć lat po szczepieniu seropozytywnych pacjentów w teście cLIA było 84%, 87%, 97% i 48% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18, a w teście IgG LIA 89%, 86%, 100% i 82% odpowiednio przeciw HPV 6, przeciw HPV 11, przeciw HPV 16 oraz przeciw HPV 18.

W tych badaniach, osoby, które były seronegatywne przeciw HPV 6, HPV 11, HPV 16 i HPV 18 w teście cLIA, były nadal chronione przed rozwojem objawów klinicznych po 9 latach obserwacji dla kobiet w wieku 16-23 lat, 6 latach dla kobiet w wieku 24-45 lat oraz 6 latach dla mężczyzn w wieku 16-26 lat.

#### Dowody odpowiedzi anamnesticznej (pamięć immunologiczna)

Dowody odpowiedzi anamnesticznej obserwowano u kobiet zaszczepionych, które były seropozytywne względem odpowiedniego(ich) typu(ów) HPV przed szczepieniem. Ponadto w podgrupie kobiet zaszczepionych, które otrzymały dawkę prowokacyjną szczepionki Silgard 5 lat po rozpoczęciu szczepień, zaobserwowano gwałtowną i silną odpowiedź anamnesticzną, która przewyższała wartości GMT przeciw HPV uzyskane 1 miesiąc po podaniu 3. dawki.

#### Osoby zakażone wirusem HIV

Bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki Silgard potwierdzono w badaniu naukowym z udziałem 126 osób w wieku od 7 do 12 lat zakażonych wirusem HIV (z których 96 otrzymało szczepionkę Silgard). Serokonwersja względem wszystkich czterech antygenów wystąpiła u ponad 96% osób. Wartości GMT były nieco niższe niż odnotowane w innych badaniach u osób w tym



samym wieku niezakażonych wirusem HIV. Kliniczne znaczenie słabszej odpowiedzi jest nieznane. Profil bezpieczeństwa był podobny jak u pacjentów niezakażonych wirusem HIV w innych badaniach. Szczepienie nie miało wpływu na odsetek komórek CD4, ani poziom RNA HIV w osoczu.

### Odpowiedź immunologiczna na szczepionkę Silgard w 2 dawkowym schemacie u osób w wieku 9-13 lat

Badanie kliniczne wykazało, że u dziewcząt, które otrzymały 2 dawki szczepionki przeciwko wirusowi HPV w odstępie 6 miesięcy, poziomy przeciwciał przeciw 4 typom HPV, po miesiącu od ostatniej dawki były porównywalne lub wyższe (non-inferior) niż u młodych kobiet, które otrzymały 3 dawki szczepionki w ciągu 6 miesięcy.

W 7. miesiącu, w populacji opisanej w protokole, odpowiedź immunologiczna u dziewcząt w wieku 9-13 lat (n = 241), które otrzymały 2 dawki szczepionki Silgard (0, 6 miesiącu) była porównywalna lub wyższa (non-inferior) a liczbowo wyższa w porównaniu z odpowiedzią immunologiczną u kobiet w wieku 16-26 lat (n = 246), które otrzymały 3 dawki szczepionki Silgard (0, 2, 6 miesiącu).

W 36 miesięcznej obserwacji, wartości GMT u dziewcząt (2 dawki, n = 86) pozostały porównywalne lub wyższe (non-inferior) do wartości GMT u kobiet (3 dawki, n = 86) dla wszystkich 4 typów HPV.

W tym samym badaniu, u dziewcząt w wieku 9-13 lat, odpowiedź immunologiczna po schemacie 2 dawkowym była liczbowo niższa, niż po schemacie 3 dawkowym (n = 248 w 7. miesiącu, n = 82 w 36. miesiącu). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Okres ochrony po podaniu szczepionki Silgard w schemacie 2 dawkowym nie został ustalony.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nie dotyczy.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania dotyczące toksyczności dawki pojedynczej i dawek powtarzanych a także miejscowej tolerancji wykazały brak szczególnego ryzyka u ludzi.

Podanie domięśniowo szczepionki Silgard w dawce jednorazowej lub w dawkach wielokrotnych indukowało odpowiedzi w postaci wytworzenia specyficznych przeciwciał przeciw HPV typu 6, 11, 16 i 18 u ciężarnych samic szczurów. Przeciwciała przeciw wszystkim czterem typom HPV były przenoszone na potomstwo w czasie ciąży i prawdopodobnie w okresie laktacji. Nie stwierdzono żadnych efektów, związanych z leczeniem, dotyczących oznak rozwoju, zachowania, rozrodczości lub płodności potomstwa.

