

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silgard süstesuspensioon.

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus (0,5 ml) sisaldab umbes:

20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 6 L1-proteiini <sup>2,3</sup>
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 11 L1-proteiini <sup>2,3</sup>
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 16 L1-proteiini <sup>2,3</sup>
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 18 L1-proteiini <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Inimese papilloomiviirus, *Human Papillomavirus*, HPV.

<sup>2</sup> L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

<sup>3</sup> adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 mikrogrammi alumiiniumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Enne loksutamist võib Silgard olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Silgard on vaktsiin, mida võib kasutada alates 9. eluaastast, et ennetada:

- suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) prekantseroosseid kahjustusi ja emakakaelavähki, mis on põhjuslikult seotud kindlate onkogeensete inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpidega
- suguelundite tüükaid (teravad kondüloomid), mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.

Vaata lõike 4.4 ja 5.1, kus on oluline informatsioon näidustuses olevate andmete kohta.

Silgard'i kasutamine peab vastama ametlikele soovitudele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Peamine vaktsinatsiooniskeem koosneb kolmest eraldi 0,5 ml annusest, mis annustatakse vastavalt järgmisele ajakavale: 0., 2. ja 6. kuul.

Kui on vajalik teistsugune vaktsinatsiooniskeem, tuleb teine annus manustada vähemalt 1 kuu pärast esimest annust ja kolmas annus vähemalt 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb anda ühe aasta jooksul.

Vajadust revaktsineerimise järele ei ole kindlaks tehtud.

Kui esimese annusena manustatakse Silgard'i, on soovitatav kolmest annusest koosnev vaktsinatsiooniskeem lõpule viia Silgard'iga (vt lõik 4.4).

*Lapsed:* Silgard'i kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 9-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.(vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

Vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt. Eelistatud kohaks on õlavarre deltalihase piirkond või reie ülemine eesmine külgmise ala.

Silgard'i ei tohi süstida intravaskulaarselt. Subkutaanset ega intradermaalset manustamist ei ole uuritud. Neid manustamisviise ei soovitata (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või ükskõik millise abiaine suhtes.

Isikutele, kellel ilmnevad Silgard'i annuse manustamise järgselt ülitundlikkusele viitavad sümptomid, ei tohi rohkem Silgard'i annuseid manustada.

Silgard'i manustamine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on äge raske palavikuga haigus. Siiski väikese nakkuse, nagu ülemiste hingamisteede kergekujuline infektsioon või subfebriliteet, olemasolu ei ole immuniseerimisel vastunäidustuseks.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Otsustades patsienti vaktsineerida, peab võtma arvesse riski eelnevals kokkupuuteks HPV-ga ja võimalikku kasu vaktsineerimisest.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peavad vaktsiini manustamise korral alati käepärast olema harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni raviks vajalikud meditsiinilised võimalused.

Mistahes vaktsineerimise järgselt võib tekkida süngoop (minestamine), seda eelkõige noorukitel ja noortel täiskasvanutel. Vaktsineerimisel Silgard'iga on täheldatud minestamist, vahel koos kukkumisega ja/ või toonilis-klooniliste liigutustega (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb vaktsineerituid umbes 15 minuti vältel pärast Silgard'i manustamist hoolikalt jälgida.

Sarnaselt ükskõik millise vaktsiiniga ei pruugi vaktsineerimine Silgard'iga tagada kaitset kõigile vaktsineeritutele.

Silgard kaitseb ainult haiguste eest, mida põhjustavad HPV tüübid 6, 11, 16 ja 18, ning piiratud määral haiguste eest, mida põhjustavad teatud sarnased HPV tüübid (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Silgard on mõeldud ainult profülaktiliseks kasutamiseks ja ei mõju aktiivsele HPV nakkusele või tõendatud kliinilisele haigusele. Silgard'il pole näidatud ravivat toimet. Seetõttu ei ole vaktsiin näidustatud emakakaelakasvaja, raskekujuliste emakakaela, häbeme või tupe düsplastiliste kahjustuste ega suguelundite tüügaste raviks. Samuti ei ole see ette nähtud teiste tõendatult HPVga seotud kahjustuste edasi arenemise ennetamiseks

Silgard ei kaitse kahjustuste eest, mis on põhjustatud vaktsiini HPV tüübi poolt, millega patsient oli nakatunud vaktsineerimise ajaks (vt lõik 5.1).

Silgard'i kasutamisel täiskasvanud naistel peab arvestama erinevates geograafilistes piirkondades esinevate erinevate HPV tüüpidega.

Vaktsineerimine ei asenda tavalist emakakaela sõeluuringut. Kuivõrd ükski vaktsiin ei ole 100% efektiivne ning Silgard ei kaitse kõikide HPV tüüpide või olemasolevate HPV nakkuste eest, siis on tavaline emakakaela sõeluuring jätkuvalt kriitilise tähtsusega ning selles osas tuleb jälgida kohalikke soovitusi.

Puuduvad andmed Silgard'i kasutamise kohta kahjustunud immuunvastusega isikutel. Tugeva immunosupressiivse ravi, geneetilise defekti, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse tõttu või muul põhjusel kahjustunud immuunvastusega isikud võivad mitte anda immuunvastust vaktsiinile.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada trombotsütoopenia või mistahes hüübimishäirega isikutele, sest lihasesisese manustamise järgselt võib neil tekkida verejooks.

Kaitse kestvus on hetkel teadmata. Püsivat kaitseefektiivsust on täheldatud 4,5 aastat pärast 3-annuselise manustamisskeemi lõpetamist. Pikemaajalised järeluurinud käivad (vt lõik 5.1).

Puuduvad ohutuse, immunogeensuse või efektiivsuse andmed, mis toetaksid Silgard'i manustamist vaheldumisi teiste HPV vaktsiinidega.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilistest uuringutest jäid välja isikud, kes olid saanud immunoglobuliini või verepõhiseid tooteid kuni 6 kuud enne vaktsiini esimest annust.

##### Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Silgard'i manustamine samal ajal (kuid süstitavate vaktsiinide puhul erinevates süstekohtades) B-hepatiidi (rekombinantse) vaktsiiniga ei seganud immuunvastuseid HPV tüüpidele. Seroloogilise kaitse määr (isikute osa, kes saavutasid seroloogilise kaitse taseme B-hepatiidi pinna antigeeni suhtes  $\geq 10$  mIU/ml) ei muutunud (96,5% samaaegsel vaktsineerimisel ning 97,5% ainult B-hepatiidi vaktsiini korral). Vaktsiinide koosmanustamisel oli anti-HBs antikeha tiitrite geomeetriline keskmine madalam, ent selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Silgard'i võib manustada koos difteeria (D), teetanuse (T) või läkakõha [atsellulaarne, komponent] (Pa) ja/või poliomüeliidi [inaktiveeritud] (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini booster-annusega, ilma oluliste häireteta antikehade tekkes ühegi komponendi või vaktsiini puhul. Siiski oli täheldatavad madalamad HPV-vastased GMTd koosmanustanute grupis. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada. See baseerub kliinilise uuringu tulemustel, millega kombineeritud DTPa-IPV vaktsiini manustati samaaegselt Silgard'i esimese annusega (vt. Lõik 4.8).

Silgard'i manustamist koos teiste vaktsiinidega, kui ülal nimetatud, ei ole uuritud.

##### Kasutamine koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Kliinilistes uuringutes kasutas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid vaktsineerimisperioodi jooksul 57,5% Silgard'i saanud naistest vanuses 16...26 aastat ja 31,2% naistest vanuses 24...45 aastat. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei paistnud mõjutavat immuunvastust Silgard'ile.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Rasedatel naistel ei ole tehtud spetsiaalseid uuringuid vaktsiiniga. Kliinilise arenguprogrammi jooksul teatati vähemalt ühest rasedusest 3819 naisel (vaktsiin = 1894 vs platseebo = 1925). Ebasoodsa

lõpptulemusega raseduste puhul ei olnud Silgard'i ja platseebot saanud isikutel väärarengute iseloomu ja osakaalu osas olulisi erinevusi. Need rasedate kohta olevad andmed (üle 1000 juhtumi) ei viita ei väärarengut põhjustavale ega loote-/vast sündinute toksilisusele.

Raseduse ajal Silgard'i manustamisel saadud andmed ei andnud mingeid ohusignaale. Siiski on need andmed ebapiisavad soovitamaks Silgard'i kasutamist raseduse ajal. Vaktsineerimise peab edasi lükkama kuni rasedus on lõppenud.

#### Imetamine

Kliiniliste uuringute vaktsinatsiooni perioodil on Silgard'i või platseebot saanud rinnaga toitvate emade puhul kõrvaltoimete esinemissagedused emal ja rinnapiimatoidul oleval lapsel vaktsineerimise ja platseeborühmade vahel võrreldavad. Lisaks oli vaktsiini immunogeensus vaktsiini manustamise ajal võrreldav rinnaga toitvatel ja mittetoitvatel naistel.

Seetõttu võib Silgard'i kasutada imetamise ajal.

#### Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet paljunemisvõimet kahjustava toksilisuse suhtes (vt lõik 5.3). Rottidel ei täheldatud mõju isaste viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### ***A. Ohutusandmete kokkuvõte***

Seitsmes kliinilises uuringus (neist 6 olid platseebokontrolliga) manustati Silgard'i või platseebot uuringuga liitumise päeval ning umbes 2 ja 6 kuud hiljem. Üksikud patsiendid (0,2%) katkestasid uuringu kõrvaltoimete tõttu. Ohutust hinnati kas kogu uuringu populatsioonis (6 uuringus) või uuringu populatsiooni varem määratletud alarühmas (ühes uuringus) Vaktsiinide Uurimiskeskuse (USA Riikliku Tervishoiuinstituudi Vaktsiinide Uurimiskeskus, *Vaccine Research Center of National Institutes of Health*) abiga vaktsinatsioonikaardil põhineval vaatlusel 14 päeva jooksul pärast iga Silgard'i või platseebo süsti. Vaktsinatsioonikaardil põhineva Vaktsiinide Uurimiskeskuse abiga toimunud vaatlusel jälgiti 10 088 Silgard'i saanud uuritavat (6995 naist vanuses 9...45 aastat ja 3093 meest vanuses 9...26 aastat uuringuga liitumisel) ja 7995 platseebot saanud isikut (5692 naist ja 2303 meest).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida täheldati, olid seotud süstekohaga (77,1% vaktsineeritustest 5 päeva jooksul peale vaktsineerimist) ja peavaluga (16,6% vaktsineeritustest). Antud kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või keskmise raskusastmega.

#### ***B. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina***

##### **Kliinilised uuringud**

Tabel 1 näitab Silgard'i saanud isikutel täheldatud vaktsiiniga seotud kõrvaltoimeid esinemusega vähemalt 1,0%-l ning mida täheldati ka sagedamini kui platseebot saanutel. Need on rühmitatud vastavalt esinemissagedusele kasutades järgmist jaotust:

[väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ).

##### **Turustamisejärgne kogemus**

Tabel 1 sisaldab ka täiendavaid kõrvaltoimeid, millest on ülemaailmselt spontaanselt teatatud turustamisejärgselt pärast Silgard'i kasutamist. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata nende

esinemissagedust või kindlaks määrata põhjuslikku seost vaktsineerimisega. Seega on nende kõrvaltoimete esinemissageduseks „teadmata“.

**Tabel 1: Kliiniliste uuringute ja turustamisejärgse jälgimise käigus Silgard'i manustamisel tekkinud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Süstekoha tselluliit*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura*, lümfadenopaatia*
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Teadmata	Peeringlus <sup>1</sup> *, Guillain-Barré sündroom*, minestus, millega kaasnevad mõnikord toonilis-kloonilised liigutused*
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Teadmata	Oksendamine*
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Valu jäsemetes
	Teadmata	Artralgia*, müalgia*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekohas: erüteem, valu, paistetud
	Sage	Pürektsia Süstekohas: hematoom, kihelus
	Teadmata	Asteenia*, külmavärinad*, väsimus*, halb enesetunne*

\* Turustamisejärgsed kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<sup>1</sup> Kliiniliste uuringute käigus täheldati peapööritust sagedase kõrvaltoimena naistel. Meeste puhul ei täheldatud peapööritust vaktsiini saanute hulgas sagedamini kui platseebot saanute hulgas.

Täiendavalt kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest, mida uurijad hindasid olevat seotud vaktsiini või platseeboga ning mida täheldati vähem kui 1%-l juhtudest.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: bronhospasm.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: urtikaaria.

Silgard'i rühmas teatati üheksast (0,06%) urtikaaria juhtumist ja abiaineid sisaldava platseeborühmas teatati 20-st (0,15%) urtikaaria juhtumist.

Kliinilistes uuringutes teatasid ohutuspopulatsiooni patsiendid kõikidest uutest haigestumistest järelperioodi jooksul. Silgard'i saanud 15 706 patsiendi ja platseebot saanud 13617 patsiendi seas esines 39 mittespetsiifilise artriidi/artropaatia juhtumit, 24 Silgard'i rühmas ja 15 platseeborühmas.

Ühes kliinilises uuringus, kus manustati 843-le tervele täiskasvanud mehele ja 11-17 aastastele naistele Silgard'i esimene annus samaaegselt kombineeritud difteeria, teetanuse ja läkakõha [atsellulaarne, komponent] ja poliomüeliidi [inaktiveeritud] booster-annusega näitas, et samaaegsele manustamisele järgnevalt täheldati sagedamini süstekoha sügelust ja peavalu. Erinevusi, mida täheldati, oli < 10% ja suuremalt osalt olid kerge või keskmise raskusastmega.

## 4.9 Üleannustamine

Teatatud on Silgard'i soovitatust suuremate annuste manustamisest.

Üldjuhul oli üleannustamise korral kirjeldatud kõrvaltoimete profiil võrreldav Silgard'i soovitatavate üksikannuste manustamisel täheldatuga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusvaktsiin, ATC-kood: J07BM01

#### *Toimemehhanism*

Silgard on adjuvandiga mittenakkuslik rekombinantne neljavalentne vaktsiin, mis on valmistatud HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 peamise kapsiidi valgu L1 kõrgpuhastatud viirusesarnastest osakestest (*virus-like particle*, VLP). VLPid ei sisalda viiruselist DNA-d. VLPid ei saa nakatada rakke, paljunedega põhjustada haigust.

HPV nakatab ainult inimesi, kuid loomkatsed analoogsete papilloomiviirustega viitavad, et L1 VLP vaktsiinide efektiivsust vahendavad humoraalsed immuunvastused.

HPV 16 ja HPV 18 põhjustavad hinnanguliselt umbes 70% emakakaelavähi; 80% *in situ* adenokartsinoomi (AIS); 45...70% emakakaela kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN II/III); 25% emakakaela madala astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN I) ning ligikaudu 70% HPV-ga seotud häbeme (VIN II/III) ja tupe (VaIN II/III) kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia juhtudest. HPV 6 ja 11 põhjustavad umbes 90% suguelundite tüügaste ja 10% emakakaela madala astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN I) juhtudest. CIN III ja AIS on tunnustatud vahetud eelastmed invasiivsele emakakaelavähile.

Termini all „suguelundite prekantseroossed kahjustused“ lõigus 4.1., mõistetakse emakakaela kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (CIN II/III), häbeme kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (VIN II/III) ja tupe kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (VaIN II/III).

Näidustus põhineb Silgard'i tõestatud efektiivsusel 16...45-aastastel naistel ja 16...26-aastastel meestel ning et on näidatud Silgard'i immunogeensust 9...15-aastastel lastel ja noorukitel.

#### *Kliinilised uuringud*

##### Efektiivsus naistel vanuses 16...26 aastat

Silgard'i efektiivsust hinnati naistel vanuses 16...26 aastat neljas platseebokontrolliga topeltpimesas randomiseeritud II ja III faasi kliinilises uuringus, millest võttis osa kokku 20 541 naist. Vaktsineeritud uuritavaid ei olnud varem HPV kandluse suhtes skriinitud.

