

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silgard^{®§}, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce
Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

Papillomaviri humani ¹ typus 6 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 11 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 16 proteinum L1 ^{2,3}	40 mikrogramů
Papillomaviri humani ¹ typus 18 proteinum L1 ^{2,3}	20 mikrogramů

¹lidský papilomavirus = HPV

²L1 protein ve formě viru podobných částic vyrobený v kvasinkách (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (kmen 1895)) rekombinantní DNA technologií

³adsorbovaný na amorfním aluminium-hydroxyfosfát-sulfátu jako adjuvanci (225 mikrogramů Al)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

Před protřepáním může Silgard vypadat jako čirá tekutina s bílou usazeninou. Po důkladném protřepání je to bílá, zakalená tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Silgard je vakcína určená k prevenci vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3), cervikálního karcinomu, vysokého stupně vulválních dysplastických lézí (VIN 2/3) a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.

Indikace je založena na prokázané účinnosti Silgardu u dospělých žen ve věku 16 až 26 let a na prokázané imunogenitě Silgardu u 9- až 15-letých dětí a dospívajících. Účinnost ochrany nebyla zkoumána u mužů (viz bod 5.1).

Použití Silgardu musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Základní vakcinační řada sestává ze 3 samostatných 0,5ml dávek podaných podle následujícího schématu: 0, 2, 6 měsíců.

Pokud je nezbytné alternativní očkovací schéma, druhá dávka musí být podána nejméně jeden měsíc po první dávce a třetí dávka musí být podána nejméně 3 měsíce po druhé dávce. Všechny tři dávky musí být podány během jednoletého období.

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

Dětská populace: Silgard se nedoporučuje používat u dětí mladších 9 let pro nedostatek údajů o imunogenitě, bezpečnosti a účinnosti (viz bod 5.1).

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Preferovaným místem aplikace je oblast deltového svalu horní paže nebo horní anterolaterální oblast stehna.

Silgard nesmí být aplikován intravaskulárně. Subkutánní a intradermální forma aplikace nebyla studována, a proto se nedoporučuje (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Jedinci, u nichž se po podání dávky Silgardu objeví příznaky hypersenzitivity, nesmí dostat další dávku Silgardu.

Podávání Silgardu musí být odloženo u jedinců trpících závažným akutním horečnatým onemocněním. Přítomnost lehké infekce, jako je lehká infekce horních cest dýchacích, nebo horečka nízkého stupně však nejsou kontraindikací pro imunizaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako u všech injekčních vakcín musí být pro případ vzácných anafylaktických reakcí po aplikaci vakcíny snadno k dispozici odpovídající léčebná opatření.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí očkování Silgardem zajistit ochranu všem očkovaným. Silgard bude rovněž chránit pouze před onemocněními, která způsobují HPV typy 6, 11, 16 a 18. Proto se i nadále musí používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním.

Neprokázalo se, že by měl Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, vysokého stupně cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Vakcinace nenahrazuje rutinní cervikální screening. Protože žádná vakcína není účinná na 100 % a Silgard nezajišťuje ochranu proti jiným HPV typům, než na které je vakcína zaměřena, ani proti již existující HPV infekci, zůstává rutinní cervikální screening kriticky důležitý a je nutné dodržovat místní doporučení.

Nejsou žádné údaje o použití Silgardu u osob se sníženou imunitní reakcí. Jedinci se sníženou imunitní reakcí, ať již v důsledku silné imunosupresivní léčby, genetické poruchy, infekce virem lidské imunodeficiencie (Human Immunodeficiency Virus, HIV) nebo jiných příčin, nemusí na vakcínu zareagovat.

Tuto vakcínu je nutno podávat opatrně jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli poruchou koagulace, protože po intramuskulárním podání takovým osobám může dojít ke krvácení.

Délka ochrany není v současnosti známa. Trvalá účinnost ochrany byla pozorována po dobu 4,5 roku po dokončení 3-dávkové série. Dlouhodobější ověřovací studie probíhají (viz bod 5.1).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jedinci, kteří dostali imunoglobulin nebo krevní deriváty během 6 měsíců před první dávkou vakcíny, byli ve všech klinických studiích vyřazeni.