Podawanie szczepionki Silgard samcom szczura w pełnej dawce stosowanej u człowieka (całkowita zawartość białka: 120 mikrogramów) nie miało wpływu na rozrodczość (tj. płodność oraz liczbę i ruchliwość plemników). Stwierdzono również brak istotnych lub histomorfologicznych zmian w obrębie jąder związanych z podawaniem szczepionki i brak wpływu na masę jąder.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
L-histydyna  
Polisorbat 80  
Sodu boran  
Woda do wstrzykiwań.

Informacje o adiuwancie, patrz punkt 2.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce (ze szkła) z tłokiem (silikonizowany powlekany warstwą FluroTec bromobutyłowy elastomer lub niepowlakany chlorobutyłowy elastomer) i nasadką (bromobutyłową) bez igły albo z jedną lub dwiema igłami(ą) - opakowanie po 1, 10 lub 20.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania szczepionki do stosowania**

- Silgard jest dostępny w ampułkostrzykawce gotowej do użycia w celu wstrzyknięcia domięśniowego (i.m.), najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego górnej części ramienia.
- Jeśli opakowanie zawiera 2 igły o różnych długościach, należy wybrać właściwą igłę, w zależności od rozmiaru i masy ciała pacjenta, aby zapewnić podanie i.m.
- Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Szczepionkę należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **Stosowanie ampułkostrzykawki**

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Przymocować igłę obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki. Podać całą dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/06/358/003  
EU/1/06/358/004  
EU/1/06/358/005  
EU/1/06/358/006  
EU/1/06/358/007  
EU/1/06/358/008  
EU/1/06/358/019  
EU/1/06/358/020  
EU/1/06/358/021

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2006 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 września 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

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

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
Postbus 581  
NL-2031 Haarlem  
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE  
Silgard, zawiesina do wstrzykiwań – fiolka jednodawkowa, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 mg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.  
1 dawka, fiolka 0,5 ml.  
10 fiolek jednodawkowych, każda po 0,5 ml.  
20 fiolek jednodawkowych, każda po 0,5 ml.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).  
Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOLCIE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań.  
Podanie i.m.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP MM/RRRR

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka, 0,5 ml.

**6. INNE**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Silgard, zawiesina do wstrzykiwań – ampułkostrzykawka bez igły, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 mg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 dawka, ampułkostrzykawka po 0,5 ml bez igły.

10 pojedynczych dawek, ampułkostrzykawki po 0,5 ml bez igieł.

20 pojedynczych dawek, ampułkostrzykawki po 0,5 ml bez igieł.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Silgard, zawiesina do wstrzykiwań – ampułkostrzykawka z 1 igłą, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 mg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 dawka, ampułkostrzykawka po 0,5 ml z 1 igłą.

10 pojedynczych dawek, ampułkostrzykawki po 0,5 ml, każda z 1 igłą.

20 pojedynczych dawek, ampułkostrzykawki po 0,5 ml, każda z 1 igłą.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
PUDEŁKO KARTONOWE**

**Silgard, zawiesina do wstrzykiwań – ampułkostrzykawka z 2 igłami, opakowanie po 1, 10, 20**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.  
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana).

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Białko L1 HPV typu 6	20 µg
Białko L1 HPV typu 11	40 µg
Białko L1 HPV typu 16	40 µg
Białko L1 HPV typu 18	20 µg

adsorbowane na amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 mg Al).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

1 dawka, ampułkostrzykawka po 0,5 ml z 2 igłami.

10 pojedynczych dawek, ampułkostrzykawki po 0,5 ml, każda z 2 igłami.

20 pojedynczych dawek, ampułkostrzykawki po 0,5 ml, każda z 2 igłami.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie domięśniowe (i.m.).

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP) MM/RRRR

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na ampulkostrzykawkę

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce.

Podanie i.m.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP MM/RRRR

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 dawka, 0,5 ml.

**6. INNE**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. ULOTKA DLA PACJENTA  
(FIOLKA)**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Silgard, zawiesina do wstrzykiwań**

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego  
[typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem siebie lub dziecka.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Silgard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Silgard
3. Jak przyjmować Silgard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Silgard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Silgard i w jakim celu się go stosuje**

Silgard jest szczepionką. Szczepienie szczepionką Silgard ma na celu zabezpieczenie przed chorobami wywoływanymi przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.

