

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Silgard, инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.
 Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Тип 6, 11, 16, 18]
 (рекомбинантна).
 (Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed))

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително:

Човешки папиломавирус тип 6 L1 протеин^{2,3} (Human Papillomavirus¹ Type 6 L1 protein^{2,3}) 20 микрограма

Човешки папиломавирус тип 11 L1 протеин^{2,3} (Human Papillomavirus¹ Type 11 L1 protein^{2,3}) 40 микрограма

Човешки папиломавирус тип 16 L1 протеин^{2,3} (Human Papillomavirus¹ Type 16 L1 protein^{2,3}) 40 микрограма

Човешки папиломавирус тип 18 L1 протеин^{2,3} (Human Papillomavirus¹ Type 18 L1 protein^{2,3}) 20 микрограма

¹Човешки папиломавирус = HPV.

²L1 протеин под формата на вирусоподобни частици произведени върху дрождеви клетки (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Щам 1895)) чрез рекомбинантна ДНК технология.

³адсорбирани върху аморфен алуминиев хидроксифосфат сулфат адювант (225 микрограма Al).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

Преди разклащане, Silgard може да има вид на бистра течност с бял преципитат. След като се разклати добре, представлява бяла, мътна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Silgard е ваксина за предпазване от високостепенна цервикална дисплазия (CIN 2/3), цервикален карцином, високо степенни вулварни диспластични лезии (VIN 2/3).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15001/24.11.06	
Пр. № 16/22.11.06	
МОТЕВАМ-8	



2/3) и външни генитални лезии (остър кондилом) обикновено свързвани с човешки папиломавирус (HPV) тип 6, 11, 16 и 18.

Показанието се основава на демонстрирана ефикасност на Silgard при възрастни жени на възраст 16 до 26 години и демонстрираната имуногенност на Silgard при деца и юноши на възраст 9 до 15 години. Защитната ефикасност при мъже не е била проучвана (виж точка 5.1).

Използването на Silgard трябва да става в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Първичният ваксинационен курс се състои от 3 отделни дози по 0,5 ml, прилагани по следната схема: 0, 2, 6 месеца.

Ако е необходима алтернативна схема на ваксиниране, втората доза трябва да се приложи не по-малко от един месец след първата доза, а третата доза трябва да се приложи не по-малко от 3 месеца след втората доза. И трите дози трябва да се приложат в рамките на период от 1 година.

Необходимостта от прилагане на бустер (усилваща) доза не е установена.

Детска популация: Silgard не се препоръчва за използване при деца на възраст под 9 години, поради недостатъчно данни за имуногенността, безопасността и ефективността (виж точка 5.1).

Ваксината трябва да се прилага като мускулна инжекция. Предпочитаното място е делтоидната област в горната част на мишницата или горната предно-латерална област на бедрото.

Silgard не трябва да се инжектира вътресъдово. Подкожното и интрадермално инжектиране не е било проучено, поради което не се препоръчва (виж точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

Лица, които развиват симптоми, показателни за свръхчувствителност след като получат доза Silgard не трябва да получават повече дози Silgard.

Прилагането на Silgard трябва да се отложи при хора, които имат остро, тежко фебрилно заболяване. В същото време, наличието на лека инфекция, като лека форма на инфекция на горните дихателни пътища или с ниска температура, не представляват противопоказания за имунизирание.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Както при всички инжекционни ваксини, винаги следва да има готовност за съответно медицинско лечение в случай на редка анафилактична реакция след прилагане на ваксината.

Както при всяка вакцина, ваксинирането със Silgard може да не доведе до защита на всички ваксинирани. Освен това, Silgard може да предпази само от заболявания, които се причиняват от HPV тип 6, 11, 16 и 18. Поради това следва да продължат да бъдат предприемани всички предпазни мерки срещу полово предавани болести.

Silgard не е демонстрирал терапевтичен ефект. Поради това ваксината не е показана за лечение на цервикален карцином, високостепенни цервикални, вулварни и вагинални диспластични лезии или генитални кондилони. Освен това, не е предназначена за предотвратяване прогресирането на други доказано HPV-свързани лезии.