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání Silgardu ve stejnou dobu (ale při podání vakcín do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typy. Míra stupně séroprotektce (poměrná část osob, které dosáhly séroprotektivních hladin protilátek proti HBs ≥ 10 mIU/ml) se nezměnila (96,5 % pro souběžné očkování a 97,5 % pro samostatné očkování proti hepatitidě B). Průměrné geometrické titry protilátek proti HBs byly nižší při současném podávání, ale klinická významnost tohoto sledování není známa.

Současné podávání Silgardu s jinými vakcínami než s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nebylo studováno.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo hormonální antikoncepci 57,5 % žen (ve věku 16 až 26 let), jimž byl podán Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na Silgard.

4.6 Těhotenství a kojení

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Avšak během předregistračního vývojového programu uvedlo 2 266 žen (vakcína = 1 115 oproti placebo = 1 151) alespoň jedno těhotenství. Celkově byly srovnatelné podíly těhotných s nežádoucím účinkem, které dostaly Silgard, a těch, jimž bylo podáno placebo. U těhotenství s odhadovaným počátkem do 30 dnů od vakcinace bylo ve skupině, která dostávala Silgard, zjištěno 5 případů vrozených anomálií ve srovnání s 0 případy vrozené anomálie ve skupině, která dostávala placebo. Naopak u těhotenství s počátkem více než 30 dnů po vakcinaci bylo ve skupině, která dostávala Silgard, pozorováno 10 případů vrozených anomálií ve srovnání s 16 případy vrozených anomálií ve skupině, která dostávala placebo. Druhy pozorovaných anomálií se shodovaly s druhy anomálií obecně pozorovanými u těhotenství žen ve věku 16 až 26 let.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Údaje o podávání Silgardu v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání Silgardu v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až na dobu po ukončení těhotenství.

Během vakcinačního období klinických studií dostávalo celkem 995 kojících matek Silgard nebo placebo. Podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojených dětí byl u vakcinované a placebové skupiny srovnatelný. Navíc byla vakcinační imunogenita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny nekojily.

Silgard může být podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

V 5 klinických studiích (4 kontrolovaných placebem) byl osobám podáván Silgard nebo placebo v den zařazení a pak přibližně za 2 a za 6 měsíců. Několik osob (0,2 %) ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Bezpečnost byla ve studiích hodnocena buď v celé populaci (4 studie) nebo v předem definované podskupině (jedna studie) hodnocené populace dohledem ve formě očkovacích kartiček (vaccination report card, VRC) po dobu 14 dnů po každé injekci Silgardu nebo placeba. Pomocí těchto

kartiček bylo sledováno 6 160 jedinců (5 088 žen ve věku 9 až 26 let a 1 072 mužů ve věku 9 až 15 let v době zařazení), jimž byl aplikován Silgard, a 4 064 osob, které dostaly placebo.

Následující nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny byly pozorovány u příjemců Silgardu s frekvencí alespoň 1,0 % a s frekvencí vyšší než u osob, které dostávaly placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

[Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), včetně jednotlivých hlášených případů]

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: pyrexie.

Velmi časté: V místě injekce: erytém, bolest, otok.

Časté: V místě injekce: krvácení, pruritus.

Navíc byly v klinických studiích pozorovány nežádoucí reakce s frekvencemi nižšími než 1 %, které byly investigátorem studie posouzeny jako související s vakcínou nebo placebem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus.

Poruchy kůže a podkoží

Vzácné: kopřivka.

Sedm případů (0,06 %) kopřivky bylo hlášeno v Silgardové skupině a 17 případů (0,18 %) bylo pozorováno ve skupině, dostávající placebo s adjuvans.

V klinických studiích hlásily osoby v populaci, která sledovala bezpečnost, jakékoli nové zdravotní okolnosti v průběhu 4 let dalšího sledování. Z 11 813 osob dostávajících Silgard a 9 701 osob dostávajících placebo bylo hlášeno 8 případů nespecifické artritidy, 6 ve skupině s Silgardem a 2 ve skupině s placebem.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy podání vyšších než doporučených dávek Silgardu.