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate hulgas olid HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud häbeme ja tupe kahjustused (suguelundite tüükad, VIN, VaIN) ja mis tahes raskusastmega CIN ja emakakaelavähid (protokoll 013, Future I); HPV 16 või 18-ga seotud CIN II/III ja AIS ja emakakaelavähid (protokoll 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiv nakkus ja haigus (protokoll 007) ja HPV 16-ga seotud püsiv nakkus (protokoll 005).

Esitatud on uuringuprotokollide kombineeritud analüüsist saadud efektiivsuse tulemused. Efektiivsus HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS puhul põhineb protokollidest 005 (ainult HPV 16-ga seotud tulemusnäitajad), 007, 013 ja 015 saadud andmetel. Efektiivsus kõikide teiste tulemusnäitajate puhul põhineb protokollidel 007, 013 ja 015. Jälgimisperioodi keskmine kestus uuringuprotokollides 005, 007, 013 ja 015 oli vastavalt 4,0, 3,0, 3,0 ja 3,0 aastat. Uuringuprotokollide 005, 007, 013 ja 015 kombineeritud analüüsis oli keskmine jälgimisperioodi kestus 3,6 aastat. Üksikute uuringute tulemused toetavad kombineeritud analüüsi tulemusi. Silgard oli efektiivne kõigi nelja vaktsiinis sisalduva HPV tüübi poolt põhjustatud haiguste vastu. Uuringu lõppedes jälgiti kahte III faasi uuringusse (013 ja 015) kaasatud patsiente kuni 4 aastat (keskmiselt 3,7 aastat).

Emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia (CIN) II/III astet (mõõdukas kuni raskekujuline düsplaasia) ja *in situ* adenokartsinoomi (AIS) kasutati kliinilistes uuringutes emakakaelakasvaja asendusmarkerina.

Efektiivsus isikutel, kes olid mitteinfitseeritud vaktsiini vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes

Esmased efektiivsuse analüüsid vaktsiini HPV tüüpide (HPV 6, 11, 16 ja 18) suhtes viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonis (n = kõik 3 vaktsineerimist ühe aasta jooksul pärast uuringuga liitumist, suuremate uuringuprotokolli rikkumisteta ning kes olid mitteinfitseeritud vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes enne esimest annust ning kuni 1 kuu pärast kolmandat annust (7. kuu)). Efektiivsust hinnati alates 7. kuu visiidist. 73% naistest olid liitumisel uuringuga mitteinfitseeritud (polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*, PCR) negatiivne ja seronegatiivne) kõigi nelja HPV tüübi suhtes.

Tabelis 2 on toodud vastavate tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused 2 aastat pärast uuringuga liitumist ja uuringu lõpus (keskmine jälgimisperioodi kestus 3,6 aastat) protokollijärgses populatsioonis.

Täiendavas analüüsis hinnati Silgard'i efektiivsust HPV 16/18-ga seotud CIN III ja AIS vastu.

**Tabel 2: Silgard'i efektiivsuse analüüs emakakaela kõrge astme muutuste vastu PPE populatsioonis**

	Silgard	Platseebo	% efektiivsus 2 aasta möödudes (95 % CI)	Silgard	Platseebo	% efektiivsus*** uuringu lõpus (95 % CI)
	Juhtude arv	Juhtude arv		Juhtude arv	Juhtude arv	
	Isikute arv*	Isikute arv*		Isikute arv*	Isikute arv*	
<b>HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
<b>HPV 16/18-ga seotud CIN III</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
<b>HPV 16/18-ga seotud AIS</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

\*Isikute arv, kelle puhul leidis pärast 7. kuud aset vähemalt üks järelkontrolli visiit.

\*\*Viroloogiliste andmete põhjal on esimene CIN III juht pikaajalise HPV 52 infektsiooniga patsiendil tõenäoliselt põhjuslikult seotud HPV 52-ga. Ainult ühes preparaadis 11-st leiti HPV 16 (32,5 kuu möödudes) ning seda ei avastatud LEEP (*Loop Electro-Excision Procedure*) protseduuri käigus eemaldatud koest. Teine CIN III juht leiti HPV 51 infektsiooniga patsiendil 1. uuringupäeval (2 proovis 9-st); HPV 16 leiti 51. uuringukuu biopsiauringul (1 proovis 9-st) ning HPV 56 leiti 52. uuringukuu LEEP protseduuri käigus eemaldatud koest (3 proovis 9-st).

\*\*\*Patsiente jälgiti kuni 4 aastat (keskmiselt 3,6 aastat).

Märkus. Punkthinnangud ja usaldusvahemikud on kohandatud järelkontrolli individuaalse aja järgi.

Uuringu lõpus oli kombineeritud protokollides:

- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud CIN I vastu 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4);
- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud CIN (I, II, III) või AIS vastu 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2);
- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VIN II/III ja VaIN II/III vastu vastavalt 100% (95% CI: 67,2, 100) ja 100% (95% CI: 55,4, 100);
- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud suguelundite tüügaste vastu 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9).

Protokollis 012 oli Silgard'i efektiivsus 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) HPV 16-ga ja 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) HPV 18-ga seotud püsiva infektsiooni 6-kuulise definitsiooni puhul [positiivsed analüüsid vastused kahel või enamal järjestikusel visiidil 6-kuulise vahega ( $\pm 1$  kuu) või kauem] pärast kuni 4 aastat (keskmine 3,6 aastat) kestnud järelkontrolli. Püsiva infektsiooni 12-kuulise definitsiooni puhul

oli efektiivsus HPV 16 vastu 100,0% (95% CI: 93,9, 100,0) ja HPV 18 vastu 100,0% (95% CI: 79,9, 100,0).

Efektiivsus naistel, kellel esinesid 1. uuringupäeval HPV 6, 11, 16 või 18 nakkuse või haiguse tunnused

Ei olnud tõendeid kaitse kohta haiguse eest, mida põhjustasid vaktsiini HPV tüübid, mille suhtes olid naised 1. uuringupäeval PCR-positiivsed. Naised, kes olid juba nakatunud ühe või enama vaktsiinga seotud HPV tüübiga enne vaktsineerimist, said kaitset kliinilise haiguse eest, mida põhjustasid ülejäänud vaktsiini HPV tüübid.

Efektiivsus eelneva HPV 6, 11, 16 või 18 poolt põhjustatud nakkuse või haigusega ja ilma selleta naistel

Modifitseeritud ravikavatsuse alusel teostatud analüüsi (–ITT - *intention to treat*) populatsiooni kuulusid naised sõltumata nende esialgsest HPV staatusest 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt üks kord ja kellel algas juhtude arvestus üks kuu pärast esimese annuse manustamist. Liitumisel uuringuga on see populatsioon ligilähedane naiste üldpopulatsioonile HPV nakkuse või haiguse olemasolu suhtes. Tulemuste kokkuvõtte on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3. Silgard'i efektiivsus emakakaela kõrge astme muutuste vastu modifitseeritud ITT populatsioonides (sh naised mis tahes HPV staatusega uuringu algul)**

	Silgard	Platseebo	% efektiivsus** 2 aasta möödudes (95 % CI)	Silgard	Platseebo	% efektiivsus ** uuringu lõpus (95 % CI)
	Juhtude arv Isikute arv*	Juhtude arv Isikute arv*		Juhtude arv Isikute arv*	Juhtude arv Isikute arv*	
<b>HPV 16- või HPV 18-ga seotud CIN II/III või AIS</b>	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
<b>HPV 16/18-ga seotud CIN III</b>	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
<b>HPV 16/18-ga seotud AIS</b>	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

\*Isikute arv, kelle puhul leidis pärast 30 päeva möödumist 1. päevast aset vähemalt üks järelkontrolli visiit  
\*\*Protsentuaalset efektiivsust arvutatakse kombineeritud protokollide põhjal. Efektiivsus HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS vastu põhineb protokollidest 005 (ainult HPV 16-ga seotud tulemusnäitajad), 007, 013 ja 015 saadud andmetel.

Patsiente jälgiti kuni 4 aastat (keskmiselt 3,6 aastat).

Märkus: punkthinnangud ja usaldusvahemikud on kohandatud järelkontrolli individuaalse aja järgi.

Efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VIN II/III vastu oli kombineeritud protokollides uuringu lõpus 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VaIN II/III vastu 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4) ning HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud suguelundite tüügaste vastu 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3).

Uuringute kogu populatsiooni 12%-l oli Pap-testi tulemus 1. päeval ebakorrapärane, viidates CINile. Naistel, kellel oli 1. päeval Pap-test ebakorrapärase tulemusega ning kes olid mitteinfitseeritud vastavate vaktsiini HPV tüüpide suhtes 1. päeval, säilis vaktsiini kõrge efektiivsus. Naistel, kellel oli 1. päeval Pap-test ebakorrapärase tulemusega ning kes olid juba nakatunud vastavate vaktsiini HPV tüüpidega 1. päeval, ei täheldatud vaktsiini efektiivsust.

## Kaitse emakakaela HPV haiguse üldise mõju eest 16...26-aastastel naistel

Silgard'i mõju emakakaela HPV haiguse (st ükskõik millise HPV tüübi poolt põhjustatud haiguse) üldisele riskile hinnati alates 30. päevast pärast esimese annuse manustamist 17599 isikul, kes osalesid kahes III faasi efektiivsuse uuringus (protokollid 013 ja 015). Naiste seas, kes ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga ning kellel oli 1. päeval negatiivne Pap-test, vähenes Silgard'i manustamise tulemusena vaktsiinis sisalduvate või mitte sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud CIN II/III või AIS esinemissagedus uuringu lõpus 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) ja suguelundite tüügaste esinemissagedus 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8).

Modifitseeritud ITT populatsioonis oli vaktsiinist saadav kasu (ükskõik millise HPV tüüpi poolt põhjustatud) CIN II/III või AIS ja suguelundite tüügaste üldise esinemissageduse suhtes palju väiksem (vähenemine vastavalt 18,4% [95% CI: 7,0, 28,4] ja 62,5% [95% CI: 54,0, 69,5]), sest Silgard ei mõjuta vaktsineerimise alguses olemas olevate infektsioonide või haiguse kulgu.

## Mõju otsustavatele emakakaela raviprotseduuridele

Silgard'i mõju otsustavate emakakaela raviprotseduuride sagedusele sõltumata põhjuslikest HPV tüüpidest hinnati 18150 isikul, kes osalesid protokollides 007, 013 ja 015. HPV nakkuseta populatsioonis (ilma 14 levinuma HPV tüübita ja negatiivse PaP testiga 1. uuringupäeval) vähenes uuringu lõpuks Silgard'i toimet naiste arv, kellele tehti otsustav emakakaela raviprotseduur (LEEP või konisatsioon elektrinoaga), 41,9% (95% CI: 27,7, 53,5). ITT populatsioonis oli vastav vähenemine 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

## Ristkaitse efektiivsus

Silgard'i efektiivsust 10 vaktsiinis mitte sisalduva HPV 16 või HPV 18-ga struktuurilt sarnase HPV tüübi (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) poolt põhjustatud CIN (kõik raskusastmed) ja CIN II/III või AIS vastu hinnati kombineeritud III faasi efektiivsuse andmebaasi (n = 17599) põhjal pärast keskmiselt 3,7 aastat (uuringu lõpp) kestnud järelkontrolli. Hinnati efektiivsust haiguse tulemusnäitajate vastu, mida põhjustasid vaktsiinis mitte sisalduvate HPV tüüpide eelnevalt kindlaks määratud kombinatsioonid. Uuringutel ei olnud piisavalt võimsust, et hinnata efektiivsust üksikute HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguste vastu.

Esmane analüüs viidi läbi tüübispetsiifilistes populatsioonides, kus naised pidid olema negatiivsed analüüsitava tüübi suhtes, kuid võisid olla positiivsed teiste HPV tüüpide suhtes (96% üldpopulatsioonist). Esmane analüüs 3 aasta möödudes ei saavutanud statistilist olulisust kõikide eelnevalt kindlaks määratud tulemusnäitajate osas. Tabelis 4 on toodud lõplikud uuringu lõpu tulemused CIN II/III või AIS kombineeritud esinemissageduse kohta selles populatsioonis pärast keskmiselt 3,7 aastat kestnud järelkontrolli. Kombineeritud tulemusnäitajate puhul demonstreeriti statistiliselt olulist efektiivsust HPV tüüpide vastu, mis on fülogeneetiliselt sarnased HPV 16-le (peamiselt HPV 31), samal ajal kui statistiliselt olulist efektiivsust ei täheldatud HPV tüüpide puhul, mis on fülogeneetiliselt sarnased HPV 18-le (sealhulgas HPV 45). Kümne üksiku HPV tüübi kohta saavutati statistiline olulisus ainult HPV 31 puhul.

**Tabel 4: CIN II/III või AIS tulemused ilma spetsiifilise HPV tüübita uuritavatel<sup>†</sup> (uuringu lõpu tulemused)**

Ilma $\geq 1$ HPV tüübita				
Kombineeritud tulemusnäitaja	Silgard juhud	Platseebo juhud	Efektiivsuse %	95% CI
(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 mitte-vaktsiini HPV tüüpi	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-le sarnased tüübid (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>
HPV-18-le sarnased tüübid (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>
A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 <sup>†</sup>
A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Uuringutel ei olnud võimsust, et hinnata efektiivsust üksikute HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguse vastu.

<sup>‡</sup> Efektiivsus põhines HPV 31-ga seotud CIN II/III või AIS vähenemisel

<sup>§</sup> Efektiivsus põhines HPV tüüpidega 31, 33, 52 ja 58 seotud CIN II/III või AIS vähenemisel

<sup>||</sup> Hõlmab analüüsi abil tuvastatud vaktsiinis mittesisalduvaid tüüpe 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59.

#### Efektiivsus naistel vanuses 24...45 aastat

Silgard'i efektiivsust naistel vanuses 24...45 aastat hinnati ühes platseebokontrollitud, topeltpimedas, randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 019, FUTURE III) 3817 naisel, kes kaasati uuringusse ja vaktsineeriti ilma neid eelnevalt HPV infektsiooni olemasolu suhtes skriinimata.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud ja HPV 16 või HPV 18-ga seotud püsiva infektsiooni (6 kuud), suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, adenokartsinoomi (AIS) ja emakakaelavähi kombineeritud esinemissagedust. Käesoleva uuringu järeluuringu keskmine kestvus oli 4 aastat.

#### Efektiivsus naiste seas, kes polnud vastava vaktsiini HPV tüübi (tüüpidega) kokku puutunud

Efektiivsuse esmased analüüsid viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonil (st, et kõik kolm vaktsinatsiooni 1-aastase uuringu osalemise ajal, ilma protokollist suurte kõrvalekalleteta ja vastavate HPV tüübi (tüüpidega) kokku mittepuutunud enne esimest annust ja ühe kuu vältel kuni 3. järelannuseni (7. kuu)). Efektiivsust mõõdeti pärast 7. kuu visiiti. Kokkuvõttes ei olnud uuringusse võtmisel 67% isikutest (PCR negatiivsed ja seronegatiivsed) kõigi nelja HPV tüübiga kokku puutunud.

Silgard'i efektiivsus HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste vastu, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 88,7% (95% CI: 78.1, 94.8).

Silgard'i efektiivsus HPV 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 84,7% (95% CI: 67.5, 93.7).

### Efektiivsus naistel HPV 6, 11, 16 või 18-st tingitud eelneva infektsiooni või haigusega ja ilma

Kogu analüüsi populatsioon (nn ITT populatsioon) kaasas naisi, olenemata HPV staatusest 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt ühel korral ja kelle uuringuloo arvestus algas alates uuringu 1. päevast. See populatsioon oli uuringusse kaasamisel ligilähedane naiste üldisele populatsioonile HPV infektsiooni või haiguse osas.

Silgard'i efektiivsus HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 47,2% (95% CI: 33.5, 58.2).

Silgard'i efektiivsus HPV 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 41,6% (95% CI: 24.3, 55.2).