Ваксинирането не замества рутинния цервикален скрининг. Тъй като няма вакцина, която да е 100% ефикасна и Silgard не осигурява защита срещу не-ваксинни HPV видове или срещу съществуващи HPV инфекции, рутинното цервикално скриниране остава от критично значение и трябва да се осъществява в съответствие с местните препоръки и указания.

Няма данни относно прилагането на Silgard при индивиди с увредена имунна реактивност. Индивидите с увредена имунна реактивност, независимо дали това е поради прилагането на мощно имunosупресивно лечение, генетичен дефект, инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) или друга причина, може да не отговорят на ваксината.

Тази вакцина трябва да се прилага с повишено внимание при индивиди с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването, тъй като при мускулно приложение при тези индивиди може да се получи кървене.

Продължителността на защитния ефект за момента не е известна. Непрекъснатата защитна ефикасност е наблюдавана до 4,5 години след прилагане на 3-дозовата схема. Продължават проучванията върху дългосрочния ефект на ваксината (виж точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При всички клинични изпитвания, получените имуноглобулини или продукти получени от кръв, 6 месеца преди първата доза вакцина са били изключени от участие.

Приложение с други ваксини

Прилагането на Silgard едновременно (но, за инжекционни ваксини, на друго място за инжектиране) катоваксина срещу хепатит В (рекомбинантна) повлиява имунния отговор към HPV типове. Нивата на серопротекция (част от индивидите, които достигат ниво серопротекция анти-HBs ≥ 10 mIU/ml) са



непроменени (96,5 % за едновременно ваксинираните срещу 97,5 % за ваксинирани само сваксина срещу хепатит В). Средните геометрични титри на анти- HBs антитела са по-ниски при едновременно приложение, но клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

Едновременното приложение на Silgard с ваксини различни от тази срещу хепатит В (рекомбинантна) не е било проучвано.

Приложение с хормонални контрацептиви

При клиничните проучвания, 57,5 % от жените (на възраст 16 до 26 години), които са получили Silgard използват хормонални контрацептиви (противозачатъчни). Използването на хормонални контрацептиви като че ли няма ефект върху имунния отговор предизвикван от Silgard.

4.6 Бременност и кърмене

Специфични изпитвания върху прилагането на ваксината при бременни жени не са провеждани. В същото време, в хода на пред-лицензионната програма за клинично разработване, 2 266 жени (ваксинирани = 1 115 срещу плацебо = 1 151) съобщават за поне една бременност. Като цяло, делът на бременностите с нежелан изход при жените получили Silgard е сравним с тези, които са получили плацебо. За бременности с определено начало до 30 дни след ваксинирането, са били наблюдавани 5 случая на вродени аномалии в групата получила Silgard, в сравнение с 0 случая на вродени аномалии в групата на плацебо. Обратно, при бременности с начало повече от 30 дни след ваксиниране, са били наблюдавани 10 случая на вродени аномалии в групата получила Silgard, в сравнение с 16 случая на вродени аномалии в групата, която е получила плацебо. Видовете наблюдавани аномалии съответстват на обикновено наблюдаваните по време на бременност на жени на възраст 16 до 26 години.

Проучванията на животни не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (виж точка 5.3).

Данните за Silgard прилагана по време на бременност не дават основание за повишено внимание по отношение на безопасността. В същото време тези данни са недостатъчни, за да може да се препоръча използването на Silgard по време на бременност. Поради това, ваксинирането следва да се отложи до приключване на бременността.

Общо 995 майки-кърмачки са получили Silgard или плацебо през ваксинационния период на клиничните изпитвания. Честотата на нежеланите реакции при майката и кърмачето в групата на ваксинираните са били сравними с групите на плацебо. В допълнение, имуногенността е била сравнима при майки-кърмачки и жени, които не кърмят при прилагането на ваксината.

