

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Silgard, injekční suspenze

Vakcína proti lidskému papilomaviru [typy 6, 11, 16, 18] (rekombinantní, adsorbovaná)

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

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

¹lidský papilomavirus = HPV

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Silgard je vakcína určená k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18 (viz bod 5.1).

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

Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

Dětská populace: s podáním přípravku Silgard dětem mladším 9 let nejsou žádné zkušenosti (viz bod 5.1).

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

Přípravek Silgard nesmí být aplikován intravaskulárně. Ani subkutánní, ani intradermální způsob aplikace nebyl studován. Tyto způsoby podání se nedoporučují (viz bod 6.6).

Doporučuje se, aby jedincům, jimž je podána první dávka přípravku Silgard, byly podány všechny tři dávky vakcinační řady přípravkem Silgard (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Synkopa (mdloba) může následovat po jakékoli vakcinaci, zejména u dospívajících jedinců a mladých dospělých. Synkopa, někdy spojená s pádem, se objevila i po vakcinaci vakcínou Silgard (viz bod 4.8). Očkování by proto měli být přibližně 15 minut po podání vakcíny Silgard pečlivě sledováni.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí očkování přípravkem Silgard zajistit ochranu všem očkovaným. Silgard rovněž poskytne ochranu pouze proti onemocněním, jejichž příčinou je HPV typů 6, 11, 16 a 18 a v omezeném rozsahu proti chorobám, jejichž příčinou jsou některé příbuzné typy HPV (viz bod 5.1). Proto se i nadále musí používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním.

Silgard je určen pouze k profylaktickým účelům a na aktivní infekce HPV nebo prokázanou klinickou chorobu nemá žádný vliv. Neprokázano se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Silgard nezabraňuje vzniku lézí navozených typem HPV, který je součástí vakcíny, u žen v době vakcinace takovým typem již infikovaných (viz bod 5.1).

Při použití přípravku Silgard u dospělých žen je nutno vzít v úvahu prevalenci variability typu HPV v různých geografických oblastech. V klinické studii na dospělých ženách (24 až 45 let věku) nebyla po 2,2 letech následného pozorování v úplném analytickém souboru, který zahrnoval ženy bez ohledu na výchozí stav HPV, pozorována žádná statisticky významná účinnost vakcíny (viz bod 5.1). Při rozhodování o vakcinaci ženy ve věku 27 až 45 let je nutno vzít v úvahu riziko, jemuž byla předtím vystavena HPV, a potenciální přínos, který může z vakcinace mít.

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

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

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

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale, při podání vakcín, do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typu. Míra séroprotektce (poměrná část jedinců, kteří dosáhli séroprotektivních hladin protilátek proti HBs ≥ 10 mIU/ml) se nezměnila (96,5 % pro souběžné očkování a 97,5 % pro samostatné očkování proti hepatitidě B). Geometrické průměrné hodnoty titerů protilátek proti HBs byly nižší při současném podávání, nicméně klinická významnost tohoto zjištění není známa.

Přípravek Silgard lze podávat současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou obsahující diftérii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Ve skupině, kde byly vakcíny podávány současně, byl však pozorován trend k nižším anti-HPV GMTs. Klinický význam tohoto pozorování není znám. To je založeno na výsledcích klinického hodnocení, kde byla s první dávkou přípravku Silgard podána kombinovaná vakcína dTap-IPV (viz bod 4.8).

Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami, než jsou vakcíny uvedené výše, nebylo studováno.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo v době vakcinace hormonální antikoncepci 57,5 % žen (ve věku 16 až 26 let) a 31,2 % žen ve věku 24–45 let, jimž byl podán přípravek Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na přípravek Silgard.

4.6 Těhotenství a kojení

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Během vývojového programu 3 620 žen (vakcína = 1 796 oproti placebo = 1 824) uvedlo alespoň jedno těhotenství. V typech anomálií ani v podílech těhotenství s výskytem nežádoucích účinků nebyly žádné významné rozdíly mezi jedinci léčenými přípravkem Silgard a jedinci léčenými placebem.

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

Údaje o podávání přípravku Silgard v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku Silgard v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až do ukončení těhotenství.

U kojících matek, jimž byl během vakcinačního období v klinických studiích podán přípravek Silgard nebo placebo, byl podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojených dětí u vakcinované a placebové skupiny srovnatelný. Navíc byla vakcinační imunogenita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny nekojily.

Přípravek Silgard může být tedy podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V 6 klinických studiích (5 kontrolovaných placebem) byl jedincům podáván přípravek Silgard nebo placebo v den zařazení a pak přibližně za 2 a za 6 měsíců. Několik jedinců (0,2 %) ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Bezpečnost byla ve studiích hodnocena buď v celé populaci (5 studií) nebo v předem definované podskupině (jedna studie) hodnocené populace dohledem ve formě očkovacích kartiček (vaccination report card, VRC) po dobu 14 dnů po každé injekci přípravku Silgard nebo placebo. Pomocí těchto kartiček bylo sledováno 8 068 jedinců (6 996 žen ve věku 9 až 45 let a 1 072 mužů ve věku 9 až 15 let v době zařazení), jimž byl aplikován přípravek Silgard, a 5 966 jedinců, kteří dostali placebo.

Následující nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny byly pozorovány u příjemců přípravku Silgard s frekvencí alespoň 1,0 % a s četností vyšší než u jedinců, kteří dostávali placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: bolesti v končetinách.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexie.

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

Časté: v místě injekce: zhmožděnina, podlitina, pruritus.

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: kopřivka.

Devět případů (0,07 %) kopřivky bylo hlášeno ve skupině léčené přípravkem Silgard a 16 případů (0,14 %) bylo pozorováno ve skupině dostávající placebo s adjuvans.

V klinických studiích hlásili jedinci zařazení v populaci, která sledovala bezpečnost, jakékoli nové zdravotní okolnosti v průběhu 4 let dalšího sledování. Z 13 686 jedinců dostávajících přípravek

Silgard a 11 588 jedinců dostávajících placebo bylo hlášeno 35 případů nespecifické artritidy/artropatie, 22 případů bylo hlášeno ve skupině léčené přípravkem Silgard a 13 případů ve skupině s placebem.

V klinické studii u 843 zdravých dospívajících mužů a žen ve věku 11 až 17 let se prokázalo, že při podání první dávky přípravku Silgard současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou proti diftérii, tetanu, pertusi [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivovaná] došlo k častějšímu výskytu otoku v místě injekce a bolesti hlavy. Pozorované rozdíly byly < 10% a u většiny jedinců hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny jako mírné až středně závažné intenzity.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byly u přípravku Silgard spontánně hlášeny nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny výše.

Protože tyto účinky byly hlášeny dobrovolně populací o neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo potvrdit pro všechny účinky kauzální souvislost s podáním vakcíny.

Poruchy krve a lymfatického systému: lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému: reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Poruchy nervového systému: syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby

Gastrointestinální poruchy: nauzea, zvracení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: tělesná slabost, třesavka, únava, malátnost

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy podání vyšších než doporučených dávek přípravku Silgard.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BM01

Mechanismus účinku

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

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

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů; 80 % adenokarcinomů in situ (AIS); 45–70 % cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně

(CIN 2/3); 25 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1); přibližně 70 % vulvální (VIN 2/3) a vaginální (VaIN 2/3) intraepiteliální neoplazie vysokého stupně související s HPV. HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % genitálních bradavic a za 10 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1). CIN 3 a AIS jsou přijaty jako bezprostřední prekursorů invazivního cervikálního karcinomu.

Termín "premaligní genitální léze" v bodě 4.1 odpovídá termínům cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN 2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Klinické studie

Účinnost u žen ve věku 16 až 26 let

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

Primární kritéria hodnocení účinnosti zahrnovala vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů a cervikální karcinomy vyvolané HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 a AIS a cervikální karcinomy vyvolané HPV typu 16 nebo 18 (protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce a onemocnění vyvolané HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typu 16 (protokol 005).