### Efektiivsus naistel (vanuses 16...45 aastat), kellel esinesid eelneva nakkuse tunnused vaktsiini HPV tüübiga (seropositiivsed), mida ei olnud enam võimalik tuvastada vaktsineerimise alguses (PCR negatiivsed)

Post hoc analüüsidest oli vähemalt ühe vaktsiini annuse saanud isikutel, kellel esinesid eelneva nakkuse tunnused vaktsiini HPV tüübiga (seropositiivsed), mida ei olnud enam võimalik tuvastada vaktsineerimise alguses (PCR negatiivsed), Silgard'i haigusseisundi ennetamise efektiivsus 16...26-aastastel naistel sama HPV tüübi korral 100 % (95% CI: 62.8, 100.0; 0 vs. 12 juhtu [n = 2572 ühendatud uuringutest noorte naistega]) HPV 6-, 11-, 16-, ja 18-ga seotud CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ja suguelundite tüügaste vastu. Naistel vanuses 16...45 aastat oli HPV 16- ja 18-ga seotud püsiva nakkuse vastu efektiivsus 68.2% (95% CI: 17.9, 89.5; 6 vs. 20 juhtu [n= 832 kombineeritud noorte naiste ja täiskasvanud naiste uuringutest]).

### Efektiivsus meestel vanuses 16...26 aastat

Efektiivsust hinnati HPV 6, 11, 16, 18-ga seotud välissuguelundite tüügaste, peenise/lahkliha/pärakuümbruse intraepiteliaalse neoplaasia (PIN) astmete 1/2/3 ja püsiva infektsiooni vastu.

Silgard'i efektiivsust meestel vanuses 16...26 aastat hinnati ühes platseebokontrollitud, topeltpimedas, randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 020) 4055 mehel, kes kaasati uuringusse ja vaktsineeriti ilma neid eelnevalt HPV infektsiooni olemasolu suhtes skriinimata. Uuringu jälgimisperioodi keskmine kestvus oli 2,9 aastat.

Efektiivsust päraku intraepiteliaalse neoplaasia (AIN astmed 1/2/3) ja pärakuvähi, ja pärakusisese püsiva infektsiooni vastu hinnati 598 mehel (SILGARD = 299; platsebo = 299) protokollis 020, kes määratlesid ennast meestega vahekorras olevaks (MSM populatsioon).

Võrreldes üldise populatsiooniga on MSM populatsioonil kõrgem risk HPV infektsiooni tekkeks. Absoluutne kasu vaktsineerimisest pärakuvähi ennetamise mõttes üldises populatsioonis on arvatavalt väga madal.

HIV infektsioon oli välistav kriteerium (vt ka lõik 4.4).

### Efektiivsus meeste seas, kes ei olnud vastava vaktsiini HPV tüüpidega kokku puutunud

Efektiivsuse esmased analüüsid vaktsiini HPV tüüpide (HPV 6, 11, 16, 18) suhtes viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonil (st, et kõik kolm vaktsineerimist 1-aastase uuringus osalemise ajal, ilma protokollist suurte kõrvalekalleteta ja vastava(te) HPV tüübiga (tüüpidega) kokku mittepuutunud enne esimest annust ja ühe kuu vältel kuni 3. järelannuseni (7. kuu)). Efektiivsust mõõdeti alates pärast 7. kuu visiiti. Kokkuvõttes ei olnud uuringusse võtmisel 83% meestest (87% heteroseksuaalidest ja 61% MSM-st) (PCR negatiivne ja

seronegatiivne) ühegi neljast HPV tüübist kokku puutunud.

Päraku intraepiteeliaalse neoplaasia (AIN) II/III astet (mõõdukas kuni raskekujuline düsplaasia) kasutati kliinilistes uuringutes päarakukasvaja asendusmarkerina.

Tabelis 5 on toodud vastavate tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused uuringu lõpus (keskmine jälgimisperioodi kestus 2,4 aastat) protokollijärgses populatsioonis. Efektiivsust PIN astmete I/II/III vastu ei näidatud.

**Tabel 5: Silgard'i efektiivsuse analüüs välissuguelundite kahjustuste vastu PPE\* 16...26-aastaste meeste populatsioonis**

Tulemusnäitaja	Silgard		Platseebo		Efektiivsus, % (95% CI)
	N	Juhtumite arv	N	Juhtumite arv	
HPV 6/11/16/18-seotud välissuguelundite kahjustused					
Välissuguelundite kahjustused	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Suguelundite tüükad	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

\*Isikud PPE populatsioonis said kõik 3 vaktsinatsiooni 1 aasta jooksul peale uuringusse kaasamist, neil ei olnud suuri protokollist kõrvalekaldeid ja nad ei olnud vastava HPV tüüpi (tüüpidega) kokku puutunud enne 1. annust ja 1 kuu jooksul peale 3. annust (7. kuu).

Uuringu analüüsi lõpus päraku kahjustuste kohta MSM populatsioonis (keskmine jälgimisperioodi kestus 2,15 aastat) oli ennetav efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu 74,9% (95 % CI 8,8; 95,4; 3/194 versus 13/208) ja HPV 16- või 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu 86,6% (95 % CI 0,0; 99,7; 1/194 versus 8/208).

#### Efektiivsus meestel HPV 6, 11, 16 või 18-st tingitud eelneva infektsiooni või haigusega või ilma selleta

Kogu analüüsi populatsioon kaasas mehi, olenemata HPV staatusest 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt ühel korral ja kelle uuringuloo arvestus algas alates uuringu 1. päevast. See populatsioon oli uuringusse kaasamisel ligilähedane meeste üldisele populatsioonile HPV infektsiooni või haiguse osas.

SILGARD'i efektiivsus HPV 6, 11, 16, 18-ga seotud välissuguelundite tüügaste vastu oli 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

SILGARD'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, või 18-seotud AIN astmete II/III vastu ja HPV 16- või 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu MSM alamuuris oli vastavalt 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 versus 39/276) ja 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 versus 19/276 juhtu).

#### Kaitse HPV haiguse üldise mõju eest 16...26-aastastel meestel

Silgard'i mõju välissuguelundite kahjustuste üldisele riskile hinnati pärast esimese annuse manustamist 2545 isikutele, kes osalesid III faasi efektiivsuse uuringus (protokoll 020). Meeste seas, kes ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga, vähenes Silgard'i manustamise tulemusena vaktsiinis sisalduvate või mitte sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud välissuguelundite kahjustuste esinemissagedus 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). Kogu analüüsi populatsioonis (*Full Analysis Set*, FAS) oli vaktsiini kasu üldisele välissuguelundite kahjustuste esinemisele madalam, vähenedes 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), kuna Silgard ei mõjuta nende infektsioonide või haiguste käiku, mis on juba olemas vaktsineerimise alguses.

#### Mõju biopsiale ja kindlatele raviprotseduuridele

Silgard'i mõju biopsia astmetele ja välissuguelundite kahjustuste ravile, vaatamata põhjuslikele HPV tüüpidele, hinnati 2545 isikul, kes osalesid protokollis 020. Populatsioonis, kes ei olnud nakatunud HPV tüüpidega (ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga), vähendas Silgard meeste osakaalu uuringu lõpus, kellel tehti biopsia 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) ja keda raviti 47,7% (95% CI: 18,4;

67,1). FAS populatsioonis oli vastav vähenemine 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) ja 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

### *Immunogeensus*

#### Testid immuunvastuse hindamiseks

HPV vaktsiinde jaoks ei ole kindlaks määratud minimaalset antikehade taset, mida seostataks kaitsega.

Silgard'i immunogeensusust hinnati 20132 (Silgard n = 10723, platseebo n = 9409) tüdrukul ja naisel vanuses 9...26 aastat, 5417 (Silgard n = 3109, platseebo n = 2308) poisil ja meestel vanuses 9...26 aastat ja 3819 naisel vanuses 24...45 aastat (Silgard n = 1911, platseebo n = 1908).

Iga vaktsiini tüübi immunogeensususe hindamiseks kasutati tüübi spetsiifilisi immuunkatse – konkureerivat Luminexil põhinevat immuunkatset (*competitive Luminex-based immunoassay*, cLIA) koos tüübi spetsiifiliste standarditega. See kats mõõdab antikehasid võrreldes ühe neutraliseeriva epiitoobiga iga individuaalse HPV tüübi jaoks.

#### Immuunvastus Silgard'i suhtes esimesel kuul peale kolmandat annust

Kliinilistes uuringutes naistel vanuses 16...26 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV-18 vastu seropositiivseteks vastavalt 99,8%, 99,8%, 99,8% ja 99,5% Silgard'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes naistel vanuses 24...45 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV-18 vastu seropositiivseteks vastavalt 98,4%, 98,1%, 98,8% ja 97,4% Silgard'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes meestel vanuses 16...26 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 vastu seropositiivseteks vastavalt 98,9%, 99,2%, 98,8% ja 97,4% Silgard'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Silgard kutsus esile kõrged HPV-vastased GMTd 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist kõigis uuritud vanusegruppides.

Nii nagu eeldati, naistel vanuses 24...45 aastat (protokoll 019), olid mõõdetud antikeha tiitrid madalamad kui naistel vanuses 16...26 aastat.

HPV-vastased tasemed platseebot saanud isikutel, kes olid vabanenud HPV nakkusest (seropositiivsed ja PCR-negatiivsed), olid oluliselt madalamad, kui need, mida tekitas vaktsiin. Enamgi veel, HPV-vastased tasemed (GMTd) vaktsineeritud isikutel jäid III faasi uuringute pikaajalise jälgimisperioodi jooksul seroloogilise kaitse alampiirile või üle selle (vt all *Silgard'i immuunvastuse püsivus kliinilistes uuringutes*).

#### Silgard'i efektiivsuse teisendamine naistelt tüdrukutele

Üks kliiniline uuring (protokoll 016) võrdles Silgard'i immunogeensusust 10...15-aastastel tüdrukutel 16...23-aastaste naiste omaga. Vaktsiinigrupis olid kolmanda annuse manustamise järgse kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini serotüüpidele seropositiivseks 99,1 kuni 100% uuritavatest.

Tabel 6 võrdleb HPV 6-, 11-, 16- ja 18-vastaseid GMTsid 1 kuu pärast 3. annust 9...15-aastastel tüdrukutel 16...26-aastaste naiste omaga.

**Tabel 6. Immunogeensuse teisendamine 9...15-aastastele tüdrukutele 16...26-aastastelt naistelt (protokollijärgne populatsioon) põhinedes cLIA abil mõõdetud tiitritele**

	9...15-aastased tüdrukud (Protokollid 016 ja 018)		16...26-aastased naised (Protokollid 013 ja 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT – keskmine geomeetriline tiiter; ühikuks mMU/ml (mMU = *milli-Merck units*, milli-Merck ühikud)

HPV-vastased vastused 7. kuul 9...15-aastastel tüdrukutel olid mitte kehvemad kui HPV-vastased vastused 16...26-aastastel naistel, kellel immunogeensus määrati kindlaks III faasi uuringutes. Immunogeensus sõltus vanusest ning HPV-vastased tasemed olid 7. kuul oluliselt kõrgemad alla 12-aastastel noortel kui neist vanematel lastel.

Põhinedes sellele immunogeensuse teisendamisele järeldatakse Silgard'i efektiivsust 9...15-aastastel tüdrukutel.

#### Silgard'i efektiivsuse teisendamine meestelt poistele

Kolm kliinilist uuringut (protokollid 016, 018 ja 020) võrdlesid Silgardi immunogeensust 9...15-aastastel poistel 16...26-aastaste meeste omaga. Vaktsiinigrupis olid kolmanda annuse manustamise järgselt ühe kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini serotüüpidele seropositiivseks 97,4 kuni 99,9% uuritavatest.

Tabel 7 võrdleb HPV 6-, 11-, 16- ja 18-vastaseid GMTsid 1 kuu pärast 3. annust 9...15-aastastel poistel 16...26-aastaste meeste omaga.

**Tabel 7: Immunogeensuse teisendamine 9...15-aastastele poistele 16...26-aastastelt meestelt (protokollijärgne populatsioon) põhinedes cLIA abil mõõdetud tiitritele**

	9- kuni 15-aastased poisid		16- kuni 26-aastased mehed	
	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- keskmine geomeetriline tiiter; ühikuks mMU/ml (mMU = *milli-Merck units*, milli-Merck ühikud)

HPV-vastased vastused olid 7. kuul 9...15-aastastel poistel mitte kehvemad kui HPV-vastased vastused 16...26-aastastel meestel, kellel immunogeensus määrati kindlaks III faasi uuringutes. Immunogeensus sõltus vanusest ning HPV-vastased tasemed olid 7. kuul oluliselt kõrgemad noorematel isikutel.

Põhinedes sellele immunogeensuse teisendamisele järeldatakse Silgard'i efektiivsust 9...15-aastastel poistel.

#### Silgard'i immuunvastuse püsivus kliinilistes uuringutes

Naistel vanuses 16...26 aastat oli pikim immunogeensuse jälgimisperiood protokollis 007, kus tipnesid 7. kuul HPV 6-, HPV 11-, HPV 16- ja HPV 18-vastased GMTd. GMTd langesid kuni 24. kuuni ning seejärel stabiliseerusid vähemalt kuni 60. kuuni. Immuunsuse täpset kestust pärast 3-annuselise skeemi läbimist ei ole kindlaks määratud.

III faasi uuringute lõpuks, kus osalesid naised vanuses 16...26 aastat, olid vastavalt immunogeensus protokollile Silgard'i saanud patsientidest cLIA põhjal seropositiivsed 90%, 95%, 98% ja 60 % populatsioonist vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes.

III faasi uuringus, kus osalesid 24...45- aastased naised, olid pärast keskmiselt 4-aastast järeluurimist vastavalt immunogeensus protokollile Silgard'i saanud patsientidest cLIA põhjal seropositiivsed 91,5%, 92,0%, 97,4% ja 47,9 % populatsioonist vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes.

III faasi uuringus, kus osalesid 16...26- aastased mehed, olid pärast keskmiselt 2,9-aastast järeluurimist vastavalt immunogeensus protokollile Silgard'i saanud patsientidest cLIA põhjal seropositiivsed 88,9%, 94,0 %, 97,9 % ja 57,1% populatsioonist vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes.

Pikemal jälgimisperioodil naistel vanuses 16...45 aastat ja meestel vanuses 16...26 aastat, olid isikud, kes olid cLIA põhjal uuringu lõpus HPV 6-, 11-, 16-, 18 antikehade suhtes seronegatiivsed, siiski kaitstud kliinilise haiguse vastu.

#### Tõendid anamnestilise reaktsiooni (immuunmälu) kohta

Vaktsineeritud naistel, kes olid seropositiivsed vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes enne vaktsineerimist, täheldati tõendeid anamnestilise reaktsiooni olemasolu kohta. Lisaks oli vaktsineeritudel, kes said lisaannuse Silgard'i 5 aastat pärast vaktsineerimise algust kiire ja tugev anamnestiline reaktsioon, mis ületas 1 kuu pärast kolmandat annust mõõdetud HPV-vastaseid GMTsid.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ei ole kohaldatav.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ühekordse annuse ja kroonilise toksilisuse ja paikse taluvuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

SILGARD kutsus tiinetel rottidel esile spetsiifiliste antikehade tekke HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 vastu pärast ühte või korduvat intramuskulaarset süsti. Kõigi nelja HPV tüübi vastased antikehad kandusid järglastele üle tiinuse ja võimalikult imetamise ajal. Puudusid raviga seotud toimed arengule, käitumisele, reproduktiivsele funktsioonile või järglaste viljakusele.

SILGARD'i manustamisel rottidele sama suurte doosidena, nagu inimestele (120 mcg kogu proteiin), ei olnud mõju reproduktiivsele sooritusele, sh viljakusele, spermahulgale ja sperma liikumisvõimele ning puudusid vaktsiiniga seotud suured või histomorfoloogilised muutused munandites ja muutused munandite kaalus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
L-histidiin  
Polüsorbaat 80  
Naatriumboraat  
Süstevesi

Vaktsiini abiaine kohta vt lõik 2.

## 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml suspensiooni (FluroTec- või teflonkattega klorobutüüli elastomeerist) korgi ja pealt ära käiva plastikkaanega (alumiiniumist volditud kaanega) klaasist) viaalis, 1, 10 või 20 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erinõuded hävitamiseks ja muud juhised käsitsemiseks

Vaktsiin on kasutamiskvaliteetne; seda ei ole vaja lahjendada ega lahustada. Kasutada tuleb vaktsiini soovitatavat täisannust.