Silgard може да се прилага на кърмещи жени.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В 5 клинични изпитвания (4 плацебо контролирани), е бил прилаган Silgard или плацебо в деня на включване и приблизително 2 и 6 месеца след това. Малко участници (0,2 %) са преустановили участието си поради нежелани лекарствени реакции. Безопасността е била определена или при цялата проучвана популация (4 изпитвания), или при предварително определена група (едно изпитване) от изследваната популация, като за контрол е използвана ваксинационна карта за отчитане (VRC) в продължение на 14 дни след всяко инжектиране на Silgard или плацебо. Наблюдаваните с помощта на VRC са били 6 160 (5 088 жени на възраст 9 до 26 години и 1 072 мъже на възраст 9 до 15 години при включване в изпитването), получили Silgard и 4 064 получили плацебо.

Посочените по-долу свързани с ваксината нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при получилите Silgard с честота не по-малка от 1.0%, а също и с по-висока честота от наблюдаваната при третираните с плацебо. Подредени са според честотата на проява, като се съблюдават следните условия:

[Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$), вкл. изолирани съобщения]

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: пирексия.

Много чести: на мястото на инжектиране: еритема, болка, подуване.

Чести: на мястото на инжектиране: кървене, пруритус.

В допълнение, по време на клиничните изпитвания са наблюдавани и нежелани лекарствени реакции, преценени от изследователите като имащи връзка с ваксината или плацебо с честота под 1 %:

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много чести: бронхоспазъм.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: уртикария.

Седем случая (0,06 %) на уртикария са наблюдавани в групата на Silgard и 17 случая (0,18 %) са в групата на плацебо, съдържащо адювант.

В клиничните изпитвания, участниците от популация за определяне на безопасността, съобщават за наблюдавани от тях нежелани реакции през периода на проследяване от 4 години. От 11 813 получили Silgard и 9 701 получили плацебо, има 8 съобщени случая на неспецифичен артрит, 6 в групата на Silgard и 2 в групата на плацебо.

4.9 Предозиране

Има съобщения за прилагане на дози Silgard по-високи от препоръчаните.



Като цяло, профилът на нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при предозиране е сходен с този при прилагане на препоръчаните дози Silgard.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група : Противовирусна ваксина, АТС код: J07BM01

Механизъм на действие

Silgard е неинфекциозна, рекомбинантна, квадривалентна ваксина, приготвена от високо пречистени вирусopodobни частици (VLPs) от основния капсид L1 протеин на HPV тип 6, 11, 16 и 18. VLPs не съдържат вирусна ДНК, те не могат да инфектират клетки, да се възпроизведат (репродуцират) или да причиняват заболяване. HPV инфектира само хора, но проучванията на животни с аналогични папиломавируси показва, че ефективността на LI ВПЧ ваксините се реализира чрез развитието на хуморален имунен отговор.

За HPV тип(ове) във ваксината:

- HPV 16 и 18 причиняват приблизително 70 % от случаите на високостепенна цервикална дисплазия (CIN 2/3) и случаите на аденокарцином ин ситу (AIS), както и близо 70 % от случаите на високостепенна вулварна дисплазия (VIN 2/3) при млади жени в пременопауза. HPV 16 и 18 причиняват също и повечето от високостепенните сквамозни вагинални лезии (VaIN 2/3). Други HPV типа, които не се съдържат във ваксината причиняват 20 – 30 % от останалите случаи на CIN 2/3, VIN 2/3 и VaIN 2/3. CIN 3 е приет за непосредствения прекурсор на инвазивен цервикален карцином. VIN 3 е съществен рисков фактор за развитието на вулварен карцином при млади жени в пременопауза, заразени с карциногенни HPV видове.
- HPV 6 и 11 причиняват приблизително 90 % от случаите на генитални кондиломи.
- HPV 6, 11, 16 и 18 причиняват 35 до 50 % от случаите на CIN 1 или нискостепенна цервикална дисплазия.

Клинични проучвания

Ефикасността на Silgard е била оценена в 4 плацебо-контролирани, двойно-слепи, рандомизирани фаза II и III клинични проучвания с общо 20 541 жени на възраст 16 до 26 години, включени и ваксинирани без преди това да са изследвани за наличие на HPV инфекция.