Do chorób tych należą zmiany przedrakowe żeńskich narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy); zmiany przedrakowe odbytu i brodawki narządów płciowych u mężczyzn i kobiet; a także rak szyjki macicy i rak odbytnicy. HPV typu 16 i 18 odpowiadają za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 75-80% przypadków raka odbytnicy; 70% przedrakowych zmian sromu i pochwy związanych z zakażeniem HPV oraz 75% przedrakowych zmian odbytu związanych z zakażeniem HPV. HPV typu 6 i 11 odpowiadają za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych.

Silgard przeznaczony jest do zapobiegania tym chorobom. Szczepionka nie jest stosowana w celu leczenia chorób związanych z zakażeniem HPV. Silgard w żaden sposób nie działa u osób z istniejącym już przetrwałym zakażeniem lub chorobami związanymi z jakimikolwiek typami HPV zawartymi w szczepionce. Jednakże, w przypadku osób zarażonych już jednym lub kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, Silgard może nadal chronić przed chorobami związanymi z innymi typami HPV zawartymi w szczepionce.

Silgard nie może wywołać chorób, przed którymi chroni.

Silgard powoduje wytwarzanie specyficznego typu przeciwciał i jak wykazano w badaniach klinicznych, zapobiega tym chorobom, związanym z HPV 6, 11, 16, i 18 u kobiet w wieku 16-45 lat i mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat. Szczepionka powoduje również wytwarzanie specyficznego typu przeciwciał u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 15 lat.

Silgard należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Silgard

### Nie przyjmować szczepionki Silgard, jeśli:

- u osoby, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecka stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na którekolwiek substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Silgard (wymienionych jako „pozostałe składniki” – patrz punkt 6).
- u osoby, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecka wystąpiła reakcja alergiczna po otrzymaniu dawki szczepionki Silgard.
- u osoby, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecka występuje choroba przebiegająca z wysoką gorączką. Jednakże, niewysoka gorączka lub zakażenie górnych dróg oddechowych (na przykład przeziębienie) nie są same w sobie powodem do odłożenia terminu szczepienia.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli osoba, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecko

- ma zaburzenia krwawienia (chorobę, która sprawia, że krwawi bardziej, niż zazwyczaj), na przykład hemofilię
- ma osłabiony układ immunologiczny, na przykład z powodu defektu genetycznego, zakażenia HIV lub leków, które wpływają na układ immunologiczny.

Omdlenie, kończące się czasem upadkiem, może nastąpić w następstwie każdego wkłucia igły (przeważnie u młodzieży). Dlatego osoby, u których wcześniej po wstrzyknięciu zdarzyło się omdlenie, powinny poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, Silgard może nie w pełni chronić 100% osób, które zostały zaszczepione.

Silgard nie będzie chronił przed każdym typem wirusa brodawczaka ludzkiego. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Silgard nie będzie chronił przed innymi chorobami, które nie są wywoływane przez wirusa brodawczaka ludzkiego.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza, dotyczących badań wymazu szyjki macicy/testów Pap, a także środków zapobiegawczych i ochronnych.

*O jakich innych ważnych informacjach dotyczących szczepionki Silgard osoba, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecko powinny wiedzieć*

Obecnie nie jest znany czas trwania ochrony. Trwają długoterminowe badania mające na celu określenie, czy konieczna jest dawka uzupełniająca.

### Silgard a inne leki lub szczepionki

Silgard można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy (d), tężcowi (T) oraz krztuścowi [komponent bezkomórkowy] (ap) i (lub) poliomyelitis [inaktywowanej] (IPV) (szczepionki dTap, dT-IPV, dTap-IPV), w różne miejsca wstrzyknięcia (inną część ciała np. inne ramię lub nogę), podczas tej samej wizyty.

Silgard może nie działać optymalnie jeśli:

- stosowany jest z lekami zmniejszającymi odporność.

W badaniach klinicznych, doustne lub inne środki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszały ochrony, jaką daje Silgard.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli osoba, która ma otrzymać szczepionkę, lub jej dziecko, stosuje obecnie lub ostatnio jakiegokolwiek inne leki, w tym leki wydawane bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Silgard może być podawany kobietom, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak przyjmować Silgard**

Silgard jest podawany przez lekarza w postaci wstrzyknięcia. Silgard przeznaczony jest do stosowania u młodzieży w wieku od 9 lat i dorosłych.