Enne kasutamist korralikult loksutada. Vaktsiini suspendeerimiseks on vaja seda vahetult enne manustamist korralikult loksutada.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse korral visake vaktsiin minema.

### *Üheannuselise viaali kasutamine*

Eemaldage üheannuselise viaalist 0,5 ml vaktsiiniannus steriilse nõela ja süstla abil, mis ei sisalda säilitusaineid, antiseptikume ega detergente. Kui üheannuselise viaali kork on läbistatud, tuleb vaktsiin ära kasutada kohe ning viaal minema visata.

### Hävitamine

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

20. september 2006

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Silgard süstesuspensioon süstelis.

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 annus (0,5 ml) sisaldab umbes:

20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 6 L1-proteiini <sup>2,3</sup>
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 11 L1-proteiini <sup>2,3</sup>
40 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 16 L1-proteiini <sup>2,3</sup>
20 mikrogrammi	inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 18 L1-proteiini <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Inimese papilloomiviirus, *Human Papillomavirus*, HPV.

<sup>2</sup> L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat

<sup>3</sup> adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 mikrogrammi alumiiniumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon süstelis.

Enne loksutamist võib Silgard olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Silgard on vaktsiin, mida võib kasutada alates 9. eluaastast, et ennetada:

- suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) prekantseroosseid kahjustusi ja emakakaelavähki, mis on põhjuslikult seotud kindlate onkogeensete inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpidega
- suguelundite tüükaid (teravad kondüloomid), mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.

Vaata lõike 4.4 ja 5.1, kus on oluline informatsioon näidustuses olevate andmete kohta.

Silgard'i kasutamine peab vastama ametlikele soovitudele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Peamine vaktsinatsiooniskeem koosneb kolmest eraldi 0,5 ml annusest, mis annustatakse vastavalt järgmisele ajakavale: 0., 2. ja 6. kuul.

Kui on vajalik teistsugune vaktsinatsiooniskeem, tuleb teine annus manustada vähemalt 1 kuu pärast esimest annust ja kolmas annus vähemalt 3 kuud pärast teist annust. Kõik kolm annust tuleb anda ühe aasta jooksul.

Vajadust revaktsineerimise järele ei ole kindlaks tehtud.

Kui esimese annusena manustatakse Silgard'i, on soovitatav kolmest annusest koosnev vaktsinatsiooniskeem lõpule viia Silgard'iga (vt lõik 4.4).

*Lapsed:* Silgard'i kasutamise ohutus ja efektiivsus alla 9-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.(vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

Vaktsiin tuleb süstida intramuskulaarselt. Eelistatud kohaks on õlavarre deltalihase piirkond või reie ülemine eesmine külgmise ala.

Silgard'i ei tohi süstida intravaskulaarselt. Subkutaanset ega intradermaalset manustamist ei ole uuritud. Neid manustamisviise ei soovitata (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või ükskõik millise abiaine suhtes.

Isikutele, kellel ilmnevad Silgard'i annuse manustamise järgselt ülitundlikkusele viitavad sümptomid, ei tohi rohkem Silgard'i annuseid manustada.

Silgard'i manustamine tuleb edasi lükata isikutel, kellel on äge raske palavikuga haigus. Siiski väikese nakkuse, nagu ülemiste hingamisteede kergekujuline infektsioon või subfebriliteet, olemasolu ei ole immuniseerimisel vastunäidustuseks.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Otsustades patsienti vaktsineerida, peab võtma arvesse riski eelnevaks kokkupuuteks HPV-ga ja võimalikku kasu vaktsineerimisest.

Nagu kõigi süstitavate vaktsiinide puhul, peavad vaktsiini manustamise korral alati käepärast olema harvaesineva anafülaktilise reaktsiooni raviks vajalikud meditsiinilised võimalused.

Mistahes vaktsineerimise järgselt võib tekkida sünnikoop (minestamine), seda eelkõige noorukitel ja noortel täiskasvanutel. Vaktsineerimisel Silgard'iga on täheldatud minestamist, vahel koos kukkumisega ja/ või toonilis-klooniliste liigutustega (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb vaktsineerituid umbes 15 minuti vältel pärast Silgard'i manustamist hoolikalt jälgida.

Sarnaselt ükskõik millise vaktsiiniga ei pruugi vaktsineerimine Silgard'iga tagada kaitset kõigile vaktsineeritutele.

Silgard kaitseb ainult haiguste eest, mida põhjustavad HPV tüübid 6, 11, 16 ja 18, ning piiratud määral haiguste eest, mida põhjustavad teatud sarnased HPV tüübid (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks.

Silgard on mõeldud ainult profülaktiliseks kasutamiseks ja ei mõju aktiivsele HPV nakkusele või tõendatud kliinilisele haigusele. Silgard'il pole näidatud ravivat toimet. Seetõttu ei ole vaktsiin näidustatud emakakaelakasvaja, raskekujuliste emakakaela, häbeme või tupe düsplastiliste kahjustuste ega suguelundite tüügaste raviks. Samuti ei ole see ette nähtud teiste tõendatult HPVga seotud kahjustuste edasi arenemise ennetamiseks

Silgard ei kaitse kahjustuste eest, mis on põhjustatud vaktsiini HPV tüübi poolt, millega patsient oli nakatunud vaktsineerimise ajaks (vt lõik 5.1).

Silgardi kasutamisel täiskasvanud naistel peab arvestama erinevates geograafilistes piirkondades

esinevate erinevate HPV tüüpidega.

Vaktsineerimine ei asenda tavalist emakakaela sõeluuringut. Kuivõrd ükski vaktsiin ei ole 100% efektiivne ning Silgard ei kaitse kõikide HPV tüüpide või olemasolevate HPV nakkuste eest, siis on tavaline emakakaela sõeluuring jätkuvalt kriitilise tähtsusega ning selles osas tuleb jälgida kohalikke soovitusi.

Puuduvad andmed Silgard'i kasutamise kohta kahjustunud immuunvastusega isikutel. Tugeva immunosupressiivse ravi, geneetilise defekti, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse tõttu või muul põhjusel kahjustunud immuunvastusega isikud võivad mitte anda immuunvastust vaktsiinile.

Vaktsiini tuleb ettevaatusega manustada trombotsütoopenia või mistahes hüübimishäirega isikutele, sest lihasesisese manustamise järgselt võib neil tekkida verejooks.

Kaitse kestvus on hetkel teadmata. Püsivat kaitseefektiivsust on täheldatud 4,5 aastat pärast 3-annuselise manustamisskeemi lõpetamist. Pikemaajalised järeluurinud käivad (vt lõik 5.1).

Puuduvad ohutuse, immunogeensuse või efektiivsuse andmed, mis toetaksid Silgard'i manustamist vaheldumisi teiste HPV vaktsiinidega.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kliinilistest uuringutest jäid välja isikud, kes olid saanud immunoglobuliini või verepõhiseid tooteid kuni 6 kuud enne vaktsiini esimest annust.

##### Kasutamine koos teiste vaktsiinidega

Silgard'i manustamine samal ajal (kuid süstitavate vaktsiinide puhul erinevates süstekohtades) B-hepatiidi (rekombinantse) vaktsiiniga ei seganud immuunvastuseid HPV tüüpidele. Seroloogilise kaitse määr (isikute osa, kes saavutasid seroloogilise kaitse taseme B-hepatiidi pinna antigeeni suhtes  $\geq 10$  mIU/ml) ei muutunud (96,5% samaaegsel vaktsineerimisel ning 97,5% ainult B-hepatiidi vaktsiini korral). Vaktsiinide koosmanustamisel oli anti-HBs antikeha tiitrite geomeetriline keskmine madalam, ent selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada.

Silgard'i võib manustada koos difteeria (D), teetanuse (T) või läkaköha [atsellulaarne, komponent] (Pa) ja/või poliomüeliidi [inaktiveeritud] (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini booster-annusega, ilma oluliste häireteta antikehade tekkes ühegi komponendi või vaktsiini puhul. Siiski oli täheldatavad madalamad HPV-vastased GMTd koosmanustanute grupis. Selle tähelepaneku kliiniline tähtsus ei ole teada. See baseerub kliinilise uuringu tulemustel, millega kombineeritud DTPa-IPV vaktsiini manustati samaaegselt Silgard'i esimese annusega (vt lõik 4.8).

Silgard'i manustamist koos teiste vaktsiinidega, kui ülal nimetatud, ei ole uuritud.

##### Kasutamine koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Kliinilistes uuringutes kasutas hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid vaktsineerimisperiodi jooksul 57,5% Silgard'i saanud naistest vanuses 16...26 aastat ja 31,2% naistest vanuses 24...45 aastat. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei paistnud mõjutavat immuunvastust Silgard'ile.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Rasedatel naistel ei ole tehtud spetsiaalseid uuringuid vaktsiiniga. Kliinilise arenguprogrammi jooksul teatati vähemalt ühest rasedusest 3819 naisel (vaktsiin = 1894 vs platseebo = 1925). Ebasoodsa lõpptulemusega raseduste puhul ei olnud Silgard'i ja platseebot saanud isikutel väärarengute iseloomu

ja osakaalu osas olulisi erinevusi. Need rasedate kohta olevad andmed (üle 1000 juhtumi) ei viita ei väärtarengut põhjustavale ega loote-/vast sündinute toksilisusele.

Raseduse ajal Silgard'i manustamisel saadud andmed ei andnud mingeid ohusignaale. Siiski on need andmed ebapiisavad soovitamaks Silgard'i kasutamist raseduse ajal. Vaksineerimise peab edasi lükkama kuni rasedus on lõppenud.

#### Imetamine

Kliiniliste uuringute vaksineerimise perioodil on Silgard'i või platseebot saanud rinnaga toitvate emade puhul kõrvaltoimete esinemissagedused emal ja rinnapiimatoidul oleval lapsel vaksineerimise ja platseeborühmade vahel võrreldavad. Lisaks oli vaktsiini immunogeensus vaktsiini manustamise ajal võrreldav rinnaga toitvatel ja mittetoitvatel naistel.

Seetõttu võib Silgard'i kasutada imetamise ajal.

#### Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet paljunemisvõimet kahjustava toksilisuse suhtes (vt lõik 5.3). Rottidel ei täheldatud mõju isaste viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### ***A. Ohutusandmete kokkuvõte***

Seitsmes kliinilises uuringus (neist 6 olid platseebokontrolliga) manustati Silgard'i või platseebot uuringuga liitumise päeval ning umbes 2 ja 6 kuud hiljem. Üksikud patsiendid (0,2%) katkestasid uuringu kõrvaltoimete tõttu. Ohutust hinnati kas kogu uuringu populatsioonis (6 uuringus) või uuringu populatsiooni varem määratletud alarühmas (ühes uuringus) Vaktsiinide Uurimiskeskuse (USA Riikliku Tervishoiuinstituudi Vaktsiinide Uurimiskeskus, *Vaccine Research Center of National Institutes of Health*) abiga vaksineerimiseaegil põhineval vaatlusel 14 päeva jooksul pärast iga Silgard'i või platseebot süsti. Vaktsineerimiseaegil põhineva Vaktsiinide Uurimiskeskuse abiga toimunud vaatlusel jälgiti 10 088 Silgard'i saanud uuritavat (6995 naist vanuses 9...45 aastat ja 3093 meest vanuses 9...26 aastat uuringuga liitumisel) ja 7995 platseebot saanud isikut (5692 naist ja 2303 meest).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida täheldati, olid seotud süstekohaga (77,1% vaksineeritustest 5 päeva jooksul peale vaksineerimist) ja peavaluga (16,6% vaksineeritustest). Antud kõrvaltoimed olid tavaliselt kerge või keskmise raskusastmega.

#### ***B. Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina***

##### **Kliinilised uuringud**

Tabel 1 näitab Silgard'i saanud isikutel täheldatud vaktsiiniga seotud kõrvaltoimeid esinemusega vähemalt 1,0%-l ning mida täheldati ka sagedamini kui platseebot saanutel. Need on rühmitatud vastavalt esinemissagedusele kasutades järgmist jaotust:

[väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ).

##### **Turustamisejärgne kogemus**

Tabel 1 sisaldab ka täiendavaid kõrvaltoimeid, millest on ülemaailmselt spontaanselt teatatud turustamisejärgselt pärast Silgard'i kasutamist. Kuna nendest kõrvaltoimetest teatati vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonis, ei ole alati võimalik usaldusväärset hinnata nende

esinemissagedust või kindlaks määrata põhjuslikku seost vaktsineerimisega. Seega on nende kõrvaltoimete esinemissageduseks „teadmata“.

**Tabel 1: Kliiniliste uuringute ja turustamisejärgse jälgimise käigus Silgard'i manustamisel tekkinud kõrvaltoimed**

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Teadmata	Süstekoha tselluliit*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura*, lümfadenopaatia*
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Teadmata	Peeringlus <sup>1</sup> *, Guillain-Barré sündroom*, minestus, millega kaasnevad mõnikord toonilis-kloonilised liigutused*
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus
	Teadmata	Oksendamise*
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Valu jäsemetes
	Teadmata	Artralgia*, müalgia*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Süstekohas: erüteem, valu, paistetust
	Sage	Pürektsia Süstekohas: hematoom, kihelus
	Teadmata	Asteenia*, külmavärinad*, väsimus*, halb enesetunne*

\* Turustamisejärgsed kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<sup>1</sup> Kliiniliste uuringute käigus täheldati peapööritust sagedase kõrvaltoimena naistel. Meeste puhul ei täheldatud peapööritust vaktsiini saanute hulgas sagedamini kui platseebot saanute hulgas.

Täiendavalt kõrvaltoimed kliinilistest uuringutest, mida uurijad hindasid olevat seotud vaktsiini või platseeboga ning mida täheldati vähem kui 1%-l juhtudest.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: bronhospasm.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: urtikaaria.

Silgard'i rühmas teatati üheksast (0,06%) urtikaaria juhtumist ja abiaineid sisaldava platseeborühmas teatati 20-st (0,15%) urtikaaria juhtumist.

Kliinilistes uuringutes teatasid ohutuspopulatsiooni patsiendid kõikidest uutest haigestumistest järelperioodi jooksul. Silgard'i saanud 15 706 patsiendi ja platseebot saanud 13617 patsiendi seas esines 39 mittespetsiifilise artriidi/artropaatia juhtumit, 24 Silgard'i rühmas ja 15 platseeborühmas.

Ühes kliinilises uuringus, kus manustati 843-le tervele täiskasvanud mehele ja 11-17 aastastele naistele Silgard'i esimene annus samaaegselt kombineeritud difteeria, teetanuse ja läkakõha [atsellulaarne, komponent] ja poliomüeliidi [inaktiveeritud] booster-annusega näitas, et samaaegsele manustamisele järgnevalt täheldati sagedamini süstekoha sügelust ja peavalu. Erinevusi, mida täheldati, oli < 10% ja suuremalt osalt olid kerge või keskmise raskusastmega.

## 4.9 Üleannustamine

Teatatud on Silgard'i soovitatust suuremate annuste manustamisest.

Üldjuhul oli üleannustamise korral kirjeldatud kõrvaltoimete profiil võrreldav Silgard'i soovitatavate üksikannuste manustamisel täheldatuga.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusvaktsiin, ATC-kood: J07BM01

#### *Toimemehhanism*

Silgard on adjuvandiga mittenakkuslik rekombinantne neljavalentne vaktsiin, mis on valmistatud HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 peamise kapsiidivalgu L1 kõrgpuhastatud viirusesarnastest osakestest (*virus-like particle*, VLP). VLPid ei sisalda viiruselist DNA-d. VLPid ei saa nakatada rakke, paljuneda ega põhjustada haigust.

HPV nakatab ainult inimesi, kuid loomkatsed analoogsete papilloomiviirustega viitavad, et L1 VLP vaktsiinide efektiivsust vahendavad humoraalsed immuunvastused.