Първичният краен показател за ефикасността включва HPV 6-, 11-, 16- или 18- свързани вулварни и вагинални лезии (генитални кондиломи, VIN, VaIN) и CIN от каквато и да е степен (Протокол 013, Future I), HPV 16 или 18-свързани CIN 2/3 и AIS (Протокол 015, FUTURE II), HPV 6-, 11-, 16 или 18-свързан с персистираща инфекция (Протокол 007) и HPV 16-свързана персистираща инфекция (Протокол 005).



Цервикалната интраепителиална неоплазия (Cervical Intraepithelial Neoplasia) (CIN) Степен 2/3 (средна до високостепенна дисплазия) е била използвана в клиничните изпитвания като сурогатен маркер за цервикален карцином.

Профилактична ефикасност

Основният анализ на ефикасността е бил върху съответната на протокола ефикасност (PPE) при обхванатата популацията (n= всички 3 ваксинации в рамките на 1 година след включването, без съществени отклонения от протокола и незаразени със съответния(ите) HPV тип(ове) преди доза 1 и през първия месец след доза 3 (месец 7)). Ефикасността е била измервана след посещението в месец 7. Като цяло, 73 % от участниците при включването са били незаразени (PCR отрицателни и серонегативни) с който и да е от четирите HPV типа.

Ефикасност към съответен(ни) HPV ваксинален(ни) тип(ове) при незаразени участници

Резултатите от ефикасността изразени чрез проследяване на съответните крайни показатели в съответстващата на протокола популация са представени на Таблица 1.

Таблица 1: Анализ на ефективността на Silgard по отношение на CIN 2/3 и генитални кондиломи при PPE популация

	Silgard		Плацебо		% Ефективност (95 % CI)
	n	Брой случаи	n	Брой случаи	
HPV 16- или HPV 18-свързани CIN 2/3 или AIS					
Протокол 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Протокол 007	231	0	230	1	100,0 (< 0,0, 100,0)
Протокол 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5, 100,0)
Протокол 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9, 100,0)
Комбинирани протоколи	8487	0	8460	53	100,0 (92,9, 100,0)
HPV 6/11/16/18-свързани генитални кондиломи					
Протокол 007	235	0	233	3	100,0 (< 0, 100,0)
Протокол 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4, 100,0)
Протокол 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2, 100,0)
Комбинирани протоколи	7897	1	7899	91	98,9 (93,7, 100,0)

* Оценка само на HPV 16 L1 VLP компонента на Silgard.

Ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани CIN (1, 2, 3) или AIS е била 100 % (97,5 % CI: 87,4, 100,0) при Протокол 013, където това е



първичният краен показател и 95,2 % (95 % CI: 87,2, 98,7) в комбинираните протоколи.

Ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани CIN 1 е била 100 % (95 % CI: 84,1, 100,0) при Протокол 013, а при комбинирания анализ е била 93,1% (95% CI: 81,4, 98,2).

При интегрирания анализ (Протоколи 007, 013, 015) ефикасността на Silgard срещу високостепенни HPV 6-, 11-, 16- или 18-свързани вулварни лезии (VIN 2/3) е била 100 % (95 % CI: 41,4, 100,0). Ефикасността на ваксината срещу високостепенни вагинални лезии (VaIN 2/3) не е достигнала статистическа значимост. Има общо 8 случая на VIN 2/3 и 5 случая на VaIN 2/3, всички те са в групата на плацебо.

На основата на 12 месечно определяне на персистираща инфекция (т.е. не по-малко от 2 положителни проби през интервал най-малко от 12 месеца) ефикасността срещу персистиране на HPV 16 инфекция е била 93,3 % (95 % CI: 79,1, 98,7) при Протокол 005. При Протокол 007, ефикасността на Silgard срещу персистиране на HPV 16 или HPV 18 инфекция е била 100 % (95 % CI: 43,3, 100,0). В 6 случая има персистиране на HPV 16 инфекция и в два случая на персистиране на HPV 18 инфекция. Всички те са в групата на плацебо.