Obecně byl profil nežádoucích účinků uváděný při předávkování srovnatelný s doporučenými jednotlivými dávkami Silgardu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BM01

Mechanismus účinku

Silgard je neinfekční rekombinantní kvadrivalentní vakcína připravená z vysoce čištěných, viru podobných částic (virus-like particles, VLPs) velkého kapsidového proteinu L1 HPV typů 6, 11, 16 a 18. VLPs neobsahují virovou DNA, nemohou infikovat buňky, množit se nebo způsobovat onemocnění.

HPV jsou nakažlivé pouze pro lidi, ale studie na zvířatech s podobnými papilomaviry naznačují, že účinnost vakcíny s L1 VLP je zprostředkována rozvojem humorální imunitní odpovědi.

Z těchto typů HPV ve vakcíně:

- HPV 16 a 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % případů vysokého stupně cervikální dysplazie (CIN 2/3) a adenokarcinomu in situ (AIS) a přibližně 70 % případů vysokého stupně vulvální dysplazie (VIN 2/3) u mladých premenopauzálních žen. HPV 16 a 18 jsou také odpovědné za většinu případů vysokého stupně skvamózních vaginálních lézí (VaIN 2/3). Jiné HPV typy, které vakcína neobsahuje, jsou odpovědné za 20–30 % zbývajících případů CIN 2/3, VIN 2/3 a VaIN 2/3. CIN 3 je uznaný bezprostřední předchůdce invazivního cervikálního karcinomu. VIN 3 je významný rizikový faktor pro rozvoj vulválního karcinomu u mladých premenopauzálních žen infikovaných karcinogenními HPV typy.
- HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % případů genitálních bradavic.
- HPV 6, 11, 16 a 18 jsou odpovědné za 35 až 50 % CIN 1 nebo nízkého stupně cervikální dysplazie.

Klinické studie

Účinnost Silgardu byla hodnocena ve 4 placebem kontrolovaných, dvojitě slepých randomizovaných klinických studiích fáze II a III, zahrnujících celkem 20 541 16- až 26-letých žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předchozího screeningu na HPV infekci.

Primární endpointy účinnosti, které zahrnovaly vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů vyvolané HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 (Protokol 013, Future I), CIN 2/3 a AIS vyvolané HPV typy 16 nebo 18 (Protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce vyvolané HPV typy 6, 11, 16 nebo 18 (Protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typy 16 (Protokol 005).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) byla v klinických studiích použita jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

Profylaktická účinnost

Primární analýzy účinnosti byly provedeny u populace per-protokolové efektivity (PPE) (n = všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před dávkou 1 a až po dobu 1 měsíce po dávce 3 (7. měsíc) bez kontaktu s příslušnými typy HPV). Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených osob nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) ani s jedním ze 4 typů HPV.

Účinnost u osob, které nepřišly do kontaktu s příslušným(i) HPV typem(typy), na které je vakcína zaměřena

Výsledky účinnosti pro příslušné endpointy u per-protokolové populace jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: Analýza účinnosti Silgardu proti CIN 2/3 a genitálním bradavicím v PPE populaci

	Silgard		Placebo		% účinnosti (95% CI)
	n	Počet případů	n	Počet případů	
CIN 2/3 nebo AIS vyvolané HPV typu 16 nebo HPV typu 18					
Protokol 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1–100,0)
Protokol 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0–100,0)
Protokol 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5–100,0)
Protokol 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9–100,0)
Kombinované protokoly	8487	0	8460	53	100,0 (92,9–100,0)
Genitální bradavice vyvolané HPV typy 6/11/16/18					
Protokol 007	235	0	233	3	100,0 (<0–100,0)
Protokol 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4–100,0)
Protokol 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2–100,0)
Kombinované protokoly	7897	1	7899	91	98,9 (93,7–100,0)

* Hodnocena pouze komponenta Silgardu L1 VLP HPV typu 16

Účinnost Silgardu proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 dosáhla 100 % (97,5% CI: 87,4–100,0) v Protokolu 013, ve kterém to byl primární endpoint, a 95,2 % (95 % CI: 87,2–98,7) v kombinovaných protokolech.

Účinnost Silgardu proti CIN 1 vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 byla 100 % (95% CI: 84,1–100,0) v Protokolu 013 a v kombinované analýze 93,1 % (95 % CI: 81,4–98,2).