Jsou předloženy výsledky hodnocení účinnosti z kombinované analýzy protokolů studie. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria účinnosti související s HPV 16), 007, 013 a 015. Účinnost u všech ostatních kritérií účinnosti je založena na protokolech 007, 013 a 015. Medián trvání následného pozorování u těchto studií byl 4,0, 3,0, 3,0 a 3,0 roku pro protokol 005, protokol 007, protokol 013 a protokol 015, v uvedeném pořadí. Medián trvání následného pozorování u kombinovaných protokolů (005, 007, 013 a 015) byl 3,6 roku. Výsledky jednotlivých studií podporují výsledky z kombinované analýzy. Přípravek Silgard byl účinný proti onemocnění HPV způsobené každým ze čtyř vakcinačních typů HPV. Na konci studie byly jedinci zařazení do dvou studií fáze III (protokol-013 a protokol-015), následně pozorovány po dobu až 4 let (medián 3,7 roku).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) a adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

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

Primární analýzy účinnosti, s ohledem na vakcíny typů HPV (HPV 6, 11, 16 a 18), byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před 1. dávkou a až po dobu 1 měsíce po 3. dávce (7. měsíc) bez kontaktu s příslušnými typy HPV). Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených žen nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) ani s jedním ze 4 typů HPV.

Výsledky hodnocení účinnosti u relevantních kritérií účinnosti analyzovaných 2 roky po zařazení do studie a na konci studie (medián trvání následného pozorování = 3,6 roku) v populaci pacientů, kteří dodrželi protokol, jsou uvedeny v Tabulce 1.

V doplňkové analýze byla účinnost přípravku Silgard vyhodnocena proti CIN 3 a AIS souvisejícími s HPV 16/18.

Tabulka 1: Analýza účinnosti přípravku Silgard proti cervikálním lézím vysokého stupně v PPE populaci

	Silgard	Placebo	% účinnosti po 2 letech (95% CI)	Silgard	Placebo	% účinnosti na konci studie (95% CI)
	Počet případů	Počet případů		Počet případů	Počet případů	
	Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *		Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9–100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5–99,8)
CIN 3 související s HPV 16/18	0 8 487	29 8 460	100 (86,5–100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4–99,6)
AIS související s HPV 16/18	0 8 487	6 8 460	100 (14,8–100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6–100,0)

*Počet jedinců hodnocení s alespoň jednou následnou návštěvou po 7. měsíci

**Na základě virologických důkazů je pravděpodobné, že první případ CIN 3 u pacientky chronicky infikované HPV 52 je v příčinné souvislosti s HPV 52. Pouze u 1 z 11 vzorků byl zjištěn HPV 16 (ve 32,5 měsíci), přičemž v tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou (LEEP – Loop Electro-Excision Procedure) nebyl detekován. Ve druhém případě CIN 3 pozorovaném u pacientky infikované HPV 51 1. den (ve 2 z 9 vzorků) byl v biotickém materiálu získaném v 51. měsíci detekován (v 1 z 9 vzorků) HPV 16 a ve 3 z 9 vzorků byl v 52. měsíci ve tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou detekován HPV56.

***Pacientky byly sledovány po dobu až 4 let (medián 3,6 roku).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti (konfidenční intervaly) jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.

Na konci studie a v kombinovaných protokolech,

účinnost přípravku Silgard proti CIN 1 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 95,9 % (95% CI: 91,4–98,4),

účinnost přípravku Silgard proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 96,0 % (95% CI: 92,3–98,2),

účinnost přípravku Silgard proti VIN 2/3 a VaIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 100 % (95% CI: 67,2–100), respektive 100 % (95% CI: 55,4–100),

účinnost přípravku Silgard proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 99,0 % (95% CI: 96,42–99,9).

V protokolu 012 účinnost vakcíny Silgard proti infekci přetrvávající 6 měsíců dle definice [vzorky pozitivní při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách, mezi kterými je odstup 6 měsíců (± 1 měsíc) nebo delší] ve vztahu k HPV 16 byla 98,7 % (95% CI: 95,1–99,8), respektive 100,0 % (95% CI: 93,2–100,0) u HPV 18, po následném pozorování po dobu až 4 let (střední hodnota sledování 3,6 roku). V případě infekce přetrvávající 12 měsíců dle definice byla účinnost proti HPV 16 100,0 % (95% CI: 93,9–100,0), respektive 100,0 % (95% CI: 79,9–100,0) u HPV 18.

Účinnost u žen s prokázanou infekcí HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 nebo onemocněním 1. den

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným vakcinačními typy HPV, na které byly ženy první den PCR pozitivní. Ženy, které již byly před očkováním infikovány jedním nebo více HPV typy, na které je vakcína zaměřena, byly chráněny před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo chorobou (intention to treat – ITT) nebo bez nich zapříčiněnou HPV typů 6, 11, 16 nebo 18

Modifikovaná populace podle původního léčebného záměru (ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí HPV stav 1. den, kterým byla podána alespoň jedna vakcinační dávka a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1 měsíc po 1. dávce, výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce nebo onemocnění HPV při zařazení. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost přípravku Silgard při cervikálních lézích vysokého stupně v modifikované ITT populaci zahrnující ženy bez ohledu na výchozí HPV stav

	Silgard	Placebo	% účinnosti** po 2 letech (95% CI)	Silgard	Placebo	% účinnosti** na konci studie (95% CI)
	Počet případů	Počet případů		Počet případů	Počet případů	
	Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *		Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16 nebo HPV 18	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3–51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1–60,7)
CIN 3 související s HPV 16/18	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7–50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0–57,9)
AIS související s HPV 16/18	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0–87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (< 0–87,3)

*Počet jedinců hodnocení s alespoň jednou následnou návštěvou po 30 dnech po 1. dni

**Procento účinnosti je vypočítáno z kombinovaných protokolů. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria hodnocení související s 16), 007, 013 a 015. Pacientky byly sledovány po dobu až 4let (medián 3,6- roku).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti (konfidenční intervaly) jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.

V kombinovaných protokolech na konci studie byla účinnost proti VIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 73,3 % (95% CI: 40,3–89,4), proti VaIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 85,7 % (95% CI: 37,6–98,4) a proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 80,3 % (95% CI: 73,9–85,3).

Celkem 12 % kombinované studované populace mělo abnormální Pap test ukazující na CIN 1. den. U žen s abnormálním Pap testem 1. den, které k 1. dni nepřišly do kontaktu s příslušnými typy HPV, na které je vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U žen s abnormálním Pap testem k 1. dni, které již 1. den byly infikovány příslušnými typy HPV, nebyla účinnost vakcíny zjištěna.

Ochrana proti celkové zátěži cervikálními chorobami zapříčiněnými HPV u žen ve věku 16 až 26 let

Bylo vyhodnoceno působení přípravku Silgard proti celkovému riziku cervikálního onemocnění způsobeného HPV (tj. onemocnění způsobené jakýmkoli typem HPV), přičemž se začalo 30 dní po první dávce u 17 599 subjektů hodnocení zařazených do dvou studií účinnosti fáze III (protokoly 013 a 015). Mezi ženami, které nebyly dosud 14 běžným typům HPV vystaveny a které měly 1. den negativní Pap test, snížilo podání přípravku Silgard na konci studie incidenci CIN 2/3 nebo AIS zapříčiněných vakcinačními nebo nevakcinačními typy HPV o 42,7 % (95% CI: 23,7–57,3) a genitálních bradavic o 82,8 % (95% CI: 74,3–88,8).

V modifikované ITT populaci byly přínosy vakcíny s ohledem na celkovou incidenci CIN 2/3 nebo AIS (zapříčiněných kterýmkoli typem HPV) a genitálních bradavic mnohem nižší, přičemž snížení představovalo 18,4 % (95% CI: 7,0–28,4), respektive 62,5 % (95% CI: 54,0–69,5), protože přípravek Silgard nemá vliv na průběh infekcí nebo onemocnění, které jsou při zahájení vakcinace již přítomny.

Vliv na postupy definitivní cervikální léčby

Na 18 150 jedinech hodnocení zařazených v protokolu 007, protokolech 013 a 015 bylo po 3 letech sledování vyhodnoceno působení přípravku Silgard na četnost postupů definitivní cervikální léčby bez ohledu na kauzální typy HPV. V populaci, která se dosud s HPV nesešla (nesešla se se 14 běžnými typy HPV a měla negativní Pap test v 1. dnu), snižoval na konci studie přípravek Silgard podíl žen, které se podrobily postupu definitivní cervikální léčby (konizace elektrickou kličkou (Loop Electro-Excision Procedure) nebo konizace studeným nožem (Cold-Knife Conization)) o 41,9 % (95% CI: 27,7–53,5). V populaci podle původního léčebného záměru bylo odpovídající snížení 23,9 % (95% CI: 15,2–31,7).