Ефикасност при участници с налична или предходна инфекция

Няма данни за защита от заболяване причинено от HPV типове, към които участниците са били PCR положителни и/или серопозитивни в началото. В същото време индивиди, които вече са били заразени с един или повече свързани с ваксината HPV типа преди ваксинирането, са защитени от клинично заболяване, причинено от останалите HPV типове.

Резултатите от променена по принципа на „намерение за лечение“ (intention to treat) (ITT) популация, определена като жени, които са получили поне една ваксинация независимо от техния начален HPV статус в ден 1 като броенето на случаите започва 1 месец след прилагане на доза 1, са обобщени в Таблица 2. Тази популация се приближава до общата популация жени по отношение разпространението на HPV инфекция и заболяване при включването в съответното проучване.

Таблица 2: Ефективност на Silgard при променена ITT-популация включваща жени независимо от техния начален HPV статус

Проследявани променливи	Silgard или HPV 16 L1 VLP ваксина		Плацебо		% намаление (95 % CI)
	n	Случаи	n	Случаи	
HPV 16/18-свързани CIN 2/3 или AIS #	9831	122	9896	201	39,0 (23,3, 51,7)
HPV 16/18-свързани VIN 2/3 *	8954	7	8962	18	61,8 (2,1, 86,2)
HPV 6/11/16/18-свързани генитални кондиломи*	8954	58	8962	84	68,5 (52,5, 77,0)



Протоколи 005, 007, 013 и 015 комбинирани.

*Протоколи 007, 013, и 015 комбинирани.

Ефикасността на Silgard срещу HPV 6-, 11-, 16-, 18-свързани CIN (1, 2, 3) или AIS при същата популация е била 46,4 % (95 % CI: 35,2, 55,7).

Общо 12 % от комбинираната проучвана популация има абнормни резултати от натривки (Pap test), предполагащи наличието на CIN в ден 1. Сред участниците с абнормни резултати от натривки в ден 1, които не са били заразени със съответния HPV ваксинален тип в ден 1, ефикасността на ваксината е останала висока. Сред тези с абнормни резултати от натривки в ден 1, които вече са били заразени със съответния HPV ваксинален тип в ден 1, не е била наблюдавана ефикасност на ваксината.

Имуногенност

Методи за измерване на имунния отговор

При HPV ваксините няма установено минимално ниво на антителата, което да осигурява предпазване от инфекция.

Имуногенността на Silgard е била оценена при 8 915 (Silgard n = 4 666; плацебо n = 4 249) жени на възраст 18 до 26 години и 3 400 жени (Silgard n = 1 471; плацебо n = 583) и мъже (Silgard n = 1 071; плацебо n = 275) юноши на възраст 9 до 17 години.

За оценка на имуногенността при всеки ваксинален тип са използвани типово-специфични имунометоди, конкурентен Lumiplex-основаващ се на имуноен метод (cLIA), с типово-специфични стандарти. С този метод се измерват антитела срещу неутрализиращите епитопи на всеки HPV тип.

Имунни отговори при Silgard

Като цяло, 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % и 99,6 % от получилите Silgard стават съответно анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV-18 серопозитивни на 1 месец след доза 3 обобщено за всички изследвани групи. Silgard индуцира високо ниво на анти-HPV средно геометрични титри (GMTs) 1 месец след доза 3 при всички изследвани групи.

Нивата анти-HPV при лицата на които е приложен плацебо, които са се изчистили от HPV инфекция (серопозитивни и PCR отрицателни) са били значително по-ниски от тези, индуцирани от ваксината. Освен това, анти-HPV нивата при ваксинираните индивиди остават по-високи при дългосрочното проследяване на клиничните изпитвания фаза III.

Наличие на връзка между ефикасността на Silgard при млади жени и юноши

Едно клинично изпитване (Протокол 016) сравнява имуногенността на Silgard при 10- до 15-годишни момчета и момичета с тази при 16- до 23-годишни



юноши и млади жени. При групата ваксинираните, 99,1 до 100 % са серопозитивни към всички ваксинални типа 1 месец след доза 3.