Účinnost Silgardu ve sjednocené analýze (Protokoly 007, 013, 015) proti vysokému stupni vulválních lézí (VIN 2/3) vyvolanými HPV typů 6, 11, 16 a 18 byla 100 % (95% CI: 41,4–100,0).

Účinnost vakcíny proti vysokému stupni vaginálních lézí (VaIN 2/3) nebyla statisticky signifikantní. Celkem bylo 8 případů VIN 2/3 a 5 případů VaIN 2/3, všechny se objevily v placebové skupině.

Na základě definice přetrvávající infekce vymezené 12 měsíci (tj. nejméně 2 pozitivní vzorky během intervalu minimálně 12 měsíců) byla účinnost proti dlouhodobé infekci HPV typu 16 v Protokolu 005 93,3 % (95% CI: 79,1–98,7). V Protokolu 007 byla účinnost Silgardu proti dlouhodobé infekci HPV typu 16 nebo HPV typu 18 100 % (95% CI: 43,3–100,0). Bylo zde šest případů dlouhodobé infekce HPV typu 16 a dva případy dlouhodobé infekce HPV typu 18, všechny v placebové skupině.

Účinnost u osob se současnou nebo předchozí infekcí

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným HPV typy, na které byly osoby při počátečním vyšetření PCR pozitivní a/nebo séropozitivní. Nicméně jedinci, kteří již byli před očkováním infikováni jedním nebo více HPV typy, na které je vakcína zaměřena, byli chráněni před klinickým onemocněním způsobeným zbývajících HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

V modifikované populaci podle léčebného záměru (intention to treat, ITT), definované jako populace žen, které dostaly nejméně jednu vakcinační dávku bez ohledu na výchozí HPV stav v Den 1 s případem, který se začal počítat 1 měsíc po Dávce 1, výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce a onemocnění HPV při zařazení.

Tabulka 2: Účinnost Silgardu v modifikované ITT populaci zahrnující ženy bez ohledu na výchozí HPV stav

Endpointy	Silgard nebo HPV 16 L1 VLP vakcína		Placebo		% snížení (95% CI)
	n	Případy	n	Případy	
CIN 2/3 nebo AIS [#] vyvolané HPV 16/18	9 831	122	9 896	201	39,0 (23,3–51,7)
VIN 2/3 * vyvolané HPV 16/18	8 954	7	8 962	18	61,0 (2,1–86,2)
Genitální bradavice * vyvolané HPV 6/11/16/18	8 954	58	8 962	184	68,5 (57,5–77,0)

[#] Kombinované Protokoly 005, 007, 013 a 015

*Kombinované Protokoly 007, 013 a 015

Účinnost Silgardu proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS vyvolaných HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 46,4 % (95% CI: 35,2–55,7) v této populaci.

Celkem 12% kombinované studované populace mělo abnormální Pap test ukazující na CIN v Den 1. U osob s abnormálním Pap testem v Den 1, které ke Dni 1 nepřišly do kontaktu s příslušnými HPV typy, na které je vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U osob s abnormálním Pap testem ke Dni 1, které již v Den 1 byly infikovány příslušnými HPV typy, nebyla účinnost vakcíny sledována.

Imunogenita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

Pro HPV vakcíny nebyla určena žádná minimální hladina protilátek spojená s ochranou.

Imunogenita Silgardu byla hodnocena u 8 915 (Silgard n = 4 666; placebo n = 4 249) žen ve věku 18 až 26 let a u 3 400 dospívajících žen (Silgard n = 1 471; placebo n = 583) a mužů (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) adolescentů ve věku od 9 do 17 let.

Pro určení imunogenicity každého typu, na který je vakcína zaměřena, byla použita typově specifická immuno-vyšetření, kompetitivní immuno-vyšetření na bázi Luminexu (cLIA), s typově specifickými standardy. Toto vyšetření měří protilátky proti neutralizujícím epitopům pro každý HPV typ.

Imunitní odpovědi na Silgard

Celkově byla 1 měsíc po dávce 3 ve všech vyšetřovaných věkových skupinách zjištěna séropozitivita protilátek proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 zjištěna u 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,6 % jedinců, kteří dostali Silgard, v uvedeném pořadí. Silgard zajistil 1 měsíc po dávce 3 vysoké hodnoty průměrného geometrického titru (Geometric Mean Titers, GMTs) protilátek proti HPV ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Hladiny protilátek proti HPV u osob dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované vakcínou. Kromě toho zůstaly hladiny protilátek proti HPV u očkovanych osob vyšší během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III.