Zkřížená ochrana

Účinnost přípravku Silgard proti CIN (jakéhokoli stupně) a CIN 2/3 nebo AIS způsobeným 10 typy HPV neobsaženými ve vakcíně (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), které jsou strukturně příbuzné, byla vyhodnocena v databázi kombinované účinnosti fáze III (N = 17 599) po následném pozorování s mediánem doby 3,7 roku (na konci studie). Byla měřena účinnost proti kritériím choroby zapříčiněné předem definovanými kombinacemi typů HPV neobsažených ve vakcíně. Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobám zapříčiněným jednotlivými typy HPV. Primární analýza byla provedena u typově specifických populací, které vyžadovaly, aby ženy byly negativní na analyzované typy, ale které mohly být pozitivní na jiné typy HPV (96 % celkové populace). Primární časová analýza po 3 letech neukázala statistickou významnost pro předem specifikovaná kritéria hodnocení. Výsledky konečné závěrečné studie pro kombinovanou incidenci CIN 2/3 nebo AIS v této populaci po následném pozorování po mediánu doby 3,7 let jsou uvedeny v Tabulce 3. Pro kombinovaná kritéria hodnocení byla statisticky významná účinnost proti onemocnění prokázána proti typům HPV fylogeneticky příbuzným s HPV 16 (zejména HPV 31), zatímco nebyla zjištěna statisticky významná účinnost pro typy HPV fylogeneticky příbuzné s HPV 18 (včetně HPV 45). Pro 10 jednotlivých typů HPV byla statisticky významná účinnost pozorována pouze pro HPV 31.

Tabulka 3: Výsledky CIN 2/3 nebo AIS u jedinců bez dosavadního výskytu typově specifikovaného HPV†

Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV				
Složené kritérium účinnosti	Případy užívající Silgard	Případy užívající placebo	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2 %	12,1–63,9
(HPV31/33/45/52/58) §	111	150	25,8 %	4,6–42,5
10 typů HPV proti kterým není vakcína zaměřena	162	211	23,0 %	5,1–37,7
Typy příbuzné HPV 16 (druhy A9)	111	157	29,1 %	9,1–44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2–74,1
HPV 33	29	36	19,1 %	<0–52,1
HPV 35	13	15	13,0 %	<0–61,9
HPV 52	44	52	14,7 %	<0–44,2
HPV 58	24	35	31,5 %	<0–61,0
Typy příbuzné HPV 18 (druhy A7)	34	46	25,9 %	<0–53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0–69,5
HPV 45	11	11	0,0 %	<0–60,7
HPV 59	9	15	39,9 %	<0–76,8

Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV				
Složené kritérium účinnosti	Případy užívající Silgard	Případy užívající placebo	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
Druhy A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0–48,5
Druhy A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0–32,5

† Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobě zapříčiněné jednotlivými typy HPV.

‡ Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31

§ Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31, 33, 52 a 58

|| Zahrnuje typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 ve vakcíně neobsažené, které byly identifikovány stanovením.

Účinnost u žen ve věku 24 až 45 let

Účinnost přípravku Silgard u žen ve věku 24 až 45 let byla hodnocena v jedné placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze III (Protokol 019, FUTURE III) zahrnující celkem 3 817 žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předcházejícího screeningu na přítomnost infekce HPV.

Primární kritéria hodnocení zahrnovala kombinovanou incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18 a kombinovanou incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16 nebo HPV 18 (6měsíční definice), genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů. Medián trvání následného pozorování byl v této studii 2,2 roku.

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

Primární analýzy účinnosti byly provedeny na populaci, která studii dokončila dle protokolu (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace do jednoho roku po zařazení, žádné velké odchylky od protokolu a žádný kontakt s relevantním(i) typem(typy) HPV před první dávkou a jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc)). Měření účinnosti bylo zahájeno po návštěvě v 7. měsíci. Celkově bylo při zařazení do studie 67 % jedinců bez kontaktu se všemi 4 typy HPV (PCR negativní a séronegativní).

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 90,5 % (95% konfidenční interval: 73,7, 97,5).

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16 nebo 18 genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 83,1 % (95% konfidenční interval: 50,6, 95,8).

Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo chorobou v důsledku HPV 6, 11, 16 nebo 18, nebo bez nich

Populace úplného analyzovaného souboru (Full Analysis Set population) (rovněž označovaná jako populace ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí stav HPV k 1. dni, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1. den. Tato populace se při zařazení do studie blíží obecné populaci žen pokud jde o prevalenci infekce HPV nebo choroby.

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 30,9 % (95% konfidenční interval: 11,1, 46,5).

Proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů nebyla

u přípravku Silgard prokázána žádná statisticky významná účinnost (odhadovaná účinnost 22,6 % (95% konfidenční interval: -2,9, 41,9)).

Imunogenita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

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

Imunogenita přípravku Silgard byla hodnocena u 8 915 (Silgard n = 4 666; placebo n = 4 249) žen ve věku 18 až 26 let a u 3 400 dospívajících žen (Silgard n = 1 471; placebo n = 583) a mužů adolescentů (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) ve věku od 9 do 17 let a 3 817 žen ve věku 24 až 45 let (Silgard n = 1 910, placebo n = 1 907).

Pro určení imunogenity každého typu, na který je vakcína zaměřena, byla použita typově specifická imunologická vyšetření, kompetitivní imunologická vyšetření na bázi Luminexu (cLIA), s typově specifickými standardy. Toto vyšetření měří protilátky proti jedinému neutralizujícímu epitopu pro každý jednotlivý typ HPV.

Imunitní odpovědi na přípravek Silgard 1 měsíc po třetí dávce

V klinických studiích byla u žen ve věku 16 až 26 let, 1 měsíc po 3. dávce ve všech vyšetřovaných věkových skupinách, zjištěna séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 zjištěna u 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,6 % jedinců, kteří dostali přípravek Silgard, v uvedeném pořadí. V klinickém hodnocení na ženách ve věku 24 až 45 let se 1 měsíc po třetí dávce séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 objevila u 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % respektive u 97,4 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard. Přípravek Silgard zajistil 1 měsíc po 3. dávce vysoké geometrické průměrné hodnoty titru (Geometric Mean Titers, GMTs) protilátek proti HPV ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Jak se u žen ve věku 24 až 45 let (Protokol 019) očekávalo, byly pozorované titry protilátek nižší než titry pozorované u žen ve věku 16 až 26 let.

Hladiny protilátek proti HPV u jedinců dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované vakcínou. Kromě toho zůstaly během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III hladiny protilátek proti HPV (GMTs) u očkovaných jedinců stejné nebo vyšší než sérová hranice (viz dále v Perzistence *imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních*).

Interpolace účinku přípravku Silgard od mladých dospělých žen k mladým dospívajícím

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

Tabulka 4 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u 9- až 15-letých chlapců a dívek s 16- až 26-letými mladými ženami 1 měsíc po 3. dávce.

Tabulka 4: Interpolace imunogenity mezi 9- až 15letými jedinci mužského a ženského pohlaví a 16- až 26letými dospělými ženami (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

	Muži ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)
HPV 6	883	1 038 (975–1 106))	915	929 (874–987)	2 631	543 (526–560)

	Muži ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)
HPV 11	884	1 387 (1 299–1 481)	915	1 303 (1 223–1 388)	2 655	762 (735–789)
HPV 16	881	6 053 (5 599–6 543)	913	4 909 (4 548–5 300)	2 570	2 294 (2 185– 2 408)
HPV 18	886	1 356 (1 253–1 469)	920	1 040 (965–1 120)	2 796	462 (444–480)
GMT – geometrická střední hodnota titru (Geometric mean titre) v mMU/ml (mMU = milli-Merck units)						

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

Účinnost přípravku Silgard u 9- až 15-letých dívek je odvozena na základě interpolace imunogenity.

Imunogenita a bezpečnost přípravku Silgard byla prokázána u 9- až 15-letých chlapců. Ochranný účinek u mužů nebyl hodnocen.

Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních

V žen ve věku 16 až 26 let byla nejdelší doba následného pozorování imunogenity v protokolu 007, kde byly nejvyšší hodnoty GMT protilátek proti HPV typů 6, 11, 16, 18 byly pozorovány 7. měsíc. Hodnoty GMT poté klesaly až do 24. měsíce a následně se nejméně do 60. měsíce stabilizovaly. Přesná doba trvání imunity po 3dávkové sérii nebyla stanovena.

Ve studiích fáze III na ženách ve věku 16 až 26 let bylo na konci studie 90 %, 95 %, 98 % a 60 % jedinců z populace s imunogenitou dle protokolu, kteří dostali přípravek Silgard, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séropozitivní při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí. V dlouhodobějším následném pozorování mladých žen byli jedinci, kteří byli na konci studie anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séronegativní při stanovení metodou cLIA, stále chráněni proti klinické chorobě.

Ve studii fáze III na ženách ve věku 24 až 45 let bylo, po mediánu doby následného pozorování 2,2 roku, 89,2 %, 92,4 %, 96,5 % a 54,7 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci imunogenity podle protokolu séropozitivních anti-HPV 6, anti-HPV 11 anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Ve studiích fáze III na ženách ve věku 16 až 26 let bylo na konci studie 90 %, 95 %, 98 % a 60 % jedinců z populace imunogenity dle protokolu, kteří dostali přípravek Silgard, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séropozitivní při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí. V dlouhodobějším následném pozorování mladých žen byly tyto ženy, které byly na konci studie anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séronegativní při stanovení metodou cLIA, stále chráněny proti klinické onemocnění.

Ve studii fáze III na ženách ve věku 24 až 45 let bylo- po mediánu doby následného pozorování 2,2 roku - 89,2 %, 92,4 %, 96,5 % a 54,7 % žen, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci imunogenity podle protokolu séropozitivních anti-HPV 6, anti-HPV 11 anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Důkaz anamnestické odpovědi se objevil u vakcinovaných žen, kteří byli před očkováním séropozitivní na příslušný typ (příslušné typy) HPV, na který (které) je vakcína zaměřena. Navíc se u podskupiny očkovanych žen, které dostaly provokační dávku přípravku Silgard 5 let po začátku vakcinace, projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty GMT protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po dávce 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických studií se u vakcín nepožaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (chlorbutylelastomer potažený přípravkem FluroTec nebo teflonem) a odtrhávacím plastovým krytem (hliníkový pertl) v balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

Použití jednodávkové injekční lahvičky

Natáhněte 0,5ml dávku vakcíny z jednodávkové injekční lahvičky za použití sterilní jehly a stříkačky bez konzervačních přísad, antiseptik a detergentů. Po propíchnutí jednodávkové injekční lahvičky je nutno nataženou vakcínu okamžitě aplikovat a injekční lahvičku je třeba zlikvidovat.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/358/001

EU/1/06/358/002

EU/1/06/358/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU: DD/MMM/YYYY

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně:

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

¹lidský papilomavirus = HPV

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Silgard je vakcína určená k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) v příčinné souvislosti s lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18 (viz bod 5.1).

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

Použití přípravku Silgard musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

Potřeba podání dávky přeočkování nebyla stanovena.

Dětská populace: s podáním přípravku Silgard dětem mladším 9 let nejsou žádné zkušenosti (viz bod 5.1).

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

Přípravek Silgard nesmí být aplikován intravaskulárně. Ani subkutánní, ani intradermální způsob aplikace nebyl studován. Tyto způsoby podání se nedoporučují (viz bod 6.6).

Doporučuje se, aby jedincům, jimž je podána první dávka přípravku Silgard, byly podány všechny tři dávky vakcinační řady přípravkem Silgard (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku.

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Synkopa (mdloba) může následovat po jakékoli vakcinaci, zejména u dospívajících jedinců a mladých dospělých. Synkopa, někdy spojená s pádem, se objevila i po vakcinaci vakcínou Silgard (viz bod 4.8). Očkování by proto měli být přibližně 15 minut po podání vakcíny Silgard pečlivě sledováni.

Stejně jako u jiných vakcín nemusí očkování přípravkem Silgard zajistit ochranu všem očkovaným. Silgard rovněž poskytne ochranu pouze proti onemocněním, jejichž příčinou je HPV typů 6, 11, 16 a 18 a v omezeném rozsahu proti chorobám, jejichž příčinou jsou některé příbuzné typy HPV (viz bod 5.1). Proto se i nadále musí používat vhodná opatření proti sexuálně přenosným onemocněním.

Silgard je určen pouze k profylaktickým účelům a na aktivní infekce HPV nebo prokázanou klinickou chorobu nemá žádný vliv. Neprokázano se, že by měl přípravek Silgard terapeutický efekt. Vakcína proto není určena k léčbě cervikálního karcinomu, cervikálních, vulválních a vaginálních dysplastických lézí vysokého stupně nebo genitálních bradavic. Není také určena k prevenci rozvoje jiných zjištěných lézí souvisejících s HPV.

Silgard nezabraňuje vzniku lézí navozených typem HPV, který je součástí vakcíny, u žen v době vakcinace takovým typem již infikovaných (viz bod 5.1).

Při použití přípravku Silgard u dospělých žen je nutno vzít v úvahu prevalenci variability typu HPV v různých geografických oblastech. V klinické studii na dospělých ženách (24 až 45 let věku) nebyla po 2,2 letech následného pozorování v úplném analytickém souboru, který zahrnoval ženy bez ohledu na výchozí stav HPV, pozorována žádná statisticky významná účinnost vakcíny (viz bod 5.1). Při rozhodování o vakcinaci ženy ve věku 27 až 45 let je nutno vzít v úvahu riziko, jemuž byla předtím vystavena HPV, a potenciální přínos, který může z vakcinace mít.

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

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

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

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti, imunogenitě ani účinnosti, které by podporovaly zaměnitelnost přípravku Silgard s jinými vakcínami proti HPV.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Použití spolu s dalšími vakcínami

Při podání přípravku Silgard ve stejnou dobu (ale, při podání vakcín, do různých injekčních míst) s vakcínou proti hepatitidě typu B (rekombinantní) nedošlo k zásahu do imunitní odpovědi na HPV typu. Míra séroprotektce (poměrná část jedinců, kteří dosáhli séroprotektivních hladin protilátek proti HBs ≥ 10 mIU/ml) se nezměnila (96,5 % pro souběžné očkování a 97,5 % pro samostatné očkování proti hepatitidě B). Geometrické průměrné hodnoty titerů protilátek proti HBs byly nižší při současném podávání, nicméně klinická významnost tohoto zjištění není známa.

Přípravek Silgard lze podávat současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou obsahující diftérii (d) a tetanus (T) buď s pertusí [acelulární komponenta] (ap) a/nebo s poliomyelitidou [inaktivovaná] (IPV) (vakcíny dTap, dT-IPV, dTap-IPV) bez významné interference s protilátkovou odpovědí na kteroukoli ze složek kterékoli z vakcín. Ve skupině, kde byly vakcíny podávány současně, byl však pozorován trend k nižším anti-HPV GMTs. Klinický význam tohoto pozorování není znám. To je založeno na výsledcích klinického hodnocení, kde byla s první dávkou přípravku Silgard podána kombinovaná vakcína dTap-IPV (viz bod 4.8).

Současné podávání přípravku Silgard s jinými vakcínami, než jsou vakcíny uvedené výše, nebylo studováno.

Použití s hormonální antikoncepcí

V klinických studiích používalo v době vakcinace hormonální antikoncepci 57,5 % žen (ve věku 16 až 26 let) a 31,2 % žen ve věku 24–45 let, jimž byl podán přípravek Silgard. Nezdálo se, že by použití hormonální antikoncepce ovlivnilo imunitní odpověď na přípravek Silgard.

4.6 Těhotenství a kojení

Zvláštní studie s vakcínou u těhotných žen nebyly provedeny. Během vývojového programu 3 620 žen (vakcína = 1 796 oproti placebo = 1 824) uvedlo alespoň jedno těhotenství. V typech anomálií ani v podílech těhotenství s výskytem nežádoucích účinků nebyly žádné významné rozdíly mezi jedinci léčenými přípravkem Silgard a jedinci léčenými placebem.

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

Údaje o podávání přípravku Silgard v průběhu těhotenství neprokázaly žádný bezpečnostní signál. Tyto údaje však nejsou dostatečné pro doporučení používání přípravku Silgard v průběhu těhotenství. Proto je třeba očkování odložit až do ukončení těhotenství.