HPV 16 ja HPV 18 põhjustavad hinnanguliselt umbes 70% emakakaelavähi; 80% *in situ* adenokartsinoomi (AIS); 45...70% emakakaela kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN II/III); 25% emakakaela madala astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN I) ning ligikaudu 70% HPV-ga seotud häbeme (VIN II/III) ja tupe (VaIN II/III) kõrge astme intraepiteliaalse neoplaasia juhtudest. HPV 6 ja 11 põhjustavad umbes 90% suguelundite tüügaste ja 10% emakakaela madala astme intraepiteliaalse neoplaasia (CIN I) juhtudest. CIN III ja AIS on tunnustatud vahetud eelastmed invasiivsele emakakaelavähile.

Termini all „suguelundite prekantseroossed kahjustused“ lõigus 4.1., mõistetakse emakakaela kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (CIN II/III), häbeme kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (VIN II/III) ja tupe kõrge astme intraepiteliaalset neoplaasiat (VaIN II/III).

Näidustus põhineb Silgard'i tõestatud efektiivsusel 16...45-aastastel naistel ja 16...26-aastastel meestel ning et on näidatud Silgard'i immunogeensust 9...15-aastastel lastel ja noorukitel.

#### *Kliinilised uuringud*

##### Efektiivsus naistel vanuses 16...26 aastat

Silgard'i efektiivsust hinnati naistel vanuses 16...26 aastat neljas platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud II ja III faasi kliinilises uuringus, millest võttis osa kokku 20 541 naist. Vaktsineeritud uuritavaid ei olnud varem HPV kandluse suhtes skriinitud.

Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate hulgas olid HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud häbeme ja tupe kahjustused (suguelundite tüükad, VIN, VaIN) ja mis tahes raskusastmega CIN ja emakakaelavähid (protokoll 013, Future I); HPV 16 või 18-ga seotud CIN II/III ja AIS ja emakakaelavähid (protokoll 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiv nakkus ja haigus (protokoll 007) ja HPV 16-ga seotud püsiv nakkus (protokoll 005).

Esitatud on uuringuprotokollide kombineeritud analüüsist saadud efektiivsuse tulemused. Efektiivsus HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS puhul põhineb protokollidest 005 (ainult HPV 16-ga seotud tulemusnäitajad), 007, 013 ja 015 saadud andmetel. Efektiivsus kõikide teiste tulemusnäitajate puhul põhineb protokollidel 007, 013 ja 015. Jälgimisperioodi keskmine kestus uuringuprotokollides 005, 007, 013 ja 015 oli vastavalt 4,0, 3,0, 3,0 ja 3,0 aastat. Uuringuprotokollide 005, 007, 013 ja 015 kombineeritud analüüs oli keskmine jälgimisperioodi kestus 3,6 aastat. Üksikute uuringute tulemused toetavad kombineeritud analüüsi tulemusi. Silgard oli efektiivne kõigi nelja vaktsiinis sisalduva HPV tüübi poolt põhjustatud haiguste vastu. Uuringu lõppedes jälgiti kahte III faasi uuringusse (013 ja 015) kaasatud patsiente kuni 4 aastat (keskmiselt 3,7 aastat).

Emakakaela intraepiteliaalse neoplaasia (CIN) II/III astet (mõõdukas kuni raskekujuline düsplaasia) ja *in situ* adenokartsinoomi (AIS) kasutati kliinilistes uuringutes emakakaelakasvaja asendusmarkerina.

Efektiivsus isikutel, kes olid mitteinfitseeritud vaktsiini vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes

Esmased efektiivsuse analüüsid vaktsiini HPV tüüpide (HPV 6, 11, 16 ja 18) suhtes viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonis (n = kõik 3 vaktsineerimist ühe aasta jooksul pärast uuringuga liitumist, suuremate uuringuprotokolli rikkumisteta ning kes olid mitteinfitseeritud vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes enne esimest annust ning kuni 1 kuu pärast kolmandat annust (7. kuu)). Efektiivsust hinnati alates 7. kuu visiidist. 73% naistest olid liitumisel uuringuga mitteinfitseeritud (polümeraasi ahelreaktsioon (*polymerase chain reaction*, PCR) negatiivne ja seronegatiivne) kõigi nelja HPV tüübi suhtes.

Tabelis 2 on toodud vastavate tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused 2 aastat pärast uuringuga liitumist ja uuringu lõpus (keskmine jälgimisperioodi kestus 3,6 aastat) protokollijärgses populatsioonis.

Täiendavas analüüsis hinnati Silgard'i efektiivsust HPV 16/18-ga seotud CIN III ja AIS vastu.

**Tabel 2: Silgard'i efektiivsuse analüüs emakakaela kõrge astme muutuste vastu PPE populatsioonis**

	Silgard	Platseebo	% efektiivsus 2 aasta möödudes (95 % CI)	Silgard	Platseebo	% efektiivsus*** uuringu lõpus (95 % CI)
	Juhtude arv	Juhtude arv		Juhtude arv	Juhtude arv	
	Isikute arv*	Isikute arv*		Isikute arv*	Isikute arv*	
<b>HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS</b>	0 8487	53 8460	100,0 (92,9, 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5, 99,8)
<b>HPV 16/18-ga seotud CIN III</b>	0 8487	29 8460	100 (86,5, 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4, 99,6)
<b>HPV 16/18-ga seotud AIS</b>	0 8487	6 8460	100 (14,8, 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6, 100,0)

\*Isikute arv, kelle puhul leidis pärast 7. kuud aset vähemalt üks järelkontrolli visiit.

\*\*Viroloogiliste andmete põhjal on esimene CIN III juht pikaajalise HPV 52 infektsiooniga patsiendil tõenäoliselt põhjuslikult seotud HPV 52-ga. Ainult ühes preparaadis 11-st leiti HPV 16 (32,5 kuu möödudes) ning seda ei avastatud LEEP (*Loop Electro-Excision Procedure*) protseduuri käigus eemaldatud koest. Teine CIN III juht leiti HPV 51 infektsiooniga patsiendil 1. uuringupäeval (2 proovis 9-st); HPV 16 leiti 51. uuringukuu biopsiauringul (1 proovis 9-st) ning HPV 56 leiti 52. uuringukuu LEEP protseduuri käigus eemaldatud koest (3 proovis 9-st).

\*\*\*Patsiente jälgiti kuni 4 aastat (keskmiselt 3,6 aastat).

Märkus. Punkthinnangud ja usaldusvahemikud on kohandatud järelkontrolli individuaalse aja järgi.

Uuringu lõpus oli kombineeritud protokollides:

- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud CIN I vastu 95,9% (95% CI: 91,4, 98,4);
- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud CIN (I, II, III) või AIS vastu 96,0% (95% CI: 92,3, 98,2);
- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VIN II/III ja VaIN II/III vastu vastavalt 100% (95% CI: 67,2, 100) ja 100% (95% CI: 55,4, 100);
- Silgard'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud suguelundite tüügaste vastu 99,0% (95% CI: 96,2, 99,9).

Protokollis 012 oli Silgard'i efektiivsus 98,7% (95% CI: 95,1, 99,8) HPV 16-ga ja 100,0% (95% CI: 93,2, 100,0) HPV 18-ga seotud püsiva infektsiooni 6-kuulise definitsiooni puhul [positiivsed analüüsid vastused kahel või enamal järjestikusel visiidil 6-kuulise vahega ( $\pm 1$  kuu) või kauem] pärast kuni 4 aastat (keskmine 3,6 aastat) kestnud järelkontrolli. Püsiva infektsiooni 12-kuulise definitsiooni puhul

oli efektiivsus HPV 16 vastu 100,0% (95% CI: 93,9, 100,0) ja HPV 18 vastu 100,0% (95% CI: 79,9, 100,0).

Efektiivsus naistel, kellel esinesid 1. uuringupäeval HPV 6, 11, 16 või 18 nakkuse või haiguse tunnused

Ei olnud tõendeid kaitse kohta haiguse eest, mida põhjustasid vaktsiini HPV tüübid, mille suhtes olid naised 1. uuringupäeval PCR-positiivsed. Naised, kes olid juba nakatunud ühe või enama vaktsiinga seotud HPV tüübiga enne vaktsineerimist, said kaitset kliinilise haiguse eest, mida põhjustasid ülejäänud vaktsiini HPV tüübid.

Efektiivsus eelneva HPV 6, 11, 16 või 18 poolt põhjustatud nakkuse või haigusega ja ilma selleta naistel

Modifitseeritud ravikavatsuse alusel teostatud analüüsi (–ITT - *intention to treat*) populatsiooni kuulusid naised sõltumata nende esialgsest HPV staatusest 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt üks kord ja kellel algas juhtude arvestus üks kuu pärast esimese annuse manustamist. Liitumisel uuringuga on see populatsioon ligilähedane naiste üldpopulatsioonile HPV nakkuse või haiguse olemasolu suhtes. Tulemuste kokkuvõtte on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3. Silgard'i efektiivsus emakakaela kõrge astme muutuste vastu modifitseeritud ITT populatsioonides (sh naised mis tahes HPV staatusega uuringu algul)**

	Silgard	Platseebo	% efektiivsus** 2 aasta möödudes (95 % CI)	Silgard	Platseebo	% efektiivsus ** uuringu lõpus (95 % CI)
	Juhtude arv Isikute arv*	Juhtude arv Isikute arv*		Juhtude arv Isikute arv*	Juhtude arv Isikute arv*	
<b>HPV 16- või HPV 18-ga seotud CIN II/III või AIS</b>	122 9831	201 9896	39,0 (23,3, 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1, 60,7)
<b>HPV 16/18-ga seotud CIN III</b>	83 9831	127 9896	34,3 (12,7, 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0, 57,9)
<b>HPV 16/18-ga seotud AIS</b>	5 9831	11 9896	54,3 (<0, 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (<0, 87,3)

\*Isikute arv, kelle puhul leidis pärast 30 päeva möödumist 1. päevast aset vähemalt üks järelkontrolli visiit  
\*\*Protsentuaalset efektiivsust arvutatakse kombineeritud protokollide põhjal. Efektiivsus HPV 16/18-ga seotud CIN II/III või AIS vastu põhineb protokollidest 005 (ainult HPV 16-ga seotud tulemusnäitajad), 007, 013 ja 015 saadud andmetel.

Patsiente jälgiti kuni 4 aastat (keskmiselt 3,6 aastat).

Märkus: punkthinnangud ja usaldusvahemikud on kohandatud järelkontrolli individuaalse aja järgi.

Efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VIN II/III vastu oli kombineeritud protokollides uuringu lõpus 73,3% (95% CI: 40,3, 89,4), HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud VaIN II/III vastu 85,7% (95% CI: 37,6, 98,4) ning HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud suguelundite tüügaste vastu 80,3% (95% CI: 73,9, 85,3).

Uuringute kogu populatsiooni 12%-l oli Pap-testi tulemus 1. päeval ebakorrapärane, viidates CINile. Naistel, kellel oli 1. päeval Pap-test ebakorrapärase tulemusega ning kes olid mitteinfitseeritud vastavate vaktsiini HPV tüüpide suhtes 1. päeval, säilis vaktsiini kõrge efektiivsus. Naistel, kellel oli 1. päeval Pap-test ebakorrapärase tulemusega ning kes olid juba nakatunud vastavate vaktsiini HPV tüüpidega 1. päeval, ei täheldatud vaktsiini efektiivsust.

## Kaitse emakakaela HPV haiguse üldise mõju eest 16...26-aastastel naistel

Silgard'i mõju emakakaela HPV haiguse (st ükskõik millise HPV tüübi poolt põhjustatud haiguse) üldisele riskile hinnati alates 30. päevast pärast esimese annuse manustamist 17599 isikul, kes osalesid kahes III faasi efektiivsuse uuringus (protokollid 013 ja 015). Naiste seas, kes ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga ning kellel oli 1. päeval negatiivne Pap-test, vähenes Silgard'i manustamise tulemusena vaktsiinis sisalduvate või mitte sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud CIN II/III või AIS esinemissagedus uuringu lõpus 42,7% (95% CI: 23,7, 57,3) ja suguelundite tüügaste esinemissagedus 82,8% (95% CI: 74,3, 88,8).

Modifitseeritud ITT populatsioonis oli vaktsiinist saadav kasu (ükskõik millise HPV tüüpi poolt põhjustatud) CIN II/III või AIS ja suguelundite tüügaste üldise esinemissageduse suhtes palju väiksem (vähenemine vastavalt 18,4% [95% CI: 7,0, 28,4] ja 62,5% [95% CI: 54,0, 69,5]), sest Silgard ei mõjuta vaktsineerimise alguses olemas olevate infektsioonide või haiguse kulgu.

## Mõju otsustavatele emakakaela raviprotseduuridele

Silgard'i mõju otsustavate emakakaela raviprotseduuride sagedusele sõltumata põhjuslikest HPV tüüpidest hinnati 18150 isikul, kes osalesid protokollides 007, 013 ja 015. HPV nakkuseta populatsioonis (ilma 14 levinuma HPV tüübita ja negatiivse PaP testiga 1. uuringupäeval) vähenes uuringu lõpuks Silgard'i toimetel naiste arv, kellele tehti otsustav emakakaela raviprotseduur (LEEP või konisatsioon elektrinoaga), 41,9% (95% CI: 27,7, 53,5). ITT populatsioonis oli vastav vähenemine 23,9% (95% CI: 15,2, 31,7).

## Ristkaitse efektiivsus

Silgard'i efektiivsust 10 vaktsiinis mitte sisalduva HPV 16 või HPV 18-ga struktuurilt sarnase HPV tüübi (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) poolt põhjustatud CIN (kõik raskusastmed) ja CIN II/III või AIS vastu hinnati kombineeritud III faasi efektiivsuse andmebaasi (n = 17599) põhjal pärast keskmiselt 3,7 aastat (uuringu lõpp) kestnud järelkontrolli. Hinnati efektiivsust haiguse tulemusnäitajate vastu, mida põhjustasid vaktsiinis mitte sisalduvate HPV tüüpide eelnevalt kindlaks määratud kombinatsioonid. Uuringutel ei olnud piisavalt võimsust, et hinnata efektiivsust üksikute HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguste vastu.

Esmane analüüs viidi läbi tüübispetsiifilistes populatsioonides, kus naised pidid olema negatiivsed analüüsitava tüübi suhtes, kuid võisid olla positiivsed teiste HPV tüüpide suhtes (96% üldpopulatsioonist). Esmane analüüs 3 aasta möödudes ei saavutanud statistilist olulisust kõikide eelnevalt kindlaks määratud tulemusnäitajate osas. Tabelis 4 on toodud lõplikud uuringu lõpu tulemused CIN II/III või AIS kombineeritud esinemissageduse kohta selles populatsioonis pärast keskmiselt 3,7 aastat kestnud järelkontrolli. Kombineeritud tulemusnäitajate puhul demonstreeriti statistiliselt olulist efektiivsust HPV tüüpide vastu, mis on fülogeneetiliselt sarnased HPV 16-le (peamiselt HPV 31), samal ajal kui statistiliselt olulist efektiivsust ei täheldatud HPV tüüpide puhul, mis on fülogeneetiliselt sarnased HPV 18-le (sealhulgas HPV 45). Kümne üksiku HPV tüübi kohta saavutati statistiline olulisus ainult HPV 31 puhul.

**Tabel 4: CIN II/III või AIS tulemused ilma spetsiifilise HPV tüübita uuritavatel<sup>††</sup>(uuringu lõpu tulemused)**

Ilma $\geq 1$ HPV tüübita				
Kombineeritud tulemusnäitaja	Silgard	Platseebo	Efektiivsuse %	95% CI
	juhud	juhud		
(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 mitte-vaktsiini HPV tüüpi	162	211	23,0%	5,1, 37,7
HPV-16-le sarnased tüübid (A9)	111	157	29,1%	9,1, 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2, 74,1 <sup>†</sup>

Ilma $\geq 1$ HPV tüübita				
Kombineeritud tulemusnäitaja	Silgard	Platseebo	Efektiivsuse %	95% CI
	juhud	juhud		
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>
HPV-18-le sarnased tüübid (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>
A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	<0, 48,5 <sup>†</sup>
A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	<0, 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Uuringutel ei olnud võimsust, et hinnata efektiivsust üksikute HPV tüüpide poolt põhjustatud haiguse vastu.

