

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GARDASIL IM enjeksiyonluk süspansiyon

Human Papillomavirüs Aşısı [Tip 6, 11, 16, 18] (Rekombinant, adsorbe)

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 doz (0,5 mL)'sinde yaklaşık olarak;

HPV ¹ Tip 6 L1 Proteini ^{2,3}	20 mikrogram
HPV ¹ Tip 11 L1 Proteini ^{2,3}	40 mikrogram
HPV ¹ Tip 16 L1 Proteini ^{2,3}	40 mikrogram
HPV ¹ Tip 18 L1 Proteini ^{2,3}	20 mikrogram

¹ Human Papillomavirüs = HPV

² Virüs benzeri partikül formundaki L1 proteini rekombinant DNA teknolojisi ile *Saccharomyces cerevisiae* (CANADE 3C-5 (1895 suşu)) hücrelerinde üretilmiştir.

³ Amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvanına adsorbedir (0,225 miligram Al⁺³)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 9,56 miligram

Sodyum borat: 35 mikrogram

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyon için süspansiyon

GARDASIL çalkalanmadan önce beyaz partiküller içeren berrak bir sıvıdır. Sert bir çalkalamadan sonra beyaz, bulanık bir sıvı halini alır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GARDASIL 9 yaşından itibaren

- Belirli onkojenik Human Papillomavirus (HPV) tipleriyle ilişkili prekanseröz genital lezyonları (servikal, vulvar ve vajinal), prekanseröz anal lezyonlar, servikal kanserler ve anal kanserler
- Belirli HPV tiplerine bağlı oluşan genital siğillere (condyloma acuminata) karşı korunmada endikedir.

Bu endikasyonu destekleyen veri için bölüm 4.4. ve 5.1'e bakınız.

GARDASIL resmi kılavuzlara uygun olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

9-13 yaş arası bireyler

GARDASIL 2 doz aşılamaya şeması şeklinde uygulanabilir (0. ve 6. ayda 0,5 ml) (bkz. bölüm 5.1).

Eğer ikinci doz ilk dozdan sonra, 6. aydan daha erken uygulanırsa, 3. doz her zaman uygulanmalıdır.

Alternatif olarak, GARDASIL üç doz olarak uygulanabilir (0., 2., 6. ayda 0,5 ml). İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Tüm dozlar 1 yıl içinde uygulanmalıdır.

14 yaş ve üzeri bireyler

GARDASIL üç doz aşılama şeması şeklinde uygulanmalıdır (0., 2., 6. ayda 0,5 ml). İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Tüm dozlar 1 yıl içinde uygulanmalıdır.

GARDASIL resmi kılavuzlara uygun olacak şekilde kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

GARDASIL'in ilk dozunu alan bireylerin, aşılama takvimini GARDASIL ile tamamlamaları önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Rapel doza gerek olup olmadığı kanıtlanmamıştır.

Uygulama şekli:

GARDASIL üst kolun deltoid bölgesine veya uyluğun üst yan tarafına intramüsküler olarak uygulanmalıdır.

GARDASIL intravasküler yolla enjekte edilmemelidir. Subkutan ve intradermal uygulama yolları ile çalışma yapılmadığından önerilmemektedir (bkz. bölüm 6.6).

Kullanımdan önce iyice çalkalayınız. Uygulamadan hemen önce sertçe çalkalama aşısı süspansiyonunu korumak için gereklidir. İğneyi enjektörün üzerine tam yerleşinceye kadar saat yönünde çevirerek takınız. Dozun tamamı standart protokole göre uygulayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

GARDASIL'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

GARDASIL'in 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Mevcut bir veri bulunmamaktadır. (bölüm 5.1'e bakınız).

Geriatrik popülasyon:

GARDASIL'in 45 yaş ve üzeri erişkinlerdeki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşının etkin maddelerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

GARDASIL'in bir dozunu aldıktan sonra aşırı duyarlılık semptomları gösteren bireylere diğer GARDASIL dozları verilmemelidir.

Şiddetli bir akut yüksek ateşli hastalık geçiren kişilerde GARDASIL uygulaması ertelenmelidir. Ancak hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya düşük dereceli ateş gibi hafif bir enfeksiyon varlığı bağışıklama için kontrendikasyon oluşturmaz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Bireyin aşılmasına yönelik kararda bireyin daha önce HPV'ye maruz kalmış olma riski ve aşılama elde edeceği potansiyel yarar dikkate alınmalıdır.

Tüm enjektabl aşılar da olduğu gibi, aşının uygulanmasından sonra ortaya çıkabilen nadir anafilaksi reaksiyonları için uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Özellikle adölesanlar ve genç erişkinlerde herhangi bir aşılama veya aşılamadan önce iğne ile enjeksiyona psikolojik yanıt olarak senkop (bayılma) görülebilir. Buna geçici görme bozukluğu, parestezi ve tonik-klonik uzuv hareketleri gibi çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bu nedenle GARDASIL aşılama sonrasında yaklaşık 15 dk dikkatli bir gözlem yapılmalıdır. Aşılamaya bağlı bayılmadan korunmak için tüm prosedürlerin uygulanması önemlidir.

Tüm aşılar da olduğu gibi, GARDASIL ile aşılamadan önce; aşılanan kişilerin tümünde koruma sağlamayabilir.

Ayrıca, GARDASIL sadece HPV tip 6, 11, 16 ve 18'den kaynaklanan hastalıklara karşı ve sınırlı miktarda diğer HPV türleri ile ilişkili hastalıklara karşı (bkz. bölüm 5.1) koruma sağlar. Dolayısıyla, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir.