U kojících matek, jimž byl během vakcinačního období v klinických studiích podán přípravek Silgard nebo placebo, byl podíl výskytu nežádoucích reakcí u matek a kojených dětí u vakcinované a placebové skupiny srovnatelný. Navíc byla vakcinační imunogenita srovnatelná u kojících matek a u žen, které v době aplikace vakcíny nekojily.

Přípravek Silgard může být tedy podáván kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V 6 klinických studiích (5 kontrolovaných placebem) byl jedincům podáván přípravek Silgard nebo placebo v den zařazení a pak přibližně za 2 a za 6 měsíců. Několik jedinců (0,2 %) ukončilo studii pro nežádoucí účinky. Bezpečnost byla ve studiích hodnocena buď v celé populaci (5 studií) nebo v předem definované podskupině (jedna studie) hodnocené populace dohledem ve formě očkovacích kartiček (vaccination report card, VRC) po dobu 14 dnů po každé injekci přípravku Silgard nebo placebo. Pomocí těchto kartiček bylo sledováno 8 068 jedinců (6 996 žen ve věku 9 až 45 let a 1 072 mužů ve věku 9 až 15 let v době zařazení), jimž byl aplikován přípravek Silgard, a 5 966 jedinců, kteří dostali placebo.

Následující nežádoucí reakce v souvislosti s aplikací vakcíny byly pozorovány u příjemců přípravku Silgard s frekvencí alespoň 1,0 % a s četností vyšší než u jedinců, kteří dostávali placebo. Jsou seřazeny na základě hlediska četnosti podle následující zvyklosti:

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: bolesti v končetinách.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: pyrexie.

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

Časté: v místě injekce: zhmožděnina, podlitina, pruritus.

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: bronchospasmus.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: kopřivka.

Devět případů (0,07 %) kopřivky bylo hlášeno ve skupině léčené přípravkem Silgard a 16 případů (0,14 %) bylo pozorováno ve skupině dostávající placebo s adjuvans.

V klinických studiích hlásili jedinci zařazení v populaci, která sledovala bezpečnost, jakékoli nové zdravotní okolnosti v průběhu 4 let dalšího sledování. Z 13 686 jedinců dostávajících přípravek

Silgard a 11 588 jedinců dostávajících placebo bylo hlášeno 35 případů nespecifické artritidy/artropatie, 22 případů bylo hlášeno ve skupině léčené přípravkem Silgard a 13 případů ve skupině s placebem.

V klinické studii u 843 zdravých dospívajících mužů a žen ve věku 11 až 17 let se prokázalo, že při podání první dávky přípravku Silgard současně s kombinovanou posilovací (booster) vakcínou proti diftérii, tetanu, pertusi [acelulární komponenta] a poliomyelitidě [inaktivovaná] došlo k častějšímu výskytu otoku v místě injekce a bolesti hlavy. Pozorované rozdíly byly < 10% a u většiny jedinců hodnocení byly nežádoucí účinky hlášeny jako mírné až středně závažné intenzity.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byly u přípravku Silgard spontánně hlášeny nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny výše.

Protože tyto účinky byly hlášeny dobrovolně populací o neurčité velikosti, není možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo potvrdit pro všechny účinky kauzální souvislost s podáním vakcíny.

Poruchy krve a lymfatického systému: lymfadenopatie

Poruchy imunitního systému: reakce přecitlivělosti včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

Poruchy nervového systému: syndrom Guillain-Barrého, závrať, bolest hlavy, synkopa někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby

Gastrointestinální poruchy: nauzea, zvracení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, myalgie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: tělesná slabost, třesavka, únava, malátnost

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy podání vyšších než doporučených dávek přípravku Silgard.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: virová vakcína, ATC kód: J07BM01

Mechanismus účinku

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

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

Odhaduje se, že HPV 16 a HPV 18 jsou odpovědné za přibližně 70 % cervikálních karcinomů; 80 % adenokarcinomů in situ (AIS); 45–70 % cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně

(CIN 2/3); 25 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1); přibližně 70 % vulvální (VIN 2/3) a vaginální (VaIN 2/3) intraepiteliální neoplazie vysokého stupně související s HPV. HPV 6 a 11 jsou odpovědné za přibližně 90 % genitálních bradavic a za 10 % cervikální intraepiteliální neoplazie nízkého stupně (CIN 1). CIN 3 a AIS jsou přijaty jako bezprostřední prekurzory invazivního cervikálního karcinomu.

Termín "premaligní genitální léze" v bodě 4.1 odpovídá termínům cervikální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (CIN 2/3), vulvální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VIN 2/3) a vaginální intraepiteliální neoplazie vysokého stupně (VaIN 2/3).

Klinické studie

Účinnost u žen ve věku 16 až 26 let

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

Primární kritéria hodnocení účinnosti zahrnovala vulvální a vaginální léze (genitální bradavice, VIN, VaIN) a CIN všech stupňů a cervikální karcinomy vyvolané HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 013, FUTURE I), CIN 2/3 a AIS a cervikální karcinomy vyvolané HPV typu 16 nebo 18 (protokol 015, FUTURE II), přetrvávající infekce a onemocnění vyvolané HPV typu 6, 11, 16 nebo 18 (protokol 007) a přetrvávající infekce vyvolané HPV typu 16 (protokol 005).

Jsou předloženy výsledky hodnocení účinnosti z kombinované analýzy protokolů studie. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria účinnosti související s HPV 16), 007, 013 a 015. Účinnost u všech ostatních kritérií účinnosti je založena na protokolech 007, 013 a 015. Medián trvání následného pozorování u těchto studií byl 4,0, 3,0, 3,0 a 3,0 roku pro protokol 005, protokol 007, protokol 013 a protokol 015, v uvedeném pořadí. Medián trvání následného pozorování u kombinovaných protokolů (005, 007, 013 a 015) byl 3,6 roku. Výsledky jednotlivých studií podporují výsledky z kombinované analýzy. Přípravek Silgard byl účinný proti onemocnění HPV způsobené každým ze čtyř vakcinačních typů HPV. Na konci studie byly jedinci zařazení do dvou studií fáze III (protokol-013 a protokol-015), následně pozorovány po dobu až 4 let (medián 3,7 roku).

Cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN) stupně 2/3 (střední až vysoký stupeň dysplazie) a adenokarcinom in situ (AIS) byly v klinických studiích použity jako zástupný klinický ukazatel pro cervikální karcinom.

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

Primární analýzy účinnosti, s ohledem na vakcíny typů HPV (HPV 6, 11, 16 a 18), byly provedeny u populace pacientů, kteří dodrželi protokol studie (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace během 1 roku od zařazení, bez závažnějšího odklonu od protokolu a před 1. dávkou a až po dobu 1 měsíce po 3. dávce (7. měsíc) bez kontaktu s příslušnými typy HPV). Účinnost se začala měřit po návštěvě v 7. měsíci. Celkově 73 % hodnocených žen nepřišlo v době zařazení do kontaktu (PCR negativní a séronegativní) ani s jedním ze 4 typů HPV.

Výsledky hodnocení účinnosti u relevantních kritérií účinnosti analyzovaných 2 roky po zařazení do studie a na konci studie (medián trvání následného pozorování = 3,6 roku) v populaci pacientů, kteří dodrželi protokol, jsou uvedeny v Tabulce 1.

V doplňkové analýze byla účinnost přípravku Silgard vyhodnocena proti CIN 3 a AIS souvisejícími s HPV 16/18.