### **Jeżeli osoba, która ma być zaszczepiona jest w wieku od 9 do 13 lat włącznie**

Silgard może być podany zgodnie ze schematem 2 dawkowym:

- Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu
- Drugie wstrzyknięcie: 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Jeżeli druga dawka szczepienia została przyjęta wcześniej niż 6 miesięcy po podaniu pierwszej, zawsze należy przyjąć trzecią dawkę.

Inny schemat, Silgard może być podany zgodnie ze schematem 3 dawkowym:

Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu

Drugie wstrzyknięcie: 2 miesiące po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Trzecie wstrzyknięcie: 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych informacji.

### **Jeżeli osoba, która ma być zaszczepiona jest w wieku 14 lat lub starsza**

Silgard powinien być podany zgodnie ze schematem 3 dawkowym:

- Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu
- Drugie wstrzyknięcie: 2 miesiące po podaniu pierwszego wstrzyknięcia
- Trzecie wstrzyknięcie: 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych informacji.

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Silgard, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Silgard.

Silgard podany zostanie w postaci wstrzyknięcia przez skórę do mięśnia (najlepiej mięśnia górnej części ramienia lub uda).

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub roztworami.

### **Pominięcie zastosowania jednej dawki szczepionki Silgard:**

W przypadku opuszczenia zaplanowanego wstrzyknięcia, lekarz zdecyduje, kiedy podać pominiętą dawkę.

Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących ponownych wizyt w celu otrzymania kolejnych dawek. W przypadku zapomnienia lub niemożności zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie, należy poprosić lekarza o radę. W przypadku, gdy jako pierwszą dawkę podano szczepionkę Silgard, należy ukończyć cykl szczepień stosując szczepionkę Silgard, a nie inną szczepionkę przeciw HPV.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak wszystkie szczepionki i leki, Silgard może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu szczepionki Silgard mogą być obserwowane następujące działania niepożądane:

Bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, obrzęk i zaczerwienienie. Obserwowano też wystąpienie bólu głowy.

Często (więcej niż 1 na 100 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: siniak, świąd, ból kończyn. Zgłaszano także przypadki gorączki i nudności.

Rzadko (mniej niż 1 na 1000 pacjentów), pokrzywka.

Bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) zgłaszano trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli).

Obserwowano większą częstość występowania bólu głowy oraz obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, gdy szczepionkę Silgard podawano podczas tej samej wizyty jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej].

*Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania szczepionki po wprowadzeniu jej do obrotu:*

Zgłaszane było omdlenie, któremu czasami towarzyszyło drżenie lub sztywnienie. Chociaż przypadki omdleń są niezbyt częste, pacjenci powinni pozostać pod obserwacją przez 15 minut po otrzymaniu szczepionki przeciw HPV.

Zgłaszano reakcje alergiczne takie jak: utrudnione oddychanie, sapanie (skurcz oskrzeli), pokrzywkę i wysypkę. Niektóre z tych reakcji były ciężkie.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, do działań niepożądanych zgłaszanych w związku z powszechnym zastosowaniem należały: powiększenie węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych lub pachwinowych); osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, uczucie mrowienia ramion, nóg i górnej części tułowia lub splątanie (zespół Guillain-Barré, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia); zawroty głowy, wymioty, ból stawów, ból mięśni, niezwykłe zmęczenie lub osłabienie, dreszcze, ogólne złe samopoczucie, większa niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków oraz zakażenia skóry w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać Silgard

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i na pudełku (po EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Silgard

Substancjami czynnymi są: nieposiadające zdolności zakażenia, wysoko oczyszczone białko dla każdego z typów (6, 11, 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego.

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) w technologii rekombinowanego DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 miligramów Al).

Pozostałe składniki szczepionki w postaci zawiesiny to:

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran oraz woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Silgard i co zawiera opakowanie

1 dawka szczepionki Silgard zawiera 0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań.

Przed wstrząśnięciem Silgard może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

Silgard jest dostępny w opakowaniach po 1, 10 lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań znajdują się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Ltd



Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Sharp and Dohme B.V.  
Waarderweg, 39  
2031 BN Haarlem  
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg, Danmark,  
Nederland, Deutschland, Norge, Österreich,  
Ελλάδα, España, Portugal, France, Ireland,  
Ísland, Italia, Suomi/Finland, Sverige, United  
Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

**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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372.6144 200  
msdeesti@merck.com

**Hrvatska**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Szczepionkę należy stosować w dostarczonej postaci; nie jest konieczne rozcieńczanie lub odtwarzanie. Należy zastosować pełną zalecaną dawkę szczepionki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Dokładne wstrząśnięcie bezpośrednio przed podaniem jest konieczne w celu utrzymania szczepionki w postaci zawiesiny.

Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzyć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru.

**B ULOTKA DLA PACJENTA  
(AMPULKOSTRZYKAWKA)**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Silgard, zawiesina do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce**

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego  
[typu 6, 11, 16, 18] (Rekombinowana, adsorbowana)

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zaszczepieniem siebie lub dziecka.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Silgard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Silgard
3. Jak przyjmować Silgard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Silgard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Silgard i w jakim celu się go stosuje**

Silgard jest szczepionką. Szczepienie szczepionką Silgard ma na celu zabezpieczenie przed chorobami wywoływanymi przez wirusy brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6, 11, 16 i 18.

Do chorób tych należą zmiany przedrakowe żeńskich narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy); zmiany przedrakowe odbytu i brodawki narządów płciowych u mężczyzn i kobiet; a także rak szyjki macicy i rak odbytnicy. HPV typu 16 i 18 odpowiadają za około 70% przypadków raka szyjki macicy, 75-80% przypadków raka odbytnicy; 70% przedrakowych zmian sromu i pochwy związanych z zakażeniem HPV oraz 75% przedrakowych zmian odbytu związanych z zakażeniem HPV. HPV typu 6 i 11 odpowiadają za około 90% przypadków brodawek narządów płciowych.

Silgard przeznaczony jest do zapobiegania tym chorobom. Szczepionka nie jest stosowana w celu leczenia chorób związanych z zakażeniem HPV. Silgard w żaden sposób nie działa u osób z istniejącym już przetrwałym zakażeniem lub chorobami związanymi z jakimikolwiek typami HPV zawartymi w szczepionce. Jednakże, w przypadku osób zarażonych już jednym lub kilkoma typami HPV objętymi szczepionką, Silgard może nadal chronić przed chorobami związanymi z innymi typami HPV zawartymi w szczepionce.

Silgard nie może wywołać chorób, przed którymi chroni.

Silgard powoduje wytwarzanie specyficznego typu przeciwciał i jak wykazano w badaniach klinicznych, zapobiega tym chorobom, związanym z HPV 6, 11, 16, i 18 u kobiet w wieku 16-45 lat i mężczyzn w wieku od 16 do 26 lat. Szczepionka powoduje również wytwarzanie specyficznego typu przeciwciał u dzieci i młodzieży w wieku od 9 do 15 lat.

Silgard należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem szczepionki Silgard

### Nie przyjmować szczepionki Silgard, jeśli:

- u osoby, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecka stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na którekolwiek substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników szczepionki Silgard (wymienionych jako „pozostałe składniki” – patrz punkt 6).
- u osoby, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecka wystąpiła reakcja alergiczna po otrzymaniu dawki szczepionki Silgard.
- u osoby, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecka występuje choroba przebiegająca z wysoką gorączką. Jednakże, niewysoka gorączka lub zakażenie górnych dróg oddechowych (na przykład przeziębienie) nie są same w sobie powodem do odłożenia terminu szczepienia.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli osoba, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecko

- ma zaburzenia krwawienia (chorobę, która sprawia, że krwawi bardziej, niż zazwyczaj), na przykład hemofilię
- ma osłabiony układ immunologiczny, na przykład z powodu defektu genetycznego, zakażenia HIV lub leków, które wpływają na układ immunologiczny.

Omdlenie, kończące się czasem upadkiem, może nastąpić w następstwie każdego wkłucia igły (przeważnie u młodzieży). Dlatego osoby, u których wcześniej po wstrzyknięciu zdarzyło się omdlenie, powinny poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki, Silgard może nie w pełni chronić 100% osób, które zostały zaszczepione.

Silgard nie będzie chronił przed każdym typem wirusa brodawczaka ludzkiego. Z tego względu należy w dalszym ciągu stosować środki ostrożności przeciw chorobom przenoszonym drogą płciową.

Silgard nie będzie chronił przed innymi chorobami, które nie są wywoływane przez wirusa brodawczaka ludzkiego.

Szczepienie nie zastępuje rutynowych badań szyjki macicy. Należy nadal stosować się do zaleceń lekarza, dotyczących badań wymazu szyjki macicy/testów Pap, a także środków zapobiegawczych i ochronnych.

*O jakich innych ważnych informacjach dotyczących szczepionki Silgard osoba, która ma być zaszczepiona, lub jej dziecko powinny wiedzieć*

Obecnie nie jest znany czas trwania ochrony. Trwają długoterminowe badania mające na celu określenie, czy konieczna jest dawka uzupełniająca.

### Silgard a inne leki lub szczepionki

Silgard można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B lub z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy (d), tężcowi (T) oraz krztuścowi [komponent bezkomórkowy] (ap) i (lub) poliomyelitis [inaktywowanej] (IPV) (szczepionki dTap, dT-IPV, dTap-IPV), w różne miejsca wstrzyknięcia (inną część ciała np. inne ramię lub nogę), podczas tej samej wizyty.

Silgard może nie działać optymalnie jeśli:

- stosowany jest z lekami zmniejszającymi odporność.

W badaniach klinicznych, doustne lub inne środki antykoncepcyjne (np. pigułka) nie zmniejszały ochrony, jaką daje Silgard.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli osoba, która ma otrzymać szczepionkę, lub jej dziecko, stosuje obecnie lub ostatnio jakiegokolwiek inne leki, w tym leki wydawane bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Silgard może być podawany kobietom, które karmią piersią lub zamierzają karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

## **3. Jak przyjmować Silgard**

Silgard jest podawany przez lekarza w postaci wstrzyknięcia. Silgard przeznaczony jest do stosowania u młodzieży w wieku od 9 lat i dorosłych.

### **Jeżeli osoba, która ma być zaszczepiona jest w wieku od 9 do 13 lat włącznie**

Silgard może być podany zgodnie ze schematem 2 dawkowym:

- Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu
- Drugie wstrzyknięcie: 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Jeżeli druga dawka szczepienia została przyjęta wcześniej niż 6 miesięcy po podaniu pierwszej, zawsze należy przyjąć trzecią dawkę.

Inny schemat, Silgard może być podany zgodnie ze schematem 3 dawkowym:

Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu

Drugie wstrzyknięcie: 2 miesiące po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Trzecie wstrzyknięcie: 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych informacji.

### **Jeżeli osoba, która ma być zaszczepiona jest w wieku 14 lat lub starsza**

Silgard powinien być podany zgodnie ze schematem 3 dawkowym:

- Pierwsze wstrzyknięcie: w wybranym dniu
- Drugie wstrzyknięcie: 2 miesiące po podaniu pierwszego wstrzyknięcia
- Trzecie wstrzyknięcie: 6 miesięcy po podaniu pierwszego wstrzyknięcia

Druga dawka powinna być podana co najmniej jeden miesiąc po pierwszej dawce, a trzecia dawka powinna być podana co najmniej 3 miesiące po dawce drugiej. Wszystkie trzy dawki należy podać w ciągu 1 roku. Należy skonsultować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych informacji.

Zaleca się, aby osoby, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki Silgard, ukończyły cykl szczepień, stosując szczepionkę Silgard.

Silgard podany zostanie w postaci wstrzyknięcia przez skórę do mięśnia (najlepiej mięśnia górnej części ramienia lub uda).

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub roztworami.

### **Pominięcie zastosowania jednej dawki szczepionki Silgard:**

W przypadku opuszczenia zaplanowanego wstrzyknięcia, lekarz zdecyduje, kiedy podać pominiętą dawkę.

Ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących ponownych wizyt w celu otrzymania kolejnych dawek. W przypadku zapomnienia lub niemożności zgłoszenia się na szczepienie w wyznaczonym terminie, należy poprosić lekarza o radę. W przypadku, gdy jako pierwszą dawkę podano szczepionkę Silgard, należy ukończyć cykl szczepień stosując szczepionkę Silgard, a nie inną szczepionkę przeciw HPV.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak wszystkie szczepionki i leki, Silgard może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu szczepionki Silgard mogą być obserwowane następujące działania niepożądane:

Bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: ból, obrzęk i zaczerwienienie. Obserwowano też wystąpienie bólu głowy.

Często (więcej niż 1 na 100 pacjentów), działania niepożądane występujące w miejscu wstrzyknięcia obejmują: siniak, świąd, ból kończyn. Zgłaszano także przypadki gorączki i nudności.

Rzadko (mniej niż 1 na 1000 pacjentów), pokrzywka.

Bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10 000 pacjentów) zgłaszano trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli).

Obserwowano większą częstość występowania bólu głowy oraz obrzęku w miejscu wstrzyknięcia, gdy szczepionkę Silgard podawano podczas tej samej wizyty jednocześnie z dawką przypominającą skojarzonej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi [komponent bezkomórkowy] oraz poliomyelitis [inaktywowanej].

*Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania szczepionki po wprowadzeniu jej do obrotu:*

Zgłaszane było omdlenie, któremu czasami towarzyszyło drżenie lub sztywnienie. Chociaż przypadki omdleń są niezbyt częste, pacjenci powinni pozostać pod obserwacją przez 15 minut po otrzymaniu szczepionki przeciw HPV.

Zgłaszano reakcje alergiczne takie jak: utrudnione oddychanie, sapanie (skurcz oskrzeli), pokrzywkę i wysypkę. Niektóre z tych reakcji były ciężkie.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, do działań niepożądanych zgłaszanych w związku z powszechnym zastosowaniem należały: powiększenie węzłów chłonnych (szyjnych, pachowych lub pachwinowych); osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, uczucie mrowienia ramion, nóg i górnej części tułowia lub splątanie (zespół Guillain-Barré, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia); zawroty głowy, wymioty, ból stawów, ból mięśni, niezwykłe zmęczenie lub osłabienie, dreszcze, ogólne złe samopoczucie, większa niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków oraz zakażenia skóry w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać Silgard

Szczepionkę należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tej szczepionki po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie strzykawki i na pudełku (po EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w zewnętrznym kartoniku w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Silgard

Substancjami czynnymi są: nieposiadające zdolności zakażenia, wysoko oczyszczone białko dla każdego z typów (6, 11, 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego.

1 dawka (0,5 ml) zawiera około:

Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 6	20 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 11	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 16	40 mikrogramów
Białko L1 <sup>2,3</sup> wirusa brodawczaka ludzkiego <sup>1</sup> typu 18	20 mikrogramów.

<sup>1</sup>wirus brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papillomavirus) = HPV.

<sup>2</sup>białko L1 w postaci wirusopodobnych cząsteczek wytwarzanych w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Szczep 1895)) w technologii rekombinowanego DNA.

<sup>3</sup>adsorbowane na adiuwancie, amorficznym hydroksyfosforanosiarczanie glinu (0,225 miligramów Al).

Pozostałe składniki szczepionki w postaci zawiesiny to:

Sodu chlorek, L-histydyna, polisorbat 80, sodu boran oraz woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Silgard i co zawiera opakowanie

1 dawka szczepionki Silgard zawiera 0,5 ml zawiesiny do wstrzykiwań.

Przed wstrząśnięciem Silgard może wyglądać jako klarowny płyn z białym osadem. Po dokładnym wstrząśnięciu, jest on białym, mętnym płynem.

Silgard jest dostępny w opakowaniach po 1, 10 lub 20 ampułkostrzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań znajdują się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Huddesdon



Hertfordshire EN11 9BU  
Wielka Brytania

Wytwórca

Merck Sharp and Dohme B.V.  
Waarderweg, 39  
2031 BN Haarlem  
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg, Danmark,  
Nederland, Deutschland, Norge, Österreich,  
Ελλάδα, España, Portugal, France, Ireland,  
Ísland, Italia, Suomi/Finland, Sverige, United  
Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

**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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372.6144 200  
msdeesti@merck.com

**Hrvatska**

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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Polska**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

- Silgard jest dostępny w ampułkostrzykawce gotowej do użycia w celu wstrzyknięcia domięśniowego (i.m.), najlepiej w okolicę mięśnia naramiennego górnej części ramienia.
- Jeśli opakowanie zawiera 2 igły o różnych długościach, należy wybrać właściwą igłę, w zależności od rozmiaru i masy ciała pacjenta aby zapewnić podanie i.m.
- Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają zanieczyszczeń lub nie są odbarwione. Produkt należy zniszczyć, jeśli obecne są zanieczyszczenia lub jeśli występuje zmiana koloru. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dobrze wstrząsnąć przed użyciem. Przymocować igłę obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara, do momentu aż igła będzie właściwie przymocowana do strzykawki. Podać całą dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.