В Таблица 3 се сравняват 1 месец след доза 3 анти-HPV 6, 11, 16 и 18 GMTs при 9- до 15-годишни момчета и момичета с тези при 16- до 26-годишни млади жени.

Таблица 3: Наличие на връзка между имуногенността при 9- до 15-годишни мъже и жени и 16- до 26-годишни зрели жени (популация по протокол) според титъра на антителата определен с cLIA

	9- до 15-годишни мъже (Протоколи 016 и 018)		9- до 15-годишни жени (Протоколи 016 и 018)		16- до 26-годишни жени (Протоколи 013 и 015)	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- Среден геометричен титър в mMU/ml (mMU= мулти-Мерск единици)						

Анти-HPV отговорите в месец 7 при 9- до 15-годишните момчета и момичета не са били по-ниски от анти-HPV отговорите при 16- до 26-годишни жени, при които ефикасността е била определена в клинични изпитвания фаза III. Имуногенността е била свързана с възрастта и нивата на anti-HPV на месец 7 са били значително по-високи при по-младите индивиди на възраст под 12 години отколкото при тези над тази възраст.

На основата на проучената връзка в имуногенността може да се предполага наличие на ефикасност на Silgard при 9- до 15-годишни момичета.

Имуногенността и безопасността на Silgard при момчета на възраст 9- до 15-години е доказана. Протективната ефективност при мъже не е била предмет на оценка.

Персистирание

При Протокол 007 пикови анти-HPV 6, 11, 16, 18 GMTs са били наблюдавани на месец 7. GMTs спадат до месец 24 и след това се стабилизират за период не по-малък от месец 60. Периодът за наблюдение засега е ограничен на 2 години при Фаза III клинични изпитвания на млади жени и 18 месеца при изпитвания с юноши. Точната продължителност на имунитета след сериите от 3 дози не е бил предмет на оценяване.

Данни за анамнестичен (имунна памет) отговор

Данните за анамнестичен отговор са били наблюдавани при ваксинирани индивиди, които са били серопозитивни към съответния(ите) HPV тип(ове) преди ваксиниране. Освен това, една част от ваксинираните индивиди,



получили пробна доза Silgard 5 години след първата ваксинация, са демонстрирали бърз и силен анамнестичен отговор, който превъзхожда анти-HPV GMTs наблюдавани 1 месец след доза 3.

5.2 Фармакокинетични свойства

Оценка на фармакокинетични проучвания при ваксини не се изисква.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията на токсичността при еднократно и многократно дозиране, както и местната поносимост не показват наличието на специфични рискове при хора.

Silgard индуцира специфичен антиялов отговор срещу HPV видове 6, 11, 16 и 18 при бременни плъхове, след еднократна или многократни мускулни инжекции. Антитела срещу всичките четири HPV типа са преминали в плода през гестационния период и вероятно по време на кърменето. Не са наблюдавани свързани с третирането ефекти върху проявите на развитие, поведение, възпроизвеждане или фертилитет на износеното при тази бременност поколение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
L-хистидин
Полисорбат 80
Натриев борат
Вода за инжекции.

За адювант, виж точка 2.

6.2 Несъвместимости

Поради липса на проучвания върху съвместимостта, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява. Предварително напълнената спринцовка да се съхранява във външната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката



0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло Тип 1) със запушалка (силиконизиран ФлуороТек-покрит бромбутилов еластомер или непокрит хлорбутилов еластомер) и капачка (бромбутил) с предпазващо иглата (обезопасяващо) устройство, без игла или с една или две игли – опаковки с 1, 10 или 20.

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло Тип 1) със запушалка (силиконизиран ФлуороТек-покрит бромбутилов еластомер или непокрит хлорбутилов еластомер) и капачка (бромбутил) без предпазващо иглата (обезопасяващо) устройство, без игла или с една или две игли – опаковки с 1 или 10.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ваксината трябва да се използва както се доставя; не е необходимо да се разрежда или разтваря. Трябва да се прилага пълната препоръчителна доза от ваксината.