Tabulka 1: Analýza účinnosti přípravku Silgard proti cervikálním lézím vysokého stupně v PPE populaci

	Silgard	Placebo	% účinnosti po 2 letech (95% CI)	Silgard	Placebo	% účinnosti na konci studie (95% CI)
	Počet případů	Počet případů		Počet případů	Počet případů	
	Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *		Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16/18	0 8 487	53 8 460	100,0 (92,9–100,0)	2** 8 493	112 8 464	98,2 (93,5–99,8)
CIN 3 související s HPV 16/18	0 8 487	29 8 460	100 (86,5–100,0)	2** 8 493	64 8 464	96,9 (88,4–99,6)
AIS související s HPV 16/18	0 8 487	6 8 460	100 (14,8–100,0)	0 8 493	7 8 464	100 (30,6–100,0)

*Počet jedinců hodnocení s alespoň jednou následnou návštěvou po 7. měsíci

**Na základě virologických důkazů je pravděpodobné, že první případ CIN 3 u pacientky chronicky infikované HPV 52 je v příčinné souvislosti s HPV 52. Pouze u 1 z 11 vzorků byl zjištěn HPV 16 (ve 32,5 měsíci), přičemž v tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou (LEEP – Loop Electro-Excision Procedure) nebyl detekován. Ve druhém případě CIN 3 pozorovaném u pacientky infikované HPV 51 1. den (ve 2 z 9 vzorků) byl v biotickém materiálu získaném v 51. měsíci detekován (v 1 z 9 vzorků) HPV 16 a ve 3 z 9 vzorků byl v 52. měsíci ve tkáni získané při konizaci elektrickou kličkou detekován HPV56.

***Pacientky byly sledovány po dobu až 4 let (medián 3,6 roku).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti (konfidenční intervaly) jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.

Na konci studie a v kombinovaných protokolech,

účinnost přípravku Silgard proti CIN 1 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 95,9 % (95% CI: 91,4–98,4),

účinnost přípravku Silgard proti CIN (1, 2, 3) nebo AIS související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 96,0 % (95% CI: 92,3–98,2),

účinnost přípravku Silgard proti VIN 2/3 a VaIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 100 % (95% CI: 67,2–100), respektive 100 % (95% CI: 55,4–100),

účinnost přípravku Silgard proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 99,0 % (95% CI: 96,42–99,9).

V protokolu 012 účinnost vakcíny Silgard proti infekci přetrvávající 6 měsíců dle definice [vzorky pozitivní při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách, mezi kterými je odstup 6 měsíců (± 1 měsíc) nebo delší] ve vztahu k HPV 16 byla 98,7 % (95% CI: 95,1–99,8), respektive 100,0 % (95% CI: 93,2–100,0) u HPV 18, po následném pozorování po dobu až 4 let (střední hodnota sledování 3,6 roku). V případě infekce přetrvávající 12 měsíců dle definice byla účinnost proti HPV 16 100,0 % (95% CI: 93,9–100,0), respektive 100,0 % (95% CI: 79,9–100,0) u HPV 18.

Účinnost u žen s prokázanou infekcí HPV typů 6, 11, 16 nebo 18 nebo onemocněním 1. den

Nejsou žádné důkazy o ochraně před onemocněním vyvolaným vakcinačními typy HPV, na které byly ženy první den PCR pozitivní. Ženy, které již byly před očkováním infikovány jedním nebo více HPV typy, na které je vakcína zaměřena, byly chráněny před klinickým onemocněním způsobeným zbývajícími HPV typy, na které je vakcína zaměřena.

Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo chorobou (intention to treat – ITT) nebo bez nich zapříčiněnou HPV typů 6, 11, 16 nebo 18

Modifikovaná populace podle původního léčebného záměru (ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí HPV stav 1. den, kterým byla podána alespoň jedna vakcinační dávka a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1 měsíc po 1. dávce, výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2. Tato populace se blíží celkové populaci žen s ohledem na výskyt infekce nebo onemocnění HPV při zařazení. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 2.

Tabulka 2: Účinnost přípravku Silgard při cervikálních lézích vysokého stupně v modifikované ITT populaci zahrnující ženy bez ohledu na výchozí HPV stav

	Silgard	Placebo	% účinnosti** po 2 letech (95% CI)	Silgard	Placebo	% účinnosti** na konci studie (95% CI)
	Počet případů	Počet případů		Počet případů	Počet případů	
	Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *		Počet jedinců hodnocení *	Počet jedinců hodnocení *	
CIN 2/3 nebo AIS související s HPV 16 nebo HPV 18	122 9 831	201 9 896	39,0 (23,3–51,7)	146 9 836	303 9 904	51,8 (41,1–60,7)
CIN 3 související s HPV 16/18	83 9 831	127 9 896	34,3 (12,7–50,8)	103 9 836	191 9 904	46,0 (31,0–57,9)
AIS související s HPV 16/18	5 9 831	11 9 896	54,3 (< 0–87,6)	6 9 836	15 9 904	60,0 (< 0–87,3)

*Počet jedinců hodnocení s alespoň jednou následnou návštěvou po 30 dnech po 1. dni

**Procento účinnosti je vypočítáno z kombinovaných protokolů. Účinnost u CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 16/18 je založena na údajích z protokolů 005 (pouze kritéria hodnocení související s 16), 007, 013 a 015. Pacientky byly sledovány po dobu až 4let (medián 3,6- roku).

Poznámka: bodové odhady a intervaly spolehlivosti (konfidenční intervaly) jsou upraveny na osobo-čas doby následného sledování.

V kombinovaných protokolech na konci studie byla účinnost proti VIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 73,3 % (95% CI: 40,3–89,4), proti VaIN 2/3 související s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 85,7 % (95% CI: 37,6–98,4) a proti genitálním bradavicím souvisejícím s HPV typů 6, 11, 16, 18 byla 80,3 % (95% CI: 73,9–85,3).

Celkem 12 % kombinované studované populace mělo abnormální Pap test ukazující na CIN 1. den. U žen s abnormálním Pap testem 1. den, které k 1. dni nepřišly do kontaktu s příslušnými typy HPV, na které je vakcína zaměřena, zůstala účinnost vakcíny vysoká. U žen s abnormálním Pap testem k 1. dni, které již 1. den byly infikovány příslušnými typy HPV, nebyla účinnost vakcíny zjištěna.

Ochrana proti celkové zátěži cervikálními chorobami zapříčiněnými HPV u žen ve věku 16 až 26 let

Bylo vyhodnoceno působení přípravku Silgard proti celkovému riziku cervikálního onemocnění způsobeného HPV (tj. onemocnění způsobené jakýmkoli typem HPV), přičemž se začalo 30 dní po první dávce u 17 599 subjektů hodnocení zařazených do dvou studií účinnosti fáze III (protokoly 013 a 015). Mezi ženami, které nebyly dosud 14 běžným typům HPV vystaveny a které měly 1. den negativní Pap test, snížilo podání přípravku Silgard na konci studie incidenci CIN 2/3 nebo AIS zapříčiněných vakcinačními nebo nevakcinačními typy HPV o 42,7 % (95% CI: 23,7–57,3) a genitálních bradavic o 82,8 % (95% CI: 74,3–88,8).

V modifikované ITT populaci byly přínosy vakcíny s ohledem na celkovou incidenci CIN 2/3 nebo AIS (zapříčiněných kterýmkoli typem HPV) a genitálních bradavic mnohem nižší, přičemž snížení představovalo 18,4 % (95% CI: 7,0–28,4), respektive 62,5 % (95% CI: 54,0–69,5), protože přípravek Silgard nemá vliv na průběh infekcí nebo onemocnění, které jsou při zahájení vakcinace již přítomny.

Vliv na postupy definitivní cervikální léčby

Na 18 150 jedincích hodnocení zařazených v protokolu 007, protokolech 013 a 015 bylo po 3 letech sledování vyhodnoceno působení přípravku Silgard na četnost postupů definitivní cervikální léčby bez ohledu na kauzální typy HPV. V populaci, která se dosud s HPV nesečkala (nesečkala se 14 běžnými typy HPV a měla negativní Pap test v 1. dnu), snižoval na konci studie přípravek Silgard podíl žen, které se podrobily postupu definitivní cervikální léčby (konizace elektrickou kličkou (Loop Electro-Excision Procedure) nebo konizace studeným nožem (Cold-Knife Conization)) o 41,9 % (95% CI: 27,7–53,5). V populaci podle původního léčebného záměru bylo odpovídající snížení 23,9 % (95% CI: 15,2–31,7).