\* Efektiivsus põhines HPV 31-ga seotud CIN II/III või AIS vähenemisel

§ Efektiivsus põhines HPV tüüpidega 31, 33, 52 ja 58 seotud CIN II/III või AIS vähenemisel

|| Hõlmab analüüsi abil tuvastatud vaktsiinis mittesisalduvaid tüüpe 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 ja 59.

### Efektiivsus naistel vanuses 24...45 aastat

Silgard'i efektiivsust naistel vanuses 24...45 aastat hinnati ühes platseebokontrollitud, topeltpimedas, randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 019, FUTURE III) 3817 naisel, kes kaasati uuringusse ja vaktsineeriti ilma neid eelnevalt HPV infektsiooni olemasolu suhtes skriinimata.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud ja HPV 16 või HPV 18-ga seotud püsiva infektsiooni (6 kuud), suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, adenokartsinoomi (AIS) ja emakakaelavähi kombineeritud esinemissagedust. Käesoleva uuringu järeluuringu keskmine kestvus oli 4 aastat.

### Efektiivsus naiste seas, kes polnud vastava vaktsiini HPV tüübi (tüüpidega) kokku puutunud

Efektiivsuse esmased analüüsid viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonis (st, et kõik kolm vaktsinatsiooni 1-aastase uuringu osalemise ajal, ilma protokollist suurte kõrvalekalleteta ja vastavate HPV tüübi (tüüpidega) kokku mittepuutunud enne esimest annust ja ühe kuu vältel kuni 3. järelannuseni (7. kuu)). Efektiivsust mõõdeti pärast 7. kuu visiiti. Kokkuvõttes ei olnud uuringusse võtmisel 67% isikutest (PCR negatiivsed ja seronegatiivsed) kõigi nelja HPV tüübiga kokku puutunud.

Silgard'i efektiivsus HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste vastu, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 88,7% (95% CI: 78.1, 94.8).

Silgard'i efektiivsus HPV 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 84,7% (95% CI: 67.5, 93.7).

### Efektiivsus naistel HPV 6, 11, 16 või 18-st tingitud eelneva infektsiooni või haigusega ja ilma

Kogu analüüsi populatsioon (nn ITT populatsioon) kaasas naisi, olenemata HPV staatusest 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt ühel korral ja kelle uuringuloo arvestus algas alates uuringu 1. päevast. See populatsioon oli uuringusse kaasamisel ligilähedane naiste üldisele populatsioonile HPV infektsiooni või haiguse osas.

Silgard'i efektiivsus HPV 6, 11, 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 47,2% (95% CI: 33.5, 58.2).

Silgard'i efektiivsus HPV 16 või 18-ga seotud püsiva infektsiooni kombineeritud esinemise, suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CIN, AIS ja emakakaelavähi vastu oli 41,6% (95% CI: 24.3, 55.2).

Efektiivsus naistel (vanuses 16...45 aastat), kellel esinesid eelneva nakkuse tunnused vaktsiini HPV tüübiga (seropositiivsed), mida ei olnud enam võimalik tuvastada vaktsineerimise alguses (PCR negatiivsed)

Post hoc analüüsidest oli vähemalt ühe vaktsiini annuse saanud isikutel, kellel esinesid eelneva nakkuse tunnused vaktsiini HPV tüübiga (seropositiivsed), mida ei olnud enam võimalik tuvastada vaktsineerimise alguses (PCR negatiivsed), Silgard'i haigusseisundi ennetamise efektiivsus 16...26-aastastel naistel sama HPV tüübi korral 100 % (95% CI: 62.8, 100.0; 0 vs. 12 juhtu [n = 2572 ühendatud uuringutest noorte naistega]) HPV 6-, 11-, 16-, ja 18-ga seotud CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ja suguelundite tüügaste vastu. Naistel vanuses 16...45 aastat oli HPV 16-ja 18-ga seotud püsiva nakkuse vastu efektiivsus 68.2% (95% CI: 17.9, 89.5; 6 vs. 20 juhtu [n= 832 kombineeritud noorte naiste ja täiskasvanud naiste uuringutest]).

Efektiivsus meestel vanuses 16...26 aastat

Efektiivsust hinnati HPV 6, 11, 16, 18-ga seotud välissuguelundite tüügaste, peenise/lahkliha/pärakuümbruse intraepiteliaalse neoplaasia (PIN) astmete 1/2/3 ja püsiva infektsiooni vastu.

Silgard'i efektiivsust meestel vanuses 16...26 aastat hinnati ühes platseebokontrollitud, topeltpimedas, randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus (protokoll 020) 4055 mehel, kes kaasati uuringusse ja vaktsineeriti ilma neid eelnevalt HPV infektsiooni olemasolu suhtes skriinimata. Uuringu jälgimisperioodi keskmine kestvus oli 2,9 aastat.

Efektiivsust päraku intraepiteliaalse neoplaasia (AIN astmed 1/2/3) ja pärakuvähi, ja pärakusese püsiva infektsiooni vastu hinnati 598 mehel (SILGARD = 299; platsebo = 299) protokollis 020, kes määratlesid ennast meestega vahekorras olevaks (MSM populatsioon).

Võrreldes üldise populatsiooniga on MSM populatsioonil kõrgem risk HPV infektsiooni tekkeks. Absoluutne kasu vaktsineerimisest pärakuvähi ennetamise mõttes üldises populatsioonis on arvatavalt väga madal.

HIV infektsioon oli välistav kriteerium (vt ka lõik 4.4).

Efektiivsus meeste seas, kes ei olnud vastava vaktsiini HPV tüüpidega kokku puutunud

Efektiivsuse esmased analüüsid vaktsiini HPV tüüpide (HPV 6, 11, 16, 18) suhtes viidi läbi protokollijärgse efektiivsuse (*per-protocol efficacy*, PPE) populatsioonil (st, et kõik kolm vaktsineerimist 1-aastase uuringus osalemise ajal, ilma protokollist suurte kõrvalekalleteta ja vastava(te) HPV tüübiga (tüüpidega) kokku mittepuutunud enne esimest annust ja ühe kuu vältel kuni 3. järelannuseni (7. kuu)). Efektiivsust mõõdeti alates pärast 7. kuu visiiti. Kokkuvõttes ei olnud uuringusse võtmisel 83% meestest (87% heteroseksuaalidest ja 61% MSM-st) (PCR negatiivne ja seronegatiivne) ühegi neljast HPV tüübist kokku puutunud.

Päraku intraepiteliaalse neoplaasia (AIN) II/III astet (mõõdukas kuni raskekujuline düsplaasia) kasutati kliinilistes uuringutes pärakukasvaja asendusmarkerina.

Tabelis 5 on toodud vastavate tulemusnäitajate efektiivsuse tulemused uuringu lõpus (keskmine jälgimisperioodi kestus 2,4 aastat) protokollijärgses populatsioonis. Efektiivsust PIN astmete I/II/III vastu ei näidatud.

***Tabel 5: Silgard'i efektiivsuse analüüs välissuguelundite kahjustuste vastu PPE\* 16...26-aastaste***

### meeste populatsioonis

Tulemusnäitaja	Silgard		Platseebo		Efektiivsus, % (95% CI)
	N	Juhtumite arv	N	Juhtumite arv	
HPV 6/11/16/18-seotud välissuguelundite kahjustused					
Välissuguelundite kahjustused	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Suguelundite tüükad	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

\*Isikud PPE populatsioonis said kõik 3 vaktsinatsiooni 1 aasta jooksul peale uuringusse kaasamist, neil ei olnud suuri protokollist kõrvalekaldeid ja nad ei olnud vastava HPV tüüpi (tüüpidega) kokku puutunud enne 1. annust ja 1 kuu jooksul peale 3. annust (7. kuu).

Uuringu analüüsi lõpus päraku kahjustuste kohta MSM populatsioonis (keskmine jälgimisperioodi kestus 2,15 aastat) oli ennetav efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu 74,9% (95 % CI 8,8; 95,4; 3/194 versus 13/208) ja HPV 16- või 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu 86,6% (95 % CI 0,0; 99,7; 1/194 versus 8/208).

### Efektiivsus meestel HPV 6, 11, 16 või 18-st tingitud eelneva infektsiooni või haigusega või ilma selleta

Kogu analüüsi populatsioon kaasas mehi, olenemata HPV staatuselt 1. päeval, keda vaktsineeriti vähemalt ühel korral ja kelle uuringuloo arvestus algas alates uuringu 1. päevast. See populatsioon oli uuringusse kaasamisel ligilähedane meeste üldisele populatsioonile HPV infektsiooni või haiguse osas.

SILGARD'i efektiivsus HPV 6, 11, 16, 18-ga seotud välissuguelundite tüügaste vastu oli 68,1% (95% CI: 48,8; 79,3).

SILGARD'i efektiivsus HPV 6-, 11-, 16-, või 18-seotud AIN astmete II/III vastu ja HPV 16- või 18-ga seotud AIN astmete II/III vastu MSM alamuringus oli vastavalt 54,2% (95% CI: -18,0; 75,3; 18/275 versus 39/276) ja 57,5% (95% CI: -1,8; 83,9; 8/275 versus 19/276 juhtu).

### Kaitse HPV haiguse üldise mõju eest 16...26-aastastel meestel

Silgard'i mõju välissuguelundite kahjustuste üldisele riskile hinnati pärast esimese annuse manustamist 2545 isikutele, kes osalesid III faasi efektiivsuse uuringus (protokoll 020). Meeste seas, kes ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga, vähenes Silgard'i manustamise tulemusena vaktsiinis sisalduvate või mitte sisalduvate HPV tüüpide poolt põhjustatud välissuguelundite kahjustuste esinemissagedus 81,5% (95% CI: 58,0; 93,0). Kogu analüüsi populatsioonis (*Full Analysis Set*, FAS) oli vaktsiini kasu üldisele välissuguelundite kahjustuste esinemisele madalam, vähenedes 59,3% (95% CI: 40,0; 72,9), kuna Silgard ei mõjuta nende infektsioonide või haiguste käiku, mis on juba olemas vaktsineerimise alguses.

### Mõju biopsiale ja kindlatele raviprotseduuridele

Silgard'i mõju biopsia astmetele ja välissuguelundite kahjustuste ravile, vaatamata põhjuslikele HPV tüüpidele, hinnati 2545 isikul, kes osalesid protokollis 020. Populatsioonis, kes ei olnud nakatunud HPV tüüpidega (ei olnud nakatunud 14 sagedase HPV tüübiga), vähendas Silgard meeste osakaalu uuringu lõpus, kellel tehti biopsia 54,2% (95% CI: 28,3; 71,4) ja keda raviti 47,7% (95% CI: 18,4; 67,1). FAS populatsioonis oli vastav vähenemine 45,7% (95% CI: 29,0; 58,7) ja 38,1% (95% CI: 19,4; 52,6).

### *Immunogeensus*

#### Testid immuunvastuse hindamiseks

HPV vaktsiinde jaoks ei ole kindlaks määratud minimaalset antikehade taset, mida seostataks kaitsega.

Silgard'i immunogeensust hinnati 20132 (Silgard n = 10723, platseebo n = 9409) tüdrukul ja naisel vanuses 9...26 aastat, 5417 (Silgard n = 3109, platseebo n = 2308) poisil ja meestel vanuses 9...26 aastat ja 3819 naisel vanuses 24...45 aastat (Silgard n = 1911, platseebo n = 1908).

Iga vaktsiini tüübi immunogeensuse hindamiseks kasutati tüübi spetsiifilisi immuunkatse – konkureerivat Luminexil põhinevat immuunkatset (*competitive Luminex-based immunoassay*, cLIA) koos tüübi spetsiifiliste standarditega. See kats mõõdab antikehasid võrreldes ühe neutraliseeriva epitoobiga iga individuaalse HPV tüübi jaoks.

#### Immuunvastus Silgard'i suhtes esimesel kuul peale kolmandat annust

Kliinilistes uuringutes naistel vanuses 16...26 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV-18 vastu seropositiivseteks vastavalt 99,8%, 99,8%, 99,8% ja 99,5% Silgard'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes naistel vanuses 24...45 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV-18 vastu seropositiivseteks vastavalt 98,4%, 98,1%, 98,8% ja 97,4% Silgard'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Kliinilistes uuringutes meestel vanuses 16...26 aastat muutusid HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 vastu seropositiivseteks vastavalt 98,9%, 99,2%, 98,8% ja 97,4% Silgard'i saanud isikutest 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist. Silgard kutsus esile kõrgeid HPV-vastased GMTd 1 kuu pärast kolmanda annuse manustamist kõigis uuritud vanusegruppides.

Nii nagu eeldati, naistel vanuses 24...45 aastat (protokoll 019), olid mõõdetud antikeha tiitrid madalamad kui naistel vanuses 16...26 aastat.

HPV-vastased tasemed platseebot saanud isikutel, kes olid vabanenud HPV nakkusest (seropositiivsed ja PCR-negatiivsed), olid oluliselt madalamad, kui need, mida tekitas vaktsiin. Enamgi veel, HPV-vastased tasemed (GMTd) vaktsineeritud isikutel jäid III faasi uuringute pikaajalise jälgimisperioodi jooksul seroloogilise kaitse alampiirile või üle selle (vt all *Silgard'i immuunvastuse püsivus kliinilistes uuringutes*).

#### Silgard'i efektiivsuse teisendamine naistelt tüdrukutele

Üks kliiniline uuring (protokoll 016) võrdles Silgard'i immunogeensust 10...15-aastastel tüdrukutel 16...23-aastaste naiste omaga. Vaktsiinigrupis olid kolmanda annuse manustamise järgse kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini serotüüpidele seropositiivseks 99,1 kuni 100% uuritavatest.

Tabel 6 võrdleb HPV 6-, 11-, 16- ja 18-vastaseid GMTsid 1 kuu pärast 3. annust 9...15-aastastel tüdrukutel 16...26-aastaste naiste omaga.

**Tabel 6. Immunogeensuse teisendamine 9...15-aastastele tüdrukutele 16...26-aastastelt naistelt (protokollijärgne populatsioon) põhinedes cLIA abil mõõdetud tiitritele**

	9...15-aastased tüdrukud (Protokollid 016 ja 018)		16...26-aastased naised (Protokollid 013 ja 015)	
	n	GMT (95% CI)	n	GMT (95% CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT – keskmine geomeetriline tiiter; ühikuks mMU/ml (mMU = *milli-Merck units*, milli-Merck ühikud)

HPV-vastased vastused 7. kuul 9...15-aastastel tüdrukutel olid mitte kehvemad kui HPV-vastased vastused 16...26-aastastel naistel, kellel immunogeensus määrati kindlaks III faasi uuringutes. Immunogeensus sõltus vanusest ning HPV-vastased tasemed olid 7. kuul oluliselt kõrgemad alla 12-aastastel noortel kui neist vanematel lastel.

Põhinedes sellele immunogeensuse teisendamisele järeldatakse Silgard'i efektiivsust 9...15-aastastel tüdrukutel.

### Silgard'i efektiivsuse teisendamine meestelt poistele

Kolm kliinilist uuringut (protokollid 016, 018 ja 020) võrdlesid Silgardi immunogeensust 9...15-aastastel poistel 16...26-aastaste meeste omaga. Vaktsiinigrupis olid kolmanda annuse manustamise järgselt ühe kuu jooksul muutunud kõikidele vaktsiini serotüüpidele seropositiivseks 97,4 kuni 99,9% uuritavatest.

Tabel 7 võrdleb HPV 6-, 11-, 16- ja 18-vastaseid GMTsid 1 kuu pärast 3. annust 9...15-aastastel poistel 16...26-aastaste meeste omaga.