Překlenutí účinku Silgardu od mladých dospělých žen k mladým dospívajícím

Klinická studie (Protokol 016) srovnávala imunogenitu Silgardu u 10- až 15-letých chlapců a dívek s 16- až 23-letými dospívajícími a mladými ženami. Ve vakcinované skupině dosáhla séropozitivita na všechny sérotypy vakcíny 99,1 až 100 % do 1 měsíce po dávce 3.

Tabulka 3 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u 9- až 15-letých chlapců a dívek s 16- až 26-letými mladými ženami 1 měsíc po dávce 3.

Tabulka 3: Překlenutí imunogenity mezi 9- až 15-letými osobami mužského a ženského pohlaví a 16- až 26-letými dospělými ženami (per-protokolová populace) založené na titru protilátek měřeném cLIA

	9- až 15-letí muži (Protokoly 016 a 018)		9- až 15-leté ženy (Protokoly 016 a 018)		16- až 26-leté ženy (Protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	901	1 038 (975–1 105)	927	931 (877–989)	2 827	542 (527–559)
HPV 11	901	1 392 (1 304–1 485)	927	1 306 (1 226–1 390)	2 827	766 (741–793)
HPV 16	900	6 091 (5 640–6 579)	929	4 945 (4 584–5 335)	2 707	2 314 (2 206–2 427)
HPV 18	905	1 359 (1 256–1 470)	932	1 046 (971–1 127)	3 040	461 (444–478)
GMT – průměrný geometrický titr (Geometric mean titer) v mMU/ml (mMU= mili-Merck units)						

Odpovědi proti HPV v 7. měsíci u 9- až 15-letých dívek a chlapců nebyly nižší než odpovědi proti HPV u 16- až 26-letých mladých žen, pro které byla účinnost stanovena ve studiích fáze III. Imunogenita byla závislá na věku a v 7. měsíci byly hladiny HPV protilátek signifikantně vyšší u mladších jedinců ve věku pod 12 let než u těch nad tento věk.

Účinnost Silgardu u 9- až 15-letých dívek je odvozena na základě překlenutí imunogenity.

Imunogenita a bezpečnost Silgardu byla prokázána u 9- až 15-letých chlapců. Účinnost ochrany u mužů nebyla vyhodnocena.

Perzistence

V Protokolu 007 byly nejvyšší hodnoty GMT protilátek proti HPV 6, 11, 16, 18 pozorovány 7. měsíc. Hodnoty GMT poté klesaly až do 24. měsíce a následně se nejméně do 60. měsíce stabilizovaly.

Sledovací období je v současnosti omezeno na 2 roky u studií ve fázi III s mladými ženami a na 18 měsíců u studií s dospívajícími. Přesné trvání imunity následně po 3-dávkové sérii nebylo stanoveno.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Důkaz anamnestické odpovědi se objevil u vakcinovaných jedinců, kteří byli před očkováním séropozitivní k příslušnému HPV typu (příslušným typům), na který je vakcína zaměřena. Navíc se u podskupiny očkovanych jedinců, kteří dostali provokační dávku Silgardu 5 let po začátku vakcinace, projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty GMT protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po dávce 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických studií se u vakcín nepožaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po jediné a opakované dávce a studie místní snášenlivosti neprokázaly žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Po jedné nebo opakovaných intramuskulárně aplikovaných injekcích indukoval Silgard specifické odpovědi protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u březích samic potkanů. Protilátky proti všem čtyřem typům HPV se na potomky přenesly během březosti a snad i během laktace. Ve vztahu k léčbě se neobjevily žádné účinky na vývojové znaky, chování, reprodukční schopnost nebo plodnost potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
L-histidin
Polysorbát 80
Boritan sodný
Voda na injekci

Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2° C–8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou (silikonizovaným fluroTecem potažený bromobutyl elastomer nebo nepotažený chlorobutyl elastomer) a na hrotu s víčkem (bromobutyl) s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami – balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou (silikonizovaným fluroTecem potažený bromobutyl elastomer nebo nepotažený chlorobutyl elastomer) a na hrotu s víčkem (bromobutyl) bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami - balení po 1 nebo 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vakcína se musí použít ve stavu, jak byla dodána; není ji nutno nijak ředit ani rozpouštět. Je třeba použít celou doporučenou dávku vakcíny.