Zkřížená ochrana

Účinnost přípravku Silgard proti CIN (jakéhokoli stupně) a CIN 2/3 nebo AIS způsobeným 10 typy HPV neobsaženými ve vakcíně (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), které jsou strukturně příbuzné, byla vyhodnocena v databázi kombinované účinnosti fáze III (N = 17 599) po následném pozorování s mediánem doby 3,7 roku (na konci studie). Byla měřena účinnost proti kritériím choroby zapříčiněné předem definovanými kombinacemi typů HPV neobsažených ve vakcíně. Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobám zapříčiněným jednotlivými typy HPV. Primární analýza byla provedena u typově specifických populací, které vyžadovaly, aby ženy byly negativní na analyzované typy, ale které mohly být pozitivní na jiné typy HPV (96 % celkové populace). Primární časová analýza po 3 letech neukázala statistickou významnost pro předem specifikovaná kritéria hodnocení. Výsledky konečné závěrečné studie pro kombinovanou incidenci CIN 2/3 nebo AIS v této populaci po následném pozorování po mediánu doby 3,7 let jsou uvedeny v Tabulce 3. Pro kombinovaná kritéria hodnocení byla statisticky významná účinnost proti onemocnění prokázána proti typům HPV fylogeneticky příbuzným s HPV 16 (zejména HPV 31), zatímco nebyla zjištěna statisticky významná účinnost pro typy HPV fylogeneticky příbuzné s HPV 18 (včetně HPV 45). Pro 10 jednotlivých typů HPV byla statisticky významná účinnost pozorována pouze pro HPV 31.

Tabulka 3: Výsledky CIN 2/3 nebo AIS u jedinců bez dosavadního výskytu typově specifikovaného HPV†

Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV				
Složené kritérium účinnosti	Případy užívající Silgard	Případy užívající placebo	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2 %	12,1–63,9
(HPV31/33/45/52/58) §	111	150	25,8 %	4,6–42,5
10 typů HPV proti kterým není vakcína zaměřena	162	211	23,0 %	5,1–37,7
Typy příbuzné HPV 16 (druhy A9)	111	157	29,1 %	9,1–44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2–74,1
HPV 33	29	36	19,1 %	<0–52,1
HPV 35	13	15	13,0 %	<0–61,9
HPV 52	44	52	14,7 %	<0–44,2
HPV 58	24	35	31,5 %	<0–61,0
Typy příbuzné HPV 18 (druhy A7)	34	46	25,9 %	<0–53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0–69,5
HPV 45	11	11	0,0 %	<0–60,7
HPV 59	9	15	39,9 %	<0–76,8

Bez dosavadního výskytu ≥ 1 typu HPV				
Složené kritérium účinnosti	Případy užívající Silgard	Případy užívající placebo	% účinnosti	95% interval spolehlivosti
Druhy A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0–48,5
Druhy A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0–32,5

† Studie nebyly navrženy k vyhodnocení účinnosti proti chorobě zapříčiněné jednotlivými typy HPV.

‡ Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31

§ Účinnost byla založena na snížení počtu CIN 2/3 nebo AIS souvisejících s HPV 31, 33, 52 a 58

|| Zahrnuje typy HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 a 59 ve vakcíně neobsažené, které byly identifikovány stanovením.

Účinnost u žen ve věku 24 až 45 let

Účinnost přípravku Silgard u žen ve věku 24 až 45 let byla hodnocena v jedné placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, randomizované studii fáze III (Protokol 019, FUTURE III) zahrnující celkem 3 817 žen, které byly zařazeny a vakcinovány bez předcházejícího screeningu na přítomnost infekce HPV.

Primární kritéria hodnocení zahrnovala kombinovanou incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18 a kombinovanou incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16 nebo HPV 18 (6měsíční definice), genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů. Medián trvání následného pozorování byl v této studii 2,2 roku.

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

Primární analýzy účinnosti byly provedeny na populaci, která studii dokončila dle protokolu (per-protocol efficacy – PPE) (tj. všechny 3 vakcinace do jednoho roku po zařazení, žádné velké odchylky od protokolu a žádný kontakt s relevantním(i) typem(typy) HPV před první dávkou a jeden měsíc po třetí dávce (7. měsíc)). Měření účinnosti bylo zahájeno po návštěvě v 7. měsíci. Celkově bylo při zařazení do studie 67 % jedinců bez kontaktu se všemi 4 typy HPV (PCR negativní a séronegativní).

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 90,5 % (95% konfidenční interval: 73,7, 97,5).

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 16 nebo 18 genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 83,1 % (95% konfidenční interval: 50,6, 95,8).

Účinnost u žen s předchozí infekcí nebo chorobou v důsledku HPV 6, 11, 16 nebo 18, nebo bez nich

Populace úplného analyzovaného souboru (Full Analysis Set population) (rovněž označovaná jako populace ITT) zahrnovala ženy bez ohledu na výchozí stav HPV k 1. dni, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny a u kterých bylo počítání případů zahájeno 1. den. Tato populace se při zařazení do studie blíží obecné populaci žen pokud jde o prevalenci infekce HPV nebo choroby.

Účinnost přípravku Silgard proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů byla 30,9 % (95% konfidenční interval: 11,1, 46,5).

Proti kombinované incidenci přetrvávající infekce související s HPV 6, 11, 16 nebo 18, genitálních bradavic, vulválních a vaginálních lézí, CIN jakéhokoli stupně, AIS a cervikálních karcinomů nebyla

u přípravku Silgard prokázána žádná statisticky významná účinnost (odhadovaná účinnost 22,6 % (95% konfidenční interval: -2,9, 41,9)).

Imunogenita

Vyšetření na měření imunitní odpovědi

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

Imunogenita přípravku Silgard byla hodnocena u 8 915 (Silgard n = 4 666; placebo n = 4 249) žen ve věku 18 až 26 let a u 3 400 dospívajících žen (Silgard n = 1 471; placebo n = 583) a mužů adolescentů (Silgard n = 1 071; placebo n = 275) ve věku od 9 do 17 let a 3 817 žen ve věku 24 až 45 let (Silgard n = 1 910, placebo n = 1 907).

Pro určení imunogenity každého typu, na který je vakcína zaměřena, byla použita typově specifická imunologická vyšetření, kompetitivní imunologická vyšetření na bázi Luminexu (cLIA), s typově specifickými standardy. Toto vyšetření měří protilátky proti jedinému neutralizujícímu epitopu pro každý jednotlivý typ HPV.

Imunitní odpovědi na přípravek Silgard 1 měsíc po třetí dávce

V klinických studiích byla u žen ve věku 16 až 26 let, 1 měsíc po 3. dávce ve všech vyšetřovaných věkových skupinách, zjištěna séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 zjištěna u 99,9 %, 99,8 %, 99,8 % a 99,6 % jedinců, kteří dostali přípravek Silgard, v uvedeném pořadí. V klinickém hodnocení na ženách ve věku 24 až 45 let se 1 měsíc po třetí dávce séropozitivita proti HPV 6, HPV 11, HPV 16 a HPV 18 objevila u 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % respektive u 97,4 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard. Přípravek Silgard zajistil 1 měsíc po 3. dávce vysoké geometrické průměrné hodnoty titru (Geometric Mean Titers, GMTs) protilátek proti HPV ve všech vyšetřovaných věkových skupinách.

Jak se u žen ve věku 24 až 45 let (Protokol 019) očekávalo, byly pozorované titry protilátek nižší než titry pozorované u žen ve věku 16 až 26 let.

Hladiny protilátek proti HPV u jedinců dostávajících placebo, které se zbavily HPV infekce (séropozitivní a PCR negativní), byly podstatně nižší než hladiny indukované vakcínou. Kromě toho zůstaly během dlouhodobého sledování ve studiích fáze III hladiny protilátek proti HPV (GMTs) u očkovaných jedinců stejné nebo vyšší než sérová hranice (viz dále v Perzistence *imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních*).

Interpolace účinku přípravku Silgard od mladých dospělých žen k mladým dospívajícím

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

Tabulka 4 srovnává GMTs protilátek proti HPV typů 6, 11, 16 a 18 u 9- až 15-letých chlapců a dívek s 16- až 26-letými mladými ženami 1 měsíc po 3. dávce.

Tabulka 4: Interpolace imunogenity mezi 9- až 15letými jedinci mužského a ženského pohlaví a 16- až 26letými dospělými ženami (per-protokolová populace) založené na titru měřeném cLIA

	Muži ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)
HPV 6	883	1 038 (975–1 106))	915	929 (874–987)	2 631	543 (526–560)

	Muži ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 9 až 15 let (protokoly 016 a 018)		Ženy ve věku 16 až 26 let (protokoly 013 a 015)	
	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)	n	GMT (95% interval spolehlivosti)
HPV 11	884	1 387 (1 299–1 481)	915	1 303 (1 223–1 388)	2 655	762 (735–789)
HPV 16	881	6 053 (5 599–6 543)	913	4 909 (4 548–5 300)	2 570	2 294 (2 185– 2 408)
HPV 18	886	1 356 (1 253–1 469)	920	1 040 (965–1 120)	2 796	462 (444–480)
GMT – geometrická střední hodnota titru (Geometric mean titre) v mMU/ml (mMU = milli-Merck units)						

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

Účinnost přípravku Silgard u 9- až 15-letých dívek je odvozena na základě interpolace imunogenity.