Да се разклати добре преди употреба. За да се запази суспензионния вид на ваксината е нужно непосредствено преди употреба да се разклати добре.

Парентерално прилаганите продукти трябва преди прилагане да се проверяват визуално за наличие на частици и обезцветяване. Продуктът да се изхвърли, ако има частици или е обезцветен на вид.

Прилагане с предварително напълнена спринцовка

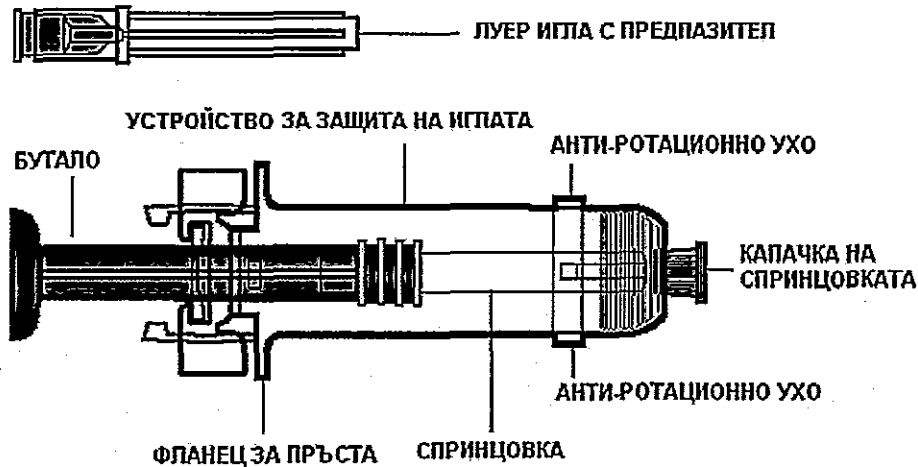
ЗАБЕЛЕЖКА: Моля, при приложение използвайте една от иглите в опаковката. Предоставени са два залепващи се етикета с подробности относно партидният номер, срока на годност и наименованието на продукта.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Инструкции за използване на предварително напълнена с еднократна доза спринцовка, предварително сглобена с устройство за защита (обезопасяване) на иглата. Устройството за защита (обезопасяване) на иглата е създадено, за да покрие иглата след освобождаване на буталото





Прикрепване на иглата.

Свалете капачката на спринцовката. Прикрепете Луер иглата. Натиснете двете анти-ротационни ушички, за да осигурите спринцовката и прикрепете Луер иглата като въртите в посока на часовниковата стрелка, докато иглата е сигурно прикрепена към спринцовката. Свалете предпазителя на иглата.

Ако се вземе игла различна от приложените, тя трябва сигурно да бъде прикрепена към спринцовката и да не бъде по-дълга от 25 mm, за да може да се осигури правилно функциониране на защитното (обезопасяващо) иглата устройство.

Прилагане на ваксината

Приложете инжекцията в съответствие със стандартния протокол както е указано по-горе и в точка 4.2 (Дозировка и начин на приложение). Натискайте буталото като хванете фланеца за пръста докато бъде приложена цялата доза.

Устройството за защита (обезопасяване) на иглата **НЯМА** да се задейства докато не бъде приложена **ЦЯЛАТА** доза.

Извадете иглата от ваксинирания. Освободете буталото, за да позволите на спринцовката да се придвижи нагоре, докато се обезопаси цялата игла. Етикетите могат да бъдат свалени само след като се обезопаси цялата игла.

Инструкции за използване на предварително напълнена с еднократна доза спринцовка, предварително сглобена без устройство за защита (обезопасяване) на иглата.

Дръжте тялото на спринцовката и прикрепете иглата като въртите в посока на часовниковата стрелка, докато иглата се закрепва надеждно към спринцовката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ ЕООД
бул. "Никола Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000



ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2
София 1407
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2006