**Tabel 7: Immunogeensuse teisendamine 9...15-aastastele poistele 16...26-aastastelt meestelt (protokollijärgne populatsioon) põhinedes cLIA abil mõõdetud tiitritele**

	9- kuni 15-aastased poisid		16- kuni 26-aastased mehed	
	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- keskmine geomeetriline tiiter; ühikuks mMU/ml (mMU = *milli-Merck units*, milli-Merck ühikud)

HPV-vastased vastused olid 7. kuul 9...15-aastastel poistel mitte kehvemad kui HPV-vastased vastused 16...26-aastastel meestel, kellel immunogeensus määrati kindlaks III faasi uuringutes. Immunogeensus sõltus vanusest ning HPV-vastased tasemed olid 7. kuul oluliselt kõrgemad noorematel isikutel.

Põhinedes sellele immunogeensuse teisendamisele järeldatakse Silgard'i efektiivsust 9...15-aastastel poistel.

### Silgard'i immuunvastuse püsivus kliinilistes uuringutes

Naistel vanuses 16...26 aastat oli pikim immunogeensuse jälgimisperiood protokollis 007, kus tipnesid 7. kuul HPV 6-, HPV 11-, HPV 16- ja HPV 18-vastased GMTd. GMTd langesid kuni 24. kuuni ning seejärel stabiliseerusid vähemalt kuni 60. kuuni. Immuunsuse taset kestust pärast 3-annuselise skeemi läbimist ei ole kindlaks määratud.

III faasi uuringute lõpuks, kus osalesid naised vanuses 16...26 aastat, olid vastavalt immunogeensus protokollile Silgard'i saanud patsientidest cLIA põhjal seropositiivsed 90%, 95%, 98% ja 60 % populatsioonist vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes.

III faasi uuringus, kus osalesid 24...45- aastased naised, olid pärast keskmiselt 4-aastast järeluurinut vastavalt immunogeensus protokollile Silgard'i saanud patsientidest cLIA põhjal seropositiivsed 91,5%, 92,0%, 97,4% ja 47,9 % populatsioonist vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes.

III faasi uuringus, kus osalesid 16...26- aastased mehed, olid pärast keskmiselt 2,9-aastast järeluurinut vastavalt immunogeensus protokollile Silgard'i saanud patsientidest cLIA põhjal seropositiivsed 88,9%, 94,0 %, 97,9 % ja 57,1% populatsioonist vastavalt HPV 6, HPV 11, HPV 16 ja HPV 18 antikehade suhtes.

Pikemal jälgimisperioodil naistel vanuses 16...45 aastat ja meestel vanuses 16...26 aastat, olid isikud, kes olid cLIA põhjal uuringu lõpus HPV 6-, 11-, 16-, 18 antikehade suhtes seronegatiivsed, siiski kaitstud kliinilise haiguse vastu.

## Tõendid anamnestilise reaktsiooni (immuunmälu) kohta

Vaktsineeritud naistel, kes olid seropositiivsed vastava(te) HPV tüübi(tüüpide) suhtes enne vaktsineerimist, täheldati tõendeid anamnestilise reaktsiooni olemasolu kohta. Lisaks oli vaktsineeritud, kes said lisaannuse Silgard'i 5 aastat pärast vaktsineerimise algust kiire ja tugev anamnestiline reaktsioon, mis ületas 1 kuu pärast kolmandat annust mõõdetud HPV-vastaseid GMTsid.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ei ole kohaldatav.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ühekordse annuse ja kroonilise toksilisuse ja paikse taluvuse uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Silgard kutsus tiinetel rottidel esile spetsiifiliste antikehade tekke HPV tüüpide 6, 11, 16 ja 18 vastu pärast ühte või korduvat intramuskulaarset süsti. Kõigi nelja HPV tüübi vastased antikehad kandusid järglastele üle tiinuse ja võimalikult imetamise ajal. Puudusid raviga seotud toimed arengule, käitumisele, reproduktiivsele funktsioonile või järglaste viljakusele.

SILGARD'i manustamisel rottidele sama suurte doosidena, nagu inimestele (120 mcg kogu proteiin), ei olnud mõju reproduktiivsele sooritusele, sh viljakusele, spermahulgale ja sperma liikumisvõimele ning puudusid vaktsiiniga seotud suured või histomorfoloogilised muutused munandites ja muutused munandite kaalus.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
L-histidiin  
Polüsorbaat 80  
Naatriumboraat  
Süstevesi

Vaktsiini abiaine kohta vt lõik 2.

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

0,5 ml suspensiooni (silikoniseeritud FluroTec-kattega bromobutüüli elastomeerist või katmata klorobutüüli elastomeerist) ja (bromobutüülist) otsakattega (klaasist) süstelis, mis on ilma nõelata või koos 1 või 2 nõelaga. Pakendis 1, 10 või 20 komplekti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erinõuded hävitamiseks ja muud juhised käsitsemiseks**

- Silgard on saadaval süstelis, mis on kasutusvalmis ja sobib lihasesiseseks süstimiseks (eelkõige käsivarre deltalihas piirkonnas).
- Kui pakendis on kaks erineva pikkusega nõela, siis valige olenevalt patsiendi suurusest ja kehakaalust sobiva pikkusega nõel, et tagada nõuetekohane lihasesisene süstimine.
- Süstitavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuste suhtes. Visake vaktsiin ära, kui selles on nähtavad võõrosakesed või selle värvus on muutunud. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

### **Süsteli kasutamine**

Loksutage enne kasutamist korralikult. Kinnitage nõel seda päripäeva keerates korralikult süstla külge. Süstige kogu annus tavapärasest süstimistehnikat kasutades.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

20. september 2006

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LISA II**

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA TOOTMISLOA HOIDJA(D), KES VASTUTAVAD RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

**A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA TOOTMISLOA HOIDJA(D),  
KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

Bioloogilis(t)e toimeainete tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

**B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA  
-PIIRANGUD**

Retseptiravim.

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA  
TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

*Ravimiohutuse süsteem*

Müügiloa hoidja peab tagama, et ravimiohutuse järelvalve süsteem, nagu on kirjeldatud müügiloa moodulis 1.8.1, on loodud ja toimib enne toote turuletulekut ja toote turustamise ajal.

*Riskijuhtimise plaan*

Müügiloa hoidja kohustub teostama uuringuid ja täiendavaid ravimiohusalaseid tegevusi, vastavalt ravimiohtuse plaanis kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimise plaani versioonis 6 ja igas järgnevas Inimravimite komitee poolt heakskiidetud ajakohastatud riskijuhtimise plaanis.

Vastavalt CHMP juhendile inimestel kasutatavate meditsiinotoodete Riski Haldamise Süsteemide kohta, tuleb täiendatud riski haldamise plaanid saata samaaegselt järgmise perioodilise täiendatud ohutusuaruandega (PSUR).Lisaks tuleb täiendatud riski haldamise plaan saata:

- Uue informatsiooni saamisel, mis võib muuta olemasolevat ohutuse määratlust, ravimiohutuse plaani või ohu minimeerimise tegevusi
- 60 päeva jooksul olulise (ravimiohutuse või ohu minimeerimise) etapini jõudmisest
- Euroopa Ravimiameti nõudmisel

*Perioodilised ohutusaruanded*

Müügiloa hoidja esitab aastaseid perioodilisi ohutusaruandeid.

Partii ametlik kasutamiseks vabastamine: vastavalt muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 toimub partii ametlik kasutamiseks vabastamine riikliku laboratooriumi või selleks eesmärgiks määratud laboratooriumi poolt.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISPAKENDI TEKST**  
**Silgard, süstesuspensioon – üheannuseline viaal, 1, 10 või 20 pakendis**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Silgard, süstesuspensioon.  
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin.

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:  
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,  
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdrosüfosfaatsulfaadile (225 µg alumiiniumi).

**3. ABIAINED**

Natriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstesuspensioon.  
1 annus 0,5 ml viaalis.  
10 üksikannust, igaüks 0,5 ml viaal.  
20 üksikannust, igaüks 0,5 ml viaal.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intramuskulaarne (i.m.).  
Enne kasutamist korralikult loksutada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/06/358/001 – 1 pakendis  
EU/1/06/358/002 – 10 pakendis  
EU/1/06/358/018 – 20 pakendis

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAALI SILDI TEKST**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Silgard, süstesuspensioon.  
i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Üks 0,5 ml annus.

**6. MUU**

Merck Sharp & Dohme, Ltd

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISPAKENDI TEKST**  
**Silgard, süstesuspensioon – ilma nõelata süstel, 1, 10 või 20 pakendis**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Silgard, süstesuspensioon süstelis  
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin.

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:  
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,  
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 µg alumiiniumi).

**3. ABIAINED**

Natriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstesuspensioon süstelis.  
1 annus, 0,5 ml ilma nõelata süstel.  
10 üksikannust, 0,5 ml ilma nõelata süstelid.  
20 üksikannust, 0,5 ml ilma nõelata süstelid.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intramuskulaarne (i.m.).  
Enne kasutamist korralikult loksutada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/06/358/003 – 1 pakendis  
EU/1/06/358/004 – 10 pakendis  
EU/1/06/358/019 – 20 pakendis

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  
**VÄLISPAKENDI TEKST**  
**Silgard, süstesuspensioon – ühe nõelaga süstel , 1, 10 või 20 pakendis**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Silgard, süstesuspensioon süstelis  
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin.

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:  
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,  
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 µg alumiiniumi).

**3. ABIAINED**

Natriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstesuspensioon süstelis.  
1 annus, 0,5 ml ühe nõelaga süstel.  
10 üksikannust, 0,5 ml ühe nõelaga süstelid.  
20 üksikannust, 0,5 ml ühe nõelaga süstelid.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intramuskulaarne (i.m.).  
Enne kasutamist korralikult loksutada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/06/358/005 – 1 pakendis  
EU/1/06/358/006 – 10 pakendis  
EU/1/06/358/020 – 20 pakendis

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED  
VÄLISPAKENDI TEKST**

**Silgard, süstesuspensioon – kahe nõelaga süstel, 1, 10 või 20 pakendis**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Silgard, süstesuspensioon süstelis  
Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin.

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks annus (0,5 ml) annus sisaldab:  
20 µg HPV tüübi 6 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 11 L1-proteiini,  
40 µg HPV tüübi 16 L1-proteiini,  
20 µg HPV tüübi 18 L1-proteiini

adsorbeerituna amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 µg alumiiniumi).

**3. ABIAINED**

Natriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat, süstevesi.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstesuspensioon süstelis.  
1 annus, 0,5 ml kahe nõelaga süstel.  
10 üksikannust, igaüks 0,5 ml kahe nõelaga süstel.  
20 üksikannust, igaüks 0,5 ml kahe nõelaga süstel.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Intramuskulaarne (i.m.).  
Enne kasutamist korralikult loksutada.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.  
Mitte hoida sügavkülmas.  
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/06/358/007 – 1 pakendis  
EU/1/06/358/008 – 10 pakendis  
EU/1/06/358/021 – 20 pakendis

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
Süsteli sildi tekst

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Silgard, süstesuspensioon süstelis

i.m.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Üks 0,5 ml annus.

**6. MUU**

Merck Sharp & Dohme, Ltd

**B. PAKENDI INFOLEHT  
(VIAAL)**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Silgard, süstesuspensioon

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

#### Enne teie või teie lapse vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Silgard ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Silgard'i saamist
3. Kuidas Silgard'i antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Silgard'i säilitada
6. Lisainfo

### 1. MIS RAVIM ON SILGARD JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Silgard on vaktsiin. Vaktsineerimine Silgard'iga on inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu.

Nendeks haigusteks on emakakaelakasvaja, naissuguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) vähieelsed kahjustused ja suguelundite tüükad naistel ja meestel. HPV tüübid 16 ja 18 põhjustavad umbes 70% emakakaelakasvajate juhtudest ning 70% HPV-ga seotud häbeme ja tupe vähieelsetest kahjustustest. HPV tüübid 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% suguelundite tüügaste juhtudest.

Silgard on mõeldud nende haiguste ennetamiseks. Vaktsiin ei ole mõeldud HPV-ga seotud haiguste raviks. Silgard'il ei ole mõju isikutele, kel juba on püsiv nakkus või haigus, mis on seotud ükskõik millise vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga. Siiski, kui isik on nakatunud juba ühe või mitme vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, kaitseb Silgard siiski haiguste eest, mis on seotud teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega.

Silgard ei saa põhjustada haigusi, mille vastu ise kaitseb.

Silgard toodab tüübi-spetsiifilisi antikehi ning kliinilised uuringud on näidanud, et ta kaitseb HPV 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu 16...45-aastaseid naisi ja 16...26-aastaseid mehi. Vaktsiin toodab ka 9...15-aastastel lastel ja noorukitel tüübi-spetsiifilisi antikehi.

Silgard'i tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhistega.

### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SILGARD'I SAAMIST

#### Ärge laske Silgard'i anda kui:

- teie või teie laps olete allergiline (ülitundlik) toimeainete või Silgard'i mõne koostisosa suhtes (loetletud abiainetete all – vt lõik 6);
- teil või teie lapsel on tekkinud allergiline reaktsioon pärast Silgard'i annuse manustamist.
- teil või teie lapsel on kõrge palavikuga kulgev haigus. Väike palavik või ülemiste hingamisteede nakkus (nt külmetus) ei ole iseenesest põhjused vaktsineerimise edasilükkamiseks.

**Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Silgard:**

Informeerige arsti sellest kui teil või teie lapsel:

- on veritsushäire (haigus, mis põhjustab normaalsest rohkem verejookse), nt hemofiilia ehk veritsustõbi;
- on nõrgestatud immuunsüsteem, nt geneetilise defekti, HIV nakkuse või immuunsüsteemi mõjutavate ravimite tõttu.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Silgard tagada 100% vaktsineeritute täielikku kaitset.

Silgard ei kaitse iga inimese papilloomiviiruse tüübi eest, seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks

Silgard ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjustajaks ei ole inimese papilloomiviirus.

Vaktsineerimine ei asenda tavapärasest emakakaela skriiningtesti. Te peate jätkuvalt järgima oma arsti juhiseid emakakaela äigepreparaadi/Pap-testi tegemise ning ennetavate ja kaitsvate abinõude osas.

*Missugust muud tähtsat informatsiooni peaksite teie või teie laps teadma Silgard'i kohta*

Kaitse kestus ei ole hetkel teada. Täiendava vaktsiiniannuse vajalikkust uuritakse käimasolevates pikaajalistes jätku-uuringutes.

**Võtmine koos teiste ravimitega:**

Silgard'i võib manustada samal visiidil koos B-hepatiidi vaktsiiniga või difteeria (D), teetanuse (T) või läkakõha [atsellulaarne, komponent] (Pa) ja/või poliomüeliidi [inaktiveeritud] (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini booster-annusega, kasutades erinevaid süstekohti (teie keha teist osa, nt teist kätt või jalga).

Silgard'i toime ei pruugi olla optimaalne

- kui kasutatakse immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed või teised rasestumisvastased vahendid (nt pillid) Silgard'iga saavutatud kaitset.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

**Rasedus ja imetamine:**

Pidage nõu arstiga, kui vaktsineeritav isik on rase, püüab rasestuda või rasestub vaktsineerimise kuuri käigus.

Silgard'i võib manustada rinnaga toitvatele või seda planeerivatele naistele.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

**3. KUIDAS SILGARD'I ANTAKSE**

Silgard'i süstib arst. Silgard on mõeldud noorukitele ja täiskasvanutele alates 9. eluaastast. Vaktsineeritavale isikule manustatakse kolm vaktsiiniannust.

- 1. süst: valitud kuupäeval.
- 2. süst: ideaaljuhul 2 kuud pärast esimest süsti.

- 3. süst: ideaaljuhul 6 kuud pärast esimest süsti.

Kui teistsugune vaksineerimisskeem on vajalik, tuleb teine annus manustada vähemalt 1 kuu peale esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada vähemalt 3 kuud peale teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul. Palun küsige lisainformatsiooni oma arstilt.

Vaksineeritav isik peab läbima kolmest annusest koosneva vaktsinatsioonikuuri, vastasel korral ei pruugi kaitse olla täielik.

Silgard süstitakse läbi naha lihasesse (eelistatavalt õlavarre- või reielihasesse).

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas ühegi teise vaktsiini või lahusega.