Imunogenita a bezpečnost přípravku Silgard byla prokázána u 9- až 15-letých chlapců. Ochranný účinek u mužů nebyl hodnocen.

Perzistence imunitní odpovědi na přípravek Silgard v klinických hodnoceních

V žen ve věku 16 až 26 let byla nejdelší doba následného pozorování imunogenity v protokolu 007, kde byly nejvyšší hodnoty GMT protilátek proti HPV typů 6, 11, 16, 18 byly pozorovány 7. měsíc. Hodnoty GMT poté klesaly až do 24. měsíce a následně se nejméně do 60. měsíce stabilizovaly. Přesná doba trvání imunity po 3dávkové sérii nebyla stanovena.

Ve studiích fáze III na ženách ve věku 16 až 26 let bylo na konci studie 90 %, 95 %, 98 % a 60 % jedinců z populace s imunogenitou dle protokolu, kteří dostali přípravek Silgard, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séropozitivní při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí. V dlouhodobějším následném pozorování mladých žen byli jedinci, kteří byli na konci studie anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séronegativní při stanovení metodou cLIA, stále chráněni proti klinické chorobě.

Ve studii fáze III na ženách ve věku 24 až 45 let bylo, po mediánu doby následného pozorování 2,2 roku, 89,2 %, 92,4 %, 96,5 % a 54,7 % jedinců, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci imunogenity podle protokolu séropozitivních anti-HPV 6, anti-HPV 11 anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Ve studiích fáze III na ženách ve věku 16 až 26 let bylo na konci studie 90 %, 95 %, 98 % a 60 % jedinců z populace imunogenity dle protokolu, kteří dostali přípravek Silgard, anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séropozitivní při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí. V dlouhodobějším následném pozorování mladých žen byly tyto ženy, které byly na konci studie anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 a anti-HPV 18 séronegativní při stanovení metodou cLIA, stále chráněny proti klinické onemocnění.

Ve studii fáze III na ženách ve věku 24 až 45 let bylo- po mediánu doby následného pozorování 2,2 roku - 89,2 %, 92,4 %, 96,5 % a 54,7 % žen, kterým byl podán přípravek Silgard v populaci imunogenity podle protokolu séropozitivních anti-HPV 6, anti-HPV 11 anti-HPV 16 a anti-HPV 18 při stanovení metodou cLIA, v uvedeném pořadí.

Důkaz anamnestické (imunitní paměť) odpovědi

Důkaz anamnestické odpovědi se objevil u vakcinovaných žen, kteří byli před očkováním séropozitivní na příslušný typ (příslušné typy) HPV, na který je vakcína zaměřena. Navíc se u podskupiny očkovanych žen, které dostaly provokační dávku přípravku Silgard 5 let po začátku vakcinace, projevila rychlá a silná anamnestická odpověď, která převyšovala hodnoty GMT protilátek proti HPV pozorované 1 měsíc po dávce 3.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických studií se u vakcín nepožaduje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

Adjuvans viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2° C–8 °C).

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou (silikonizovaný brombutylelastomer potažený přípravkem Fluroec nebo nepotažený chlorbutylelastomer) a na hrotu s víčkem (brombutyl) s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly, bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami – balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu 1) s pístovou zátkou (silikonizovaný brombutylelastomer potažený přípravkem Fluroec nebo nepotažený chlorbutylelastomer) a na hrotu s víčkem (brombutyl) bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly, bez jehly nebo s jednou nebo se dvěma jehlami – balení po 1, 10 nebo 20 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

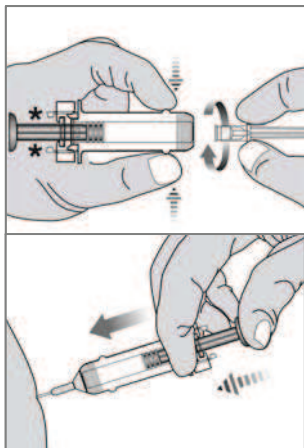
- Přípravek Silgard je k dispozici v předplněné injekční stříkačce připravené k použití jako intramuskulární injekce (i.m.), přednostně do deltového svalu horní paže.
- Jestliže jsou v balení k dispozici 2 injekční jehly rozdílné délky, vyberte injekční jehlu vhodnou k provedení i.m. aplikace v závislosti na výšce a hmotnosti pacienta.
- Parenterálně podávané léčivé přípravky je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat kvůli drobným částicím hmoty a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice nebo se objeví změna barvy, přípravek zlikvidujte. Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Použití předplněné injekční stříkačky s ochranným (bezpečnostním) zařízením jehly

Ochranné (bezpečnostní) zařízení jehly se skládá z plastového obalu (ochranné zařízení jehly), který před aplikací dávky kryje válec injekční stříkačky. Ochranné zařízení jehly kryje jehlu po aplikaci injekce, aby se zabránilo poranění píchnutím o jehlu. Po dokončení aplikace a úplném stlačení pístu, aktivuje píst spouštěcí páčky. Po uvolnění pístu překryje plastový obal rychlým pohybem jehlu. Jestliže v balení není k dispozici injekční jehla, použijte injekční jehlu nepřesahující délku 25 mm, aby ji ochranné zařízení jehly zcela překrylo.

Upozornění: Před dokončením aplikace injekce se vyvarujte kontaktu se spouštěcími páčkami na zařízení (jak je naznačeno hvězdičkami * na prvním obrázku), aby se zabránilo předčasnému překrytí injekční jehly bezpečnostním zařízením jehly.

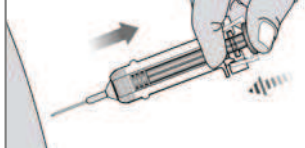
Poznámka: Zajistěte, aby byly před aplikací injekce ze stříkačky odstraněny vzduchové bubliny. Štítky lze sejmut až po aplikaci vakcíny a když ochranné zařízení jehly překryje jehlu.



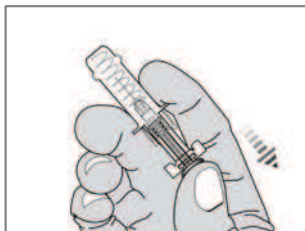
Před použitím dobře protřepejte. Sejměte víčko injekční stříkačky a víčko jehly. Našroubujte injekční jehlu na válec injekční stříkačky otáčením ve směru hodinových ručiček, zatímco tlačíte na 2 plastové kuličky, čímž jehlu na stříkačku pevně připevníte.

Sejměte kryt jehly. Aplikujte **celou dávku** pomalým stlačováním pístu, dokud jej nelze stlačit více.

Poznámka: Neuvolňujte tlak na píst.



Zatímco udržujete tlak na píst, vytáhněte injekční stříkačku z místa vpichu.



Uvolňujte pomalu píst. Ochranné zařízení jehly překryje rychlým pohybem injekční jehlu.



K sejmutí oddělitelných štítků otáčejte pístem, až bude vidět barevný štítek. Stáhněte barevný štítek za stálého otáčení pístem podle potřeby.

Použití předplněné injekční stříkačky bez ochranného (bezpečnostního) zařízení jehly

Před použitím dobře protřepejte. Nasad'te jehlu otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud jehla bezpečně nedrží na injekční stříkačce. Podejte celou dávku podle standardního postupu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/358/003
EU/1/06/358/004
EU/1/06/358/005
EU/1/06/358/006
EU/1/06/358/007
EU/1/06/358/008
EU/1/06/358/009
EU/1/06/358/010
EU/1/06/358/011
EU/1/06/358/012
EU/1/06/358/013
EU/1/06/358/014
EU/1/06/358/015
EU/1/06/358/016
EU/1/06/358/017
EU/1/06/358/019
EU/1/06/358/020
EU/1/06/358/021

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. září 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU: DD/MMM/YYYY