GARDASIL sadece profilaktik kullanıma yöneliktir ve aktif HPV enfeksiyonlarına veya kanıtlanmış klinik hastalığa karşı bir etkisi yoktur. GARDASIL'in terapötik etkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle aşı servikal kanser, anal, serviks, vulvar ve vajinadaki yüksek evreli displastik lezyonlar veya genital siğillerin tedavisi için endike değildir. Ayrıca HPV'ye bağlı diğer bilinen lezyonların ilerlemesini önleme etkisi yoktur.

Aşılanma esnasında HPV ile enfekte olan bireylerde, GARDASIL HPV aşısı yoluyla lezyonlardan koruma sağlamaz (bkz. bölüm 5.1).

Erişkin kadınlarda GARDASIL kullanılırken, farklı coğrafi bölgelerde HPV tipi prevalansındaki değişkenlik dikkate alınmalıdır.

Aşılamadan önce servikal taramanın yerini tutmaz. Hiçbir aşı %100 etkin olmadığından ve GARDASIL aşısı bulunmayan HPV tiplerine veya mevcut HPV enfeksiyonlarına karşı koruma sağlamayacağından, rutin servikal tarama kritik önem taşır ve yerel önerilere uyulmalıdır.

Aşının güvenlik ve immünojenitesi 7-12 yaş arası, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte bireylerde değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Güçlü bir immün supresif tedavi kullanımı, genetik bir defekt, HIV enfeksiyonu veya diğer nedenlerle immün yanıtı bozulmuş kişiler aşıya yanıt vermeyebilir.

Trombositopeni veya pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde intramüsküler uygulamadan sonra kanama olabileceğinden bu kişilere aşı dikkatle uygulanmalıdır.

Bu aşının koruma süresini belirlemek amacıyla uzun dönem takip çalışmaları gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

9-13 yaş arası bireylerde 2 dozluk GARDASIL takvimine immün yanıtlar için bkz. bölüm 5.1.

GARDASIL'in aynı HPV tiplerini kapsamayan diğer HPV aşılılarıyla karşılıklı olarak değiştirilebildiğini destekleyen güvenilirlik, etkililik ve immünojenite verisi bulunmamaktadır. Dolayısı ile, tüm doz rejimi süresince aynı aşının reçete edilmesi önemlidir

Yardımcı madde

GARDASIL 0,5 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum içerir; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm klinik çalışmalarda, ilk aşılamadan 6 ay öncesine kadar immüno globülin veya kan türevi ürünler kullanmış olan kişiler hariç tutulmuştur.

Diğer aşılar ile birlikte kullanım

GARDASIL'in hepatit B (rekombinant) aşısı ile eş zamanlı olarak (ayrı enjeksiyon bölgesinde) uygulanmasının HPV tiplerine karşı immün cevabı değiştirmediğini göstermiştir. Serolojik koruma oranı (anti-HB $\geq$ 10mIU/ml serolojik koruma seviyesine erişenlerin oranı) etkilenmemiştir (birlikte aşılamada %96,5, sadece Hepatit-B'de %97,5) Anti HB geometrik ortalama antijen titresi birlikte uygulamada daha düşüktür. Fakat bu gözlemin klinik olarak anlamlılığı bilinmemektedir.

GARDASIL difteri(d) ve tetanoz (T) ile birlikte boğmaca [aselüler bileşen] (ap) ve/veya polyomiyelit [inaktif] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV aşıları) içeren kombine bir rapel aşıyla eş zamanlı uygulanabilir ve bu aşılardan bileşenlerinden herhangi birine antikor yanıtıyla anlamlı etkileşim gözlenmez. Ancak, eş zamanlı uygulama grubunda daha düşük anti-HPV GMT'lerine yönelik bir eğilim gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir. Bu gözlem kombine bir dTap-IPV aşısının ilk GARDASIL dozuyla birlikte uygulandığı klinik bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.8).

GARDASIL'in yukarıda belirtilenlerin dışındaki diğer aşılarla beraber uygulanması incelenmemiştir.

Hormonal kontraseptifler ile birlikte kullanım

Klinik çalışmalarda GARDASIL uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların %57,5'i ve 24-45 yaş arası kadınların %31,2'si hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL'e karşı immün yanıtları etkilememiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

GARDASIL'in 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Etkileşim verisi mevcut değildir (bkz bölüm 5.1).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Klinik çalışmalarda GARDASIL uygulanan 16- 26 yaş arası kadınların %57,5'i ve 24-45 yaş arası kadınların %31,2'si hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL'e karşı immün yanıtları etkilememiştir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonel / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verirken tedbirli olunmalıdır. Aşılama gebelik sonrasına ertelenmelidir.

Gebe kadınlarda aşırıyı inceleyen spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Klinik gelişim programında 3.819 kadın (aşı= 1.894, plasebo= 1.925) en az 1 gebelik bildirmiştir. GARDASIL ve plasebo tedavisi alan kadınlar arasında anomali tipleri veya advers bir sonuçla ilişkili gebeliklerin oranı bakımından anlamlı farklar yoktur. Gebe kadınlardaki bu veriler (1000'den fazla elde edilen sonuç) malformativ ve feto/neonatal toksisitenin olmadığını göstermiştir.

Gebelik döneminde GARDASIL uygulanması ile ilgili veriler verileri güvenlilik ile ilgili herhangi bir işaret göstermemiştir. Ancak, bu veriler GARDASIL'in gebelik döneminde kullanımını tavsiye etmek için yeterli değildir. Aşılama gebeliğin bitimine dek ertelenmelidir.

Laktasyon dönemi

GARDASIL'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. GARDASIL'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da GARDASIL uygulanıp uygulanmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve GARDASIL ile aşılanan emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Klinik çalışmaların aşılama döneminde GARDASIL veya plasebo verilen emziren kadınlarda, annede ve emzirilen bebekte advers reaksiyonların oranı aşı ve plasebo gruplarında benzer bulunmuştur. Ayrıca, aşının immünojenitesi aşılama döneminde emziren kadınlarda ve emzirmeyen kadınlarda benzer olmuştur.

Dolayısıyla GARDASIL emziren kadınlara uygulanabilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan çalışmaları üreme toksistesinde direkt veya indirekt zararlı etkiler göstermemiştir. (bkz. bölüm 5.3) Sıçanlarda, erkek fertilitesi üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. (bkz. bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GARDASIL'in araç veya makine kullanma becerisini etkilediğini gösteren hiçbir veri yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

A. Güvenlilik profilinin özeti:

Yedi klinik çalışmada (6 plasebo-kontrollü) gönüllülere çalışmaya giriş gününde ve daha sonra yaklaşık 2. ve 6. aylarda GARDASIL veya plasebo uygulanmıştır. Birkaç gönüllü (%0,2) istenmeyen reaksiyonlar nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır. Güvenlilik tüm çalışma popülasyonunda (6 çalışma) veya çalışma popülasyonunun önceden tanımlanmış bir alt grubunda (1 çalışma) GARDASIL veya plasebonun her enjeksiyonundan sonraki 14 günde aşılama bildirim kartıyla (ABK) gerçekleştirilen takiple değerlendirilmiştir. ABK destekli takip ile izlenen gönüllüler GARDASIL alan 10.088 gönüllü (çalışmaya giriş sırasında 9-45 yaş arası 6.995 genç kız çocuklarda/kadın ve 9-26 yaş arası 3.093 erkek) ve plasebo alan 7.995 gönüllüyü (5.692 kız/kadın ve 2,303 erkek) içermektedir.

En fazla görülen istenmeyen reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde görülen istenmeyen reaksiyonlar (%77,1'i aşının yapılmasını takip eden 5 gün içerisinde görülmüştür) ve baş ağrısı (%16,6) olmuştur. Bu istenmeyen etkiler hafif-orta şiddette olmuştur.

B.İstenmeyen reaksiyonların tabloda özeti

Klinik çalışmalar

Tablo 1 GARDASIL alan kişilerde en az %1 sıklıkla ve plasebo alanlara göre daha yüksek sıklıkla gözlenen aşıya bağlı istenmeyen reaksiyonları göstermektedir. Bunlar aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

[Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Çok seyrek ($< 1/10,000$)

Pazarlama sonrası deneyim:

Tablo 1 ayrıca GARDASIL'in ruhsat onayı sonrası dünya çapında kullanımı sırasında spontan olarak rapor edilen advers olayları da içermektedir. Bu olaylar büyüklüğü tam olarak belli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek ya da aşı maruziyetiyle aralarında nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Dolayısıyla, bu istenmeyen etkilerin sıklığı "bilinmiyor" olarak nitelendirilmektedir.

Tablo 1: GARDASIL Uygulaması Sonrası, Klinik Çalışmalar ve Pazarlama Sonrası Deneyimlerden Çıkan İstenmeyen Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	İstenmeyen Reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Bilinmiyor	Enjeksiyon yerinde selülit*
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	İdiopatik trombositopenik purpura*, lenfadenopati*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Anafilaktik/anaflaktoid reaksiyonlar içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları*
Sinir sistemi hastalıkları	Çok Yaygın	Baş ağrısı
	Bilinmiyor	Akut dissemine ensefalomyelit*, baş dönmesi ¹ *, Guillain- Barré sendromu*, bazen tonik klonik hareketlerin eşliğinde senkop*
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın	Bulantı
	Bilinmiyor	Kusma*
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Ekstremitte ağrısı
	Bilinmiyor	Artralji*, miyalji*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Enjeksiyon bölgesinde eritem, ağrı, kaşıntı
	Yaygın	Pireksi, Enjeksiyon bölgesinde hematoma, kaşıntı
	Bilinmiyor	Asteni*, üşüme*, yorgunluk*, kırıklık*

* Pazarlama sonrası istenmeyen etkiler (mevcut verilerden sıklıkları tahmin edilemeyen)

¹ Klinik çalışmalar sırasında baş dönmesi kadınlarda yaygın istenmeyen reaksiyon olarak görülmüştür. Baş dönmesi, aşı kullanan erkeklerde plasebo alan erkeklere göre daha fazla sıklıkla görülmemiştir.

İlave olarak, çalışma araştırmacısı tarafından aşıya veya plaseboya bağlı olduğuna karar verilen istenmeyen reaksiyonlar klinik çalışmalarda %1'den daha az sıklıkla gözlenmiştir:

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Çok seyrek: Bronkospazm.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Ürtiker.

GARDASIL grubunda 9 ürtiker vakası (%0,06) ve adjuvan içeren plasebo grubunda 20 vaka (%0,15) gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda güvenlik popülasyonunda yer alan kişiler takip döneminde ortaya çıkan tüm yeni tıbbi durumları bildirmişlerdir. GARDASIL alan 15.706 kişide ve plasebo alan 13.617 kişide 39 non-spesifik artrit/artropati vakası bildirilmiştir; bunlardan 24'ü GARDASIL grubunda, 15'i ise plasebo grubunda yer almaktadır.

11-17 yaş arası sağlıklı adolesan 843 kız ve erkek çocukta yürütülen bir klinik çalışmada, GARDASIL'in ilk dozu ile kombine difteri, tetanoz, boğmaca [aselüler bileşen] ve polyomiyelit [inaktif] rapel aşısının birlikte uygulanması, eş zamanlı uygulamadan sonra enjeksiyon bölgesinde daha fazla şişlik ve baş ağrısı bildirildiğini göstermiştir. Gözlenen farklılıklar <%10 oranındadır ve gönüllülerin büyük kısmında, bildirilen istenmeyen olaylar hafif-orta şiddette olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilenden daha yüksek GARDASIL dozlarının uygulandığına ilişkin bildirimler vardır.

Genel olarak doz aşımıyla bildirilen istenmeyen olay profili, GARDASIL'in önerilen tekli dozlarıyla benzerdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Viral Aşı
ATC kodu: J07BM01

Etki mekanizması

GARDASIL HPV tip 6, 11, 16 ve 18'in majör kapsid L1 proteininin yüksek düzeyde saflaştırılmış virüs benzeri partiküllerinden (VBP'ler) hazırlanan enfeksiyöz olmayan, rekombinant kuadriyalan bir aşıdır. VBP'ler viral DNA içermediğinden, hücreleri enfekte

edemez, çoğalamaz veya hastalığa neden olamazlar. HPV yalnızca insanları enfekte eder ancak analog papillomavirüsler ile yapılan hayvan çalışmaları L1 VBP aşılarının etkililiğinin humoral immün yanıt aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

HPV 16 ve 18; servikal kanserlerin %70'i, anal kanserlerin %75-80'i; adenokarsinoma in-situ (AIS)'in %80'i, yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2/3)'ün %45-70'i, düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1)'in %25'i, HPV ile ilişkili yüksek dereceli vulvar (VIN2/3) ve vajinal (VaIN 2/3) intraepitelyal neoplazilerin yaklaşık %70'inden ve HPV ile ilişkili yüksek-dereceli anal (AIN 2/3) intraepitelyal neoplazilerin %80'inden sorumludur. HPV 6 ve 11 genital siğillerin yaklaşık %90'ı ve düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN1) 'in %10'undan sorumludur. CIN 3 ve AIS, invaziv servikal kanserin ilk verisi olarak kabul edilmektedir.

"Prekanseroz genital lezyon" terimi, bölüm 4.1'deki yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2/3), yüksek dereceli vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN2/3) ve yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN 2/3)'e karşılık gelir.

"Prekanseroz anal lezyonlar" terimi, bölüm 4.1'deki yüksek dereceli anal intraepitelyal neoplazi (AIN 2/3)'ye karşılık gelir.

Endikasyon, 16-45 yaş arası kadınlarda ve 16-26 yaş arası genç erkeklerde GARDASIL'in etkililiğinin ve 9-15 yaş arası çocuk ve adolesanlarda GARDASIL'in immünojenisitenin kanıtlanmasına dayanmaktadır.

Klinik çalışmalar:

16-26 yaş arası genç kadınlarda etkililik:

GARDASIL'in klinik etkililiği 16-26 yaş arası toplam 20.541 genç kadının HPV enfeksiyonu varlığı için ön tarama yapılmadan dahil edilip aşılandığı 4 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz II ve III klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktaları HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı vulvar ve vajinal lezyonları (genital siğiller, VIN, VaIN) ve herhangi bir evredeki CIN ve servikal kanserler (Protokol 013, FUTURE I), HPV 16 veya 18'e bağlı CIN 2/3 ve AIS ve servikal kanserler (Protokol 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı kronik enfeksiyon ve hastalığı (Protokol 007) ve HPV 16'ya bağlı kronik enfeksiyonu (Protokol 005) içermiştir. Protokol uyarınca etkililik (PPE) popülasyonunda aşının içerdiği HPV tipleri (HPV 6, 11, 16, 18) ile ilgili etkililik primer analizleri (Majör protokol sapmaları olmayan ve 1. doz öncesinde ve 3. dozdan sonraki 1 ay içerisinde (7. Ay) ilgili HPV tiplerini bulundurmayan bireylerde, 3 dozun tamamının hastaların çalışmaya dahil edildiği 1 yıl içerisinde gerçekleştirildiği) yürütülmüştür.

Etkililik sonuçları çalışma protokolünün kombine analizi için sunulmuştur. HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS etkililiği, protokol 005 (yalnızca 16-ilişkili sonlanım noktaları), 007, 013 ve 015 protokollerindeki verilere dayanmaktadır. Diğer bütün sonlanım noktalarının etkililiği protokol 007, 013 ve 015'e dayanmaktadır. Bu çalışmalar için medyan takip süreleri protokol 005, protokol 007, protokol 013 ve protokol 015 için ardışık olarak 4,0; 3,0; 3,0 ve 3,0 yıl olmuştur. Kombine protokoller (005, 007, 013 ve 015) için medyan takip süresi 3,6 yıl olmuştur. Her bir çalışmanın sonucu kombine analiz sonuçlarını desteklemektedir. GARDASIL her 4 HPV tipinin neden olduğu HPV hastalıklarına karşı etkindir. Çalışmanın sonunda bireyler iki Faz III çalışmasına dahil olmuştur (protokol 13 ve protokol 15) ve takip süresi 4 yıla kadardır (medyan 3,7 yıl).

Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Evre 2/3 (orta-yüksek evreli displazi) ve *in situ* adenokarsinom (AIS) klinik çalışmalarda servikal kanser için dolaylı marker olarak kullanılmıştır.

Protokol 015'in uzun dönem kapsam çalışmasında, temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılardan 16-23 yaş arası 2536 kadın izlendi. PPE popülasyonunda yaklaşık 14 yıl boyunca (medyan takip süresi 11.9 yıl) HPV ilişkili hastalık vakası (HPV tip 6/11/16/18 ilişkili yüksek derecedeki CIN) gözlenmemiştir. Bu çalışmada, yaklaşık 12 yıllık kalıcı koruma istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkililik:

Etkililik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %73'ü çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbirisiyle daha önce karşılaşmamıştır (PCR negatif ve seronegatif).

Her protokol popülasyonu için, 2 yıllık kayıt ve çalışma sonrasında (medyan takip süresi 3.6 yıl), sonlanım noktalarının analizi ile elde edilen etkililik sonuçları Tablo 2'de sunulmaktadır.

Destekleyici analizlerde GARDASIL'in etkililiği HPV 16/18 ile ilişkili CIN3 ve AIS'e karşı değerlendirilmiştir.

Tablo 2: PPE popülasyonunda GARDASIL'in yüksek dereceli servikal lezyonlara karşı etkililiğinin analizi

	GARDASIL	Plasebo	2. yılda etkililik %'si (%95 GA)	GARDASIL	Plasebo	Çalışma sonunda etkililik %'si*** (%95 GA)
	Vaka sayısı	Vaka sayısı		Vaka sayısı	Vaka sayısı	
	Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*		Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*	
HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS	0	53	100,0 (92,9; 100,0)	2**	112	98,2 (93,5; 99,8)
	8487	8460		8493	8464	
HPV 16/18 ile ilişkili CIN 3	0	29	100,0 (86,5; 100,0)	2**	64	96,9 (88,4; 99,6)
	8487	8460		8493	8464	
HPV 16/18 ile ilişkili AIS	0	6	100,0 (14,8; 100,0)	0	7	100 (30,6; 100,0)
	8487	8460		8493	8464	

*7. aydan sonra en az bir takip viziti yapılan gönüllülerin sayısı

** Kronik olarak HPV 52 ile enfekte hastadaki bu CIN 3 vakası virolojik kanıtlara dayalı olarak, HPV 52 ile nedensel olarak ilişkili olabilir. 11 HPV tipinden yalnızca 1'inde HPV 16 bulunmuştur (32,5'inci ayda) ve LEEP (Loop elektro-eksizyon prosedürü) sırasında eksize edilen dokuda belirlenmemiştir. İkinci CIN 3 vakasında, bir hastada 1. günde (9 türden 2'sinde) HPV 51 enfekte olduğu, 51. aydaki biyopside (9 türden 1'inde) HPV 16 bulgusu ve 52. ayda LEEP sırasında alınan dokuda (9 türden 3'ünde) HPV 56 gözlemlenmiştir.

***4 yıla kadar takip edilen hastalar (medyan 3,6 yıl)

Not: Tahmini noktalar ve güvenlik aralıkları kişi zamanı ve takibe göre ayarlanmıştır.

Çalışmanın sonunda ve kombine protokollerde,

HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili CIN 1'e karşı GARDASIL'in etkililiği %95,9 (%95 GA: 91,4, 98,4) olmuştur.

HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili CIN (1,2,3)'e veya AIS'e karşı GARDASIL'in etkililiği %96 (%95 GA: 92,3; 98,2) olmuştur.

HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili VIN 2/3'e ve VaIN 2/3'e karşı GARDASIL'in etkililiği ardışık olarak %100 (%95 GA: 67,2; 100) ve %100 (%95 GA: 55,4; 100) olmuştur.

HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili genital siğillere karşı GARDASIL'in etkililiği %99,0 (%95 GA: 96,2; 99,9) olmuştur.

4 yıllık (ortalama 3,6 yıl) takip süresinden sonra, protokol 012'de GARDASIL'in 6 aylık tanımlamada inatçı enfeksiyonlara karşı etkililiği (örnekler 6 ay (± 1 ay) veya daha uzun süre arayla ardışık yapılan bir veya 2 vizitte pozitif) HPV 16 ile ilişkili %98,7 (%95 GA: 95,1; 99,8) ve HPV 18 ile ilişkili %100,0 (%95 GA: 93,2; 100,0) olmuştur. 12 aylık tanımlamada ardışık olarak HPV 16 inatçı enfeksiyonuna karşı etkililiği %100,0 (%95 GA: 93,9; 100,0) ve HPV 18 için %100,0 (%95 GA: 79,9; 100,0) olmuştur.

1. günde HPV 6, 11, 16 ve 18 enfeksiyon veya hastalık kanıtı olan kadınlarda etkililik:

1.günde PCR pozitif olan kadınlarda, aşının HPV tiplerinin neden olduğu hastalıktan korunma ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Aşılamaya öncesinde aşıyla ilişkili HPV tiplerinden biri veya birkaçı ile enfekte olan kadınlar, aşıdaki geri kalan HPV tiplerine bağlı diğer klinik hastalıklardan korunurlar.

Önceden HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili enfeksiyon veya hastalığı olan veya olmayan kadınlarda etkililik:

Modifiye edilmiş tedavi amaçlı (ITT) popülasyon, 1. gün başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen, en az bir aşılanan ve vaka sayımına 1. dozdan sonraki 1 aydan itibaren başlanan kadınları içermektedir. Bu popülasyon, çalışmaya girişteki HPV enfeksiyonu ve hastalık prevalansı bakımından genel kadın popülasyonuna yaklaşıktır. Sonuçlar Tablo 3'de özetlenmektedir.

Tablo 3: Başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak kadınları içeren modifiye edilmiş ITT popülasyonunda yüksek dereceli servikal lezyonlarda GARDASIL'in etkililiği

	GARDASIL	Plasebo	2. yılda etkililik %'si (%95 GA)	GARDASIL	Plasebo	Çalışma sonunda etkililik %'si** (%95 GA)
	Vaka sayısı	Vaka sayısı		Vaka sayısı	Vaka sayısı	
	Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*		Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*	
HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS	122	201	39,0 (23,3; 51,7)	146	303	51,8 (41,1;60,7)
	9831	9896		9836	9904	
HPV 16/18 ile ilişkili CIN 3	83	127	34,3 (12,7; 50,8)	103	191	46,0 (31,0;57,9)
	9831	9896		9836	9904	
HPV 16/18 ile ilişkili AIS	5	11	54,3 (<0; 87,6)	6	15	60,0 (<0; 87,3)
	9831	9896		9836	9904	

* Birinci günden 30 gün sonra en az 1 takip viziti bulunan hasta sayısı

** Yüzde etkililik kombine protokollerden hesaplanmaktadır. HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS etkililiği protokol 005'e (yalnızca 16 ilişkili sonlanım noktası), 007, 013 ve 015'e dayanmaktadır. Hastalar 4 yıla kadar takip edilmiştir (medyan 3,6 yıl).

Not: Tahmini noktalar ve güven aralıkları kişi zamanı ve takibe göre ayarlanmıştır.

Çalışmanın sonundaki kombine protokollerde; HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili VIN 2/3'e karşı etkililik %73,3 (GA: 40,3; 89,4), HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili VaIN 2/3'e karşı etkililik % 85,7 (%95 GA: 37,6; 98,4) ve HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili genital siğillere karşı etkililik %80,3 (%95 GA: 73,9; 85,3) olmuştur.

Birinci günde kombine çalışma popülasyonunun %12'sinde CIN'e işaret eden anormal Pap testi sonucu mevcuttur. 1. günde anormal Pap testi olan kadınlar arasında, 1. günde ilişkili aşı HPV tiplerine yabancı olan kişilerde aşının etkililiği yüksek olmaya devam etmiştir. 1. günde Pap testi anormal olan kadınlar arasında halihazırda aşısındaki HPV tipleriyle enfekte olan hastalarda aşı etkililiği gözlemlenmemiştir.

16-26 yaş arasındaki genç kadınlarda tüm servikal HPV hastalıklarına karşı koruma

Tüm servikal HPV hastalığı (örn. herhangi bir HPV tipinin neden olduğu bir hastalık) risklerine karşı GARDASIL'in etkililiği birinci dozdan 30 gün sonra 17.599 hastanın dahil olduğu iki faz III etkililik çalışmasında (protokol 013 ve 015) değerlendirilmiştir. Birinci günde Pap testi negatif olan ve 14 yaygın HPV tipine yabancı olan kadınlarda GARDASIL uygulaması, aşıda bulunan veya bulunmayan HPV tiplerinin neden olduğu CIN 2/3 veya AIS %42,7 (%95 GA: 23,7; 57,3) ve genital siğil %82,8 (%95 GA: 74,3; 88,8) insidansını çalışmanın sonunda azaltmıştır.

Modifiye ITT popülasyonunda CIN 2/3 veya AIS tamamına (herhangi bir HPV tipinin neden olduğu) aşının faydası insidansı çok daha az olup %18,4'lük bir azalmayla (%95 GA: 7,0; 28,4) ve aynı şekilde genital siğiller için %62,5 (GA: 54,0; 69,5)'dir. GARDASIL, aşılanmanın başlangıcında var olan enfeksiyon veya hastalık gidişatına etki etmez.

Tanımlayıcı servikal tedavi prosedürlerine olan etkisi:

GARDASIL'in HPV tipinden bağımsız olarak tanımlayıcı servikal tedavi prosedürlerine etki oranı 18.150 hastanın dahil olduğu protokol 007, protokol 013 ve 015 çalışmalarında değerlendirilmiştir. HPV ile karşılaşmamış popülasyonda (yaygın 14 HPV tipi ile karşılaşmamış ve 1. günde Pap testi negatif olan) GARDASIL, tanımlayıcı servikal tedavi prosedürü deneyimlemiş kadınların oranını çalışmanın sonunda azaltmıştır (Loop elektro eksizyon prosedürü veya soğuk bıçak konizasyon %41,9 (%95 GA: 27,7; 53,5)). ITT popülasyonundaki karşılık gelen azalma %23,9 (%95 GA: 15,2; 31,7) olmuştur.

Çapraz koruma etkililiği:

HPV 16 veya 18 ile yapısal olarak ilişkili ve aşıda mevcut olmayan 10 HPV tipinin (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) neden olduğu CIN (herhangi bir derecede) veya CIN 2/3 veya AIS'e karşı GARDASIL'in etkililiği kombine faz III etkililik veri tabanında (n=17.599) medyan 3,7 yıl takip sonrasında değerlendirilmiştir. Önceden tanımlanmış aşıyla ilişkili olmayan HPV tiplerinin neden olduğu hastalık sonlanım noktalarına karşı etkililik ölçülmüştür. Çalışmalar bireysel HPV tiplerinin neden olduğu hastalıklara karşı etkililiği tayin etme gücüne sahip değildir.

Primer analizler, tip spesifik popülasyonlarda kadınların analiz edilen tip için negatif olması, fakat diğer HPV tipleri (tüm popülasyonun %96'sı) için pozitif olabileceği gerekliliğine göre yapılmıştır. Önceden belirlenen tüm sonlanım noktaları için 3 yıl sonraki primer zaman noktası analizleri istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşmamıştır. Bu popülasyondaki CIN 2/3 ve AIS'in kombine insidansının medyan 3,7 yıl takip sonrasındaki final çalışma bitimi sonuçları Tablo 4'te gösterilmektedir. Kompozit sonlanım noktaları için HPV 16 ile filogenetik olarak ilişkili HPV tiplerinin (primer olarak HPV 31) oluşturduğu hastalıklara karşı istatistiksel olarak anlamlı etkililik kanıtlanırken HPV 18 ile filogenetik olarak ilişkili HPV tiplerinin (primer olarak HPV 45) istatistiksel olarak anlamlı etkililiği gözlemlenmemiştir. 10 farklı HPV tipinden yalnızca HPV 31 istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca erişmiştir.

Tablo 4: Tip spesifik HPV ile daha önce karşılaşmamış hastalarda CIN 2/3, AIS sonuçları (çalışma sonundaki sonuçlar)

≥ 1 HPV Tipi ile hiç karşılaşmamış olanlar				
Kompozit Sonlanım Noktası	GARDASIL	Plasebo	% Etkililik	%95 GA
	Vakalar	Vakalar		
(HPV 31/45) ‡	34	60	% 43,2	12,1; 63,9
(HPV31/33/45/52/58) §	111	150	% 25,8	4,6; 42,5
Aşıda olmayan 10 HPV Tipi	162	211	% 23,0	5,1; 37,7
HPV 16 ile ilişkili tip (A9 türleri)	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†
HPV 18 ile ilişkili tip (A7 türleri)	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†
A 5 türleri (HPV 51)	34	41	% 16,3	< 0; 48,5†
A 6 türleri (HPV 56)	34	30	% -13,7	< 0; 32,5 †

† Bu çalışma bireysel HPV tiplerinin neden olduğu hastalıklara karşı etkililiği belirlemek için donatılmamıştır.

‡ Etkililik HPV 31 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS'teki azalmaya dayanmaktadır.

§ Etkililik HPV 31, 33, 52 ve 58 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS'teki azalmaya dayanmaktadır

|| Tanımlanmış aşıyla ilişkili olmyana HPV türlerinin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) analizlerini içerir.

24-45 yaş arası kadınlarda etkililik:

GARDASIL'in 24-45 yaş arası kadınlarda etkililiği, çalışmaya dahil edilip HPV enfeksiyonunun varlığı yönünden ön taramadan geçirilmeden aşılanan toplam 3817 kadını içeren 1 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz III klinik çalışmada (Protokol 019, FUTURE III) değerlendirilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktaları HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili ve HPV 16 veya HPV 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon (6 ay tanımlanan), genital siğiller, vulvar ve vajinal lezyonları, herhangi evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansını içermiştir. Bu çalışmada medyan takip süresi 4 yıl olmuştur.

Protokol 019'in uzun dönem kapsam çalışmasında, temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 24-45 yaş arası 685 kadın izlendi. PPE popülasyonunda yaklaşık 10.1 yıl boyunca (medyan takip süresi 8.7 yıl) HPV ilişkili hastalık vakası (HPV tip 6/11/16/18 ilişkili herhangi bir derecede CIN ve genital siğil) gözlenmemiştir.

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkililik:

Primer etkililik analizleri protokole göre etkililik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılanmanın tümünü alan, 1. dozun öncesinde ve 3. dozdan sonraki 1 ay süresince (7. ay) önemli protokol sapmaları olmayan ve aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkililik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %67'si çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbirisiyle daha önce karşılaşmamıştır (PCR negatif ve seronegatif).

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulvar ve vajinal lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkililiği %88,7 olmuştur (%95 GA: 78,1; 94,8).

GARDASIL'in HPV 16 veya 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulvar ve vajinal lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkililiği %84,7 olmuştur (%95 GA: 67,5; 93,7).

Daha önce HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili enfeksiyon veya hastalık geçirmiş veya geçirmemiş kadınlarda etkililik

Tam Analiz Seti popülasyonu (ITT popülasyonu olarak da bilinir) 1. gün başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen, en az bir aşılama yapılan ve vaka sayımına 1. gün başlanan kadınları içermiştir. Bu popülasyon çalışmaya girişte HPV enfeksiyonu veya hastalık prevalansı bakımından genel popülasyona yaklaşılmaktadır.

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulvar ve vajinal lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkililiği %47,2 olmuştur (%95 GA: 33,5; 58,2).

GARDASIL'in HPV 16 veya 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulvar ve vajinal lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansına karşı etkililiği istatistiksel olarak anlamlı değildir (hesaplanan etkililik %41,6 (%95 GA: 24,3; 55,2)).

Aşılamaya başlanmasıyla beraber artık farkedilemeyen (PCR negatif), aşısındaki HPV tipiyle ilişkili önceki bir enfeksiyona ait kanıtların mevcut olduğu (seropozitif) 16-45 yaş arası kadınlarda etkililik :

Aşılamaya başlanmasıyla beraber artık farkedilemeyen (PCR negatif), aşısındaki HPV tipiyle ilişkili önceki bir enfeksiyona ait kanıtların mevcut olduğu (seropozitif) bireylerin post hoc analizlerinde, GARDASIL'in, aynı tip HPV enfeksiyonunun nüksetmesine bağlı durumları önlemedeki etkililiği, 16-26 yaş arası genç kadınlardaki HPV 6, 11, 16, ve 18 ile ilişkili CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 ve genital siğillere karşı %100 olmuştur (%95 güven aralığı 62,8 – 100; 0 vakaya kıyasla 12 vaka [n = 2572 genç kadınlardaki çalışmanın veri havuzundan alınmış veriler]). Etkililiği, 16-45 yaş arasındaki kadınlardaki HPV 16- ve 18 ile ilişkili inatçı enfeksiyonlara karşı % 68,2 olmuştur (%95 güven aralığı 17,9 – 89,5; 6 vakaya kıyasla 20 vaka [n = 832 genç ve erişkin kadınlar kombine edildiğinde çalışmalardan alınmış veriler]).

16-26 yaş arası genç erkeklerde etkililik:

Etkililiği HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili dış genital siğiller, penisin intrapitelyal neoplazisi (PIN) grade 1/2/3 ve inatçı enfeksiyona karşı değerlendirilmiştir.

GARDASIL'in 16-26 yaş arası genç erkeklerde etkililiği, çalışmaya dahil edilip HPV enfeksiyonunun varlığı yönünden ön taramadan geçirilmeden aşılama toplam 4.055 erkeği içeren 1 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz III klinik çalışmada (Protokol 020) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada medyan takip süresi 2,9 yıl olmuştur.

Protokol 020'ye göre, 598 erkek kümesinde (GARDASIL = 299, placebo = 299), homoseksüel erkeklerde anal intraepitelyal neoplaziye (AIN grade 1,2 ve 3), anal kanser ve intra-anal inatçı enfeksiyona karşı etkililiği değerlendirilmiştir.

Genel popülasyona göre homoseksüellerin anal HPV enfeksiyona yakalanma riski daha yüksektir; genel popülasyonda anal kanserin önlenmesi yönünden aşılamanın mutlak yararının düşük olması beklenmektedir.

İnsan İmmün Yetmezlik Virüs (HIV) enfeksiyonu bu kriterin dışındadır. (bkz. bölüm 4.4)

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış erkeklerdeki etkililik:

Primer etkililik analizleri protokole göre etkililik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü alan, 1. dozun öncesinde ve 3. dozdan sonraki 1 ay süresince (7. ay) önemli protokol sapmaları olmayan ve aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkililik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, erkek katılımcıların %83'ü (heteroseksüel deneklerin % 87'si ve homoseksüel deneklerin %61'i) çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbirisiyle daha önce karşılaşmamıştır (PCR negatif ve seronegatif).

Anal intraepitelyal neoplazi (AIN) grade 2/3 (orta/orta-şiddetli derecede displazi), anal kanser için yapılan klinik çalışmalarda vekil marker olarak kullanılmıştır.

Tablo 5 Çalışma sonunda (medyan çalışma süresi 2,4 yıl) protokol popülasyon başına ilgili sonlanım noktalarının etkililik sonuçlarını göstermektedir. PIN grade 1/2/3'e karşı etkililik gösterilmemiştir.

Tablo 5: PPE* popülasyonunda 16-26 yaş arasındaki genç erkeklerdeki genital lezyonlara karşı GARDASIL'in etkililiği

Sonlanım noktası	GARDASIL		Plasebo		% Etkililik (%95 GA)
	N	Vakalar	N	Vakalar	
HPV 6/11/16/18 ile ilişkili genital lezyonlar					
Genital lezyonlar	1394	3	1404	32	90,6 (70,1; 98,2
Genital siğiller	1394	3	1404	28	89,3 (65,3; 67,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* PPE popülasyonundaki bireyler çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü almıştır, önemli protokol ihlalleri olmamıştır ve 1. dozun öncesinden 3. dozdan sonraki 1 aya (7. ay) kadar aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamıştır.

Homoseksüel popülasyonunda anal lezyonlar için yapılan analiz çalışmaları sonucunda (medyan çalışma takip süresi 2.15 yıl) HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3'e karşı koruyucu etkililiği %74,9 (%95 GA: 8,8; 95,4; 3/194'e kıyasla 13/208) ve HPV 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3'e karşı koruyucu etkililiği %86,6 (%95 GA: 0,0; 99,7; 1/194'e kıyasla 8/208) olmuştur.

Anal kanser için koruma süresi bilinmemektedir. Protokol 020'nin uzun dönem kapsam çalışmasında, temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 16-26 yaş arası 917 erkek izlendi. PPE popülasyonunda yaklaşık 11.5 yıl boyunca (medyan takip süresi 9.5 yıl) HPV tip 6/11 ilişkili genital sigil vakası, HPV 6/11/16/18 ilişkili dış genital lezyonlar veya homoseksüel popülasyonda HPV 6/11/16/18 ilişkili yüksek dereceli AIN gözlenmemiştir.

Daha önce HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu enfeksiyon veya hastalık geçirmiş veya geçirmemiş erkeklerde etkililik:

Tam Analiz Seti popülasyonu (ITT popülasyonu olarak da bilinir) 1. gün başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak çalışmaya dahil edilen, en az bir aşılama yapılan ve vaka sayımına 1. gün başlanan erkekleri içermiştir. Bu popülasyon çalışmaya girişte HPV enfeksiyonu veya hastalık prevalansı bakımından genel popülasyona yaklaşımdadır.

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili genital siğillere karşı etkililiği %68,1 olmuştur (%95 GA: 48,8; 79,3).

Homoseksüellerde yapılan çalışmada, GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3 ve HPV 16 veya 18 ile ilişkili AIN 2/3' karşı etkililiği sırasıyla %54,2 (%95 GA: 18,0; 75,3) ve %57,5 ((%95 GA: 1,8; 83,9) olmuştur.

16 ile 26 yaş arasındaki erkeklerde HPV hastalıklarına karşı koruma:

Genel genital lezyon riskine karşı GARDASIL etkisi, Faz III etkililik çalışmasına (Protokol 020) dahil edilen 2.545 kişide ilk dozdan sonra değerlendirilmiştir. 14 yaygın HPV tipi görülmeyen erkeklerde GARDASIL uygulaması, aşıda bulunan veya bulunmayan HPV tiplerinden kaynaklanan genital lezyon insidansını %81,5 oranında azaltmıştır (%95 GA: 58;0; 93;0) GARDASIL aşılamanın başlangıcında var olan enfeksiyon veya hastalık seyrini etkilemediğinden, modifiye edilmiş tedavi amaçlı (ITT) popülasyonunda, genel HGL insidansı açısından aşı faydası, % 59,3 oranında azalma (%95 GA: 40,0; 72,9) ile birlikte daha düşüktür.

Biyopsi ve