#### **Kui SILGARD'i üks annus jääb manustamata:**

Kui ettenähtud süst jääb tegemata, otsustab arst, millal see annus manustada.

Tähtis on järgida oma arsti või õe ettekirjutusi selle kohta, millal tulla visiitidele järgmiste annuste manustamiseks. Kui te unustate või ei saa külastada arsti ettenähtud ajal, küsige nõu oma arstilt. Kui esimese annusena on teile antud Silgard'i, siis järgmised 2 annust 3- annuselise vaktsinatsioonikuurist peavad olema tehtud ka Silgard'iga ja mitte mõne teise HPV vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik vaktsiinid ja ravimid, võib ka Silgard põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Silgard'i kasutamist võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli (rohkem kui ühel patsiendil kümnest) kõrvaltoimeid süstekohas, sh valu, turse ja punetus. Ka täheldati peavalu.

Sageli (rohkem kui ühel patsiendil sajast) kõrvaltoimed süstekohal, sh verevalu, sügelus, valu jäsemetes. Teatatud on ka palavikust ja iiveldusest.

Harva (vähem kui ühel patsiendil tuhandest) nõgestõbi (urtikaaria).

Väga harva (vähem kui ühel patsiendil kümnest tuhandest) hingamisraskust (bronhospasmi).

Kui Silgard'i manustati samal visiidil koos kombineeritud difteeria, teetanuse, läkakõha [atsellulaarne, komponent] ja poliomüeliidi [inaktiveeritud] vaktsiini booster-annusega, täheldati sagedamini peavalu ja süstekoha sügelemist.

*Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud müügiletuleku järgsel perioodil:*

Kirjeldatud on minestamist, millega mõnikord kaasneb värisemine või kangestumine. Kuigi minestamist esines harva, tuleb patsiente jälgida 15 minuti jooksul pärast HPV vaktsiini saamist.

Kirjeldatud on allergilisi reaktsioone, milleks võivad olla hingamisraskus, vilisev hingamine (bronhospasmi), nõgestõbi ja lööve. Mõned neist reaktsioonidest on olnud tõsised.

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, on järgmistest kõrvaltoimetest teatatud üldise kasutamise käigus: lümfisõlmede suurenemine (kaelal, kaenlaalustes või kubeme piirkonnas), Guillain-Barré sündroom (lihaskõrge, tundehäired, käte, jalgade ja ülakeha surisemine) peeringlus, oksendamine, liigesevalu, lihaskõrge, ebataoline väsimus või nõrkus, külmavärinad, üldine halb enesetunne, normaalsest kergemini tekkiv veritsemine või verevalumid ja nahainfektsioon.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## 5. KUIDAS SILGARD'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja väliskarbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

Kui teil on Silgard'i kohta lisaküsimusi pärast infolehe läbi lugemist, siis pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Mida Silgard sisaldab

Toimeained on: inimese papilloomiviiruse tüüpide (6, 11, 16 ja 18) kõrgpuhastatud mittenakkuslikud valgud.

1 annus (0,5 ml) sisaldab umbes:

inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 6 L1-proteiini <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 11 L1-proteiini <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 16 L1-proteiini <sup>2,3</sup>	40 mikrogrammi
inimese papilloomiviiruse <sup>1</sup> tüübi 18 L1-proteiini <sup>2,3</sup>	20 mikrogrammi

<sup>1</sup> Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

<sup>2</sup> L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

<sup>3</sup> adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 mikrogrammi alumiiniumi).

Vaktsiini suspensiooni abiained on: naatriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat ja süstevesi.

### Kuidas Silgard välja näeb ja pakendi sisu

1 Silgard'i süstesuspensiooni annus on 0,5 ml.

Enne loksutamist võib Silgard olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

Silgard'i pakendis on 1, 10 või 20 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Ühendkuningriik

**Tootja:** Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0) 2 7766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0) 2 7766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

**Česká republika**

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

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: +357 22866700  
malta\_info@merck.com

**Danmark**

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

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111  
Mailbox@vianex.gr

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**France**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**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  
msd\_sk@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud :**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
---

**Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:**

Vaktsiini tuleb kasutada nii nagu see on; seda ei ole vaja lahjendada ega lahustada. Kasutada tuleb vaktsiini soovitatud koguannust.

Enne kasutamist korralikult loksutada. Põhjalik segi loksutamine vahetult enne manustamist on vajalik, et vaktsiini olek suspensioonina püsiks.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste sisalduse ja värvuse muutuse osas. Visake ravim minema, kui see sisaldab võõrosakesi või on värvus muutunud.

**B. PAKENDI INFOLEHT  
(SÜSTEL)**

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Silgard, süstesuspensioon süstelis

Inimese papilloomiviiruse (tüüpide 6, 11, 16, 18 rekombinantne adsorbeeritud) vaktsiin

#### Enne teie või teie lapse vaktsineerimist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Silgard ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Silgard'i saamist
3. Kuidas Silgard'i antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Silgard'i säilitada
6. Lisainfo

### 1. MIS RAVIM ON SILGARD JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Silgard on vaktsiin. Vaktsineerimine Silgard'iga on inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) tüüpidega 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu.

Nendeks haigusteks on emakakaelakasvaja, naissuguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) vähieelsed kahjustused ja suguelundite tüükad naistel ja meestel. HPV tüübid 16 ja 18 põhjustavad umbes 70% emakakaelakasvajate juhtudest ning 70% HPV-ga seotud häbeme ja tupe vähieelsetest kahjustustest. HPV tüübid 6 ja 11 põhjustavad ligikaudu 90% suguelundite tüügaste juhtudest.

Silgard on mõeldud nende haiguste ennetamiseks. Vaktsiin ei ole mõeldud HPV-ga seotud haiguste raviks. Silgard'il ei ole mõju isikutele, kel juba on püsiv nakkus või haigus, mis on seotud ükskõik millise vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga. Siiski, kui isik on nakatunud juba ühe või mitme vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, kaitseb Silgard siiski haiguste eest, mis on seotud teiste vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpidega.

Silgard ei saa põhjustada haigusi, mille vastu ise kaitseb.

Silgard toodab tüübi-spetsiifilisi antikehi ning kliinilised uuringud on näidanud, et ta kaitseb HPV 6, 11, 16 ja 18 seotud haiguste vastu 16...45-aastaseid naisi ja 16...26-aastaseid mehi. Vaktsiin toodab ka 9...15-aastastel lastel ja noorukitel tüübi-spetsiifilisi antikehi.

Silgard'i tuleb kasutada kooskõlas ametlike juhistega.

### 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE SILGARD'I SAAMIST

#### Ärge laske Silgard'i anda kui:

- teie või teie laps olete allergiline (ülitundlik) toimeainete või Silgard'i mõne koostisosa suhtes (loetletud abiainetete all – vt lõik 6);
- teil või teie lapsel on tekkinud allergiline reaktsioon pärast Silgard'i annuse manustamist.
- teil või teie lapsel on kõrge palavikuga kulgev haigus. Väike palavik või ülemiste hingamisteede nakkus (nt külmetus) ei ole iseenesest põhjused vaktsineerimise edasilükkamiseks.

**Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Silgard:**

Informeerige arsti sellest kui teil või teie lapsel:

- on veritsushäire (haigus, mis põhjustab normaalsest rohkem verejookse), nt hemofiilia ehk veritsustõbi;
- on nõrgestatud immuunsüsteem, nt geneetilise defekti, HIV nakkuse või immuunsüsteemi mõjutavate ravimite tõttu.

Nagu kõik vaktsiinid, ei pruugi Silgard tagada 100% vaktsineeritute täielikku kaitset.

Silgard ei kaitse iga inimese papilloomiviiruse tüübi eest, seetõttu tuleb jätkata asjakohaste ettevaatusabinõude kasutamist seksuaalsel teel levivate haiguste vältimiseks

Silgard ei kaitse teiste haiguste eest, mille põhjustajaks ei ole inimese papilloomiviirus.

Vaktsineerimine ei asenda tavapärasest emakakaela skriiningtesti. Te peate jätkuvalt järgima oma arsti juhiseid emakakaela ägepreparaadi/Pap-testi tegemise ning ennetavate ja kaitsvate abinõude osas.

*Missugust muud tähtsat informatsiooni peaksite teie või teie laps teadma Silgard'i kohta*

Kaitse kestus ei ole hetkel teada. Täiendava vaktsiiniannuse vajalikkust uuritakse käimasolevates pikaajalistes jätku-uuringutes.

**Võtmine koos teiste ravimitega:**

Silgard'i võib manustada samal visiidil koos B-hepatiidi vaktsiiniga või difteeria (D), teetanuse (T) või läkakõha [atsellulaarne, komponent] (Pa) ja/või poliomüeliidi [inaktiveeritud] (IPV) (DTPa, dT-IPV, DTPa-IPV vaktsiinid) kombineeritud vaktsiini booster-annusega, kasutades erinevaid süstekehti (teie keha teist osa, nt teist kätt või jalga).

Silgard'i toime ei pruugi olla optimaalne

- kui kasutatakse immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid.

Kliinilistes uuringutes ei vähendanud suukaudsed või teised rasestumisvastased vahendid (nt pillid) Silgard'iga saavutatud kaitset.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

**Rasedus ja imetamine:**

Pidage nõu arstiga, kui vaktsineeritav isik on rase, püüab rasestuda või rasestub vaktsineerimise kuuri käigus.

Silgard'i võib manustada rinnaga toitvatele või seda planeerivatele naistele.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole tehtud.

**3. KUIDAS SILGARD'I ANTAKSE**

Silgard'i süstib arst. Silgard on mõeldud noorukitele ja täiskasvanutele alates 9. eluaastast. Vaktsineeritavale isikule manustatakse kolm vaktsiiniannust.

- 1. süst: valitud kuupäeval.

- 2. süst: ideaaljuhul 2 kuud pärast esimest süsti.
- 3. süst: ideaaljuhul 6 kuud pärast esimest süsti.

Annustamisskeemi on võimalik kohandada, palun küsige lisainformatsiooni oma arstilt. Kui teistsugune vaksineerimisskeem on vajalik, tuleb teine annus manustada vähemalt 1 kuu peale esimest annust ja kolmas annus tuleb manustada vähemalt 3 kuud peale teist annust. Kõik kolm annust tuleb manustada 1 aasta jooksul. Palun küsige lisainformatsiooni oma arstilt.

Vaksineeritav isik peab läbima kolmest annusest koosneva vaktsinatsioonikuuri, vastasel korral ei pruugi kaitse olla täielik.

Silgard süstitakse läbi naha lihasesse (eelistatavalt õlavarre- või reielihasesse).

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas ühegi teise vaktsiini või lahusega.

#### **Kui SILGARD'i üks annus jääb manustamata:**

Kui ettenähtud süst jääb tegemata, otsustab arst, millal see annus manustada. Tähtis on järgida oma arsti või õe ettekirjutusi selle kohta, millal tulla visiitidele järgmiste annuste manustamiseks. Kui te unustate või ei saa külastada arsti ettenähtud ajal, küsige nõu oma arstilt. Kui esimese annusena on teile antud Silgard'i, siis järgmised 2 annust 3- annuselise vaktsinatsioonikuurist peavad olema tehtud ka Silgard'iga ja mitte mõne teise HPV vaktsiiniga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED**

Nagu kõik vaktsiinid ja ravimid, võib ka Silgard põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pärast Silgard'i kasutamist võib täheldada järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli (rohkem kui ühel patsiendil kümnest) kõrvaltoimeid süstekohas, sh valu, turse ja punetus. Ka täheldati peavalu.

Sageli (rohkem kui ühel patsiendil sajast) kõrvaltoimed süstekohal, sh verevalu, sügelus, valu jäsemetes. Teatatud on ka palavikust ja iiveldusest.

Harva (vähem kui ühel patsiendil tuhandest) nõgestõbi (urtikaaria).

Väga harva (vähem kui ühel patsiendil kümnest tuhandest) hingamisraskust (bronhospasmi).

Kui Silgard'i manustati samal visiidil koos kombineeritud difteeria, teetanuse, läkakõha [atsellulaarne, komponent] ja poliomüeliidi [inaktiveeritud] vaktsiini booster-annusega, täheldati sagedamini peavalu ja süstekoha sügelemist.

*Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud müügiletuleku järgsel perioodil:*

Kirjeldatud on minestamist, millega mõnikord kaasneb värisemine või kangeustumine. Kuigi minestamist esines harva, tuleb patsiente jälgida 15 minuti jooksul pärast HPV vaktsiini saamist.

Kirjeldatud on allergilisi reaktsioone, milleks võivad olla hingamisraskus, vilisev hingamine (bronhospasmi), nõgestõbi ja lööve. Mõned neist reaktsioonidest on olnud tõsised.

Nagu ka teiste vaktsiinide puhul, on järgmistest kõrvaltoimetest teatatud üldise kasutamise käigus: lümfisõlmede suurenemine (kaelal, kaenlaalustes või kubeme piirkonnas), Guillain-Barré sündroom (lihasnõrkus, tundeäired, käte, jalgade ja ülakeha surisemine) pearinglus, oksendamine, liigesevalu,

lihasvalu, ebatavaline väsimus või nõrkus, külmavärinad, üldine halb enesetunne, normaalsest kergemini tekkiv veritsemine või verevalumid ja nahainfektsioon.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## 5. KUIDAS SILGARD'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage vaktsiini pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süsteli sildil ja väliskarbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

Kui teil on Silgard'i kohta lisaküsimusi pärast infolehe läbi lugemist, siis pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Mida Silgard sisaldab

Toimeained on: inimese papilloomiviiruse tüüpide (6, 11, 16 ja 18) kõrgpuhastatud mittenakkuslikud valgud.

1 annus (0,5 ml) sisaldab umbes:

inimese papilloomiviiruse<sup>1</sup> tüübi 6 L1-proteiini<sup>2,3</sup> 20 mikrogrammi

inimese papilloomiviiruse<sup>1</sup> tüübi 11 L1-proteiini<sup>2,3</sup> 40 mikrogrammi

inimese papilloomiviiruse<sup>1</sup> tüübi 16 L1-proteiini<sup>2,3</sup> 40 mikrogrammi

inimese papilloomiviiruse<sup>1</sup> tüübi 18 L1-proteiini<sup>2,3</sup> 20 mikrogrammi

<sup>1</sup> Inimese papilloomiviirus, *human papillomavirus*, HPV.

<sup>2</sup> L1-valgud viiruste moodi osakestena, mis on toodetud pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (tüvi 1895)) kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat.

<sup>3</sup> adsorbeerituna vaktsiinide abiainele amorfsele alumiiniumhüdroksüfosfaatsulfaadile (225 mikrogrammi alumiiniumi).

Vaktsiini suspensiooni abiained on:  
naatriumkloriid, L-histidiin, polüsorbaat 80, naatriumboraat ja süstevesi.

### Kuidas Silgard välja näeb ja pakendi sisu

1 Silgard'i süstesuspensiooni annus on 0,5 ml.

Enne loksutamist võib Silgard olla selge vedelik valge sademega. Pärast korralikku loksutamist on see valge hägune vedelik.

Silgard'i pakendis on 1, 10 või 20 süstelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Ühendkuningriik

**Tootja:** Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0) 2 7766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0) 2 7766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft  
Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

**Česká republika**

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

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: +357 22866700  
malta\_info@merck.com

**Danmark**

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

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111  
Mailbox@vianex.gr

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**France**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**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  
msd\_sk@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud:**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:**

- Silgard on saadaval süstelis, mis on kasutusvalmis ja sobib lihasesiseseks süstimiseks (eelkõige käsivarre deltalihase piirkonnas).
- Kui pakendis on kaks erineva pikkusega nõela, siis valige olenevalt patsiendi suurusest ja kehakaalust sobiva pikkusega nõel, et tagada nõuetekohane lihasesisene süstimine.
- Süstitavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage preparaati, kui selles on nähtavad võõrosakesed või preparaadi värv on muutunud. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Raputage preparaati enne kasutamist korralikult. Kinnitage nõel seda päripäeva keerates korralikult süstla külge. Süstige kogu annus tavapärasest süstimistehnikat kasutades.