Před upotřebením dobře protřepejte. Aby se vakcína udržela ve formě suspenze, je třeba ji těsně před aplikací důkladně protřepat.

Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli drobným částicím hmoty a změně barvy. Zlikvidujte přípravek, pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy.

Použití předplněné stříkačky

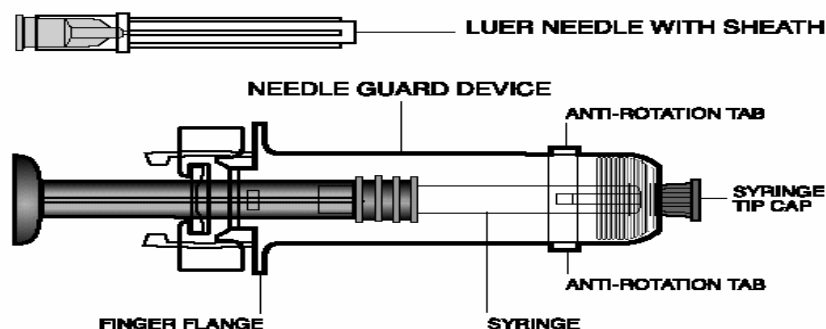
POZNÁMKA: K aplikaci vakcíny použijte, prosím, jednu z přiložených jehel. Přiloženy jsou dva snímatelné štítky obsahující podrobnosti o číslu šarže, době použitelnosti a názvu přípravku.

Likvidace

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro použití prefabrikovaných předplněných jednodávkových stříkaček s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly

Ochranné bezpečnostní zařízení jehly je konstruováno tak, aby zakrylo jehlu po uvolnění pístu.



LUER NEEDLE WITH SHEATH = JEHLA LUER S KRYTEM
NEEDLE GUARD DEVICE = OCHRANNÉ ZAŘÍZENÍ JEHLY
FINGER FLANGE = OKRAJ PRO UCHOPENÍ PRSTY
SYRINGE = INJEKČNÍ STŘÍKAČKA
ANTI-ROTATION TAB = POJISTKA PROTI PROTÁČENÍ
SYRINGE TIP CAP = VÍČKO NA HROTU STŘÍKAČKY
PLUNDER = PÍST

Nasaďte jehlu

Sejměte víčko na hrotu stříkačky. Nasaďte jehlu Luer. Stiskněte obě pojistky proti protáčení stříkačky a nasaďte jehlu Luer jejím otáčením ve směru hodinových ručiček dokud jehla bezpečně nedrží na stříkačce. Sejměte kryt jehly.

Pokud zvolíte jinou jehlu než přiloženou, musí jehla na stříkačce dobře držet a nesmí být delší než 25 mm, aby se zajistila správná funkce ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly.

Aplikujte vakcínu

Aplikujte injekci standardním způsobem jak je uvedeno výše a v bodu 4.2 (Dávkování a způsob podání). Stiskněte píst, zatímco stříkačku držíte za okraj pro uchopení prsty, dokud není podána celá dávka.

Ochranné zařízení jehly se NEAKTIVUJE, dokud není podána CELÁ dávka.

Vytáhněte jehlu z místa vpichu. Uvolněte píst a povolte stříkačku, aby se vysunula nahoru, dokud není chráněna celá jehla. Štítky lze sejmut až poté, co se jehla zasunula do ochranného krytu.

Pokyny pro použití prefabrikovaných předplněných jednodávkových stříkaček bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly.

Držte válec stříkačky a nasaďte jehlu jejím otáčením ve směru hodinových ručiček dokud jehla bezpečně nedrží na stříkačce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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/1/06/358/009
EU/1/06/358/010
EU/1/06/358/011
EU/1/06/358/012
EU/1/06/358/013
EU/1/06/358/014
EU/1/06/358/015
EU/1/06/358/016
EU/1/06/358/017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. září 2006

§ Registrovaná ochranná známka Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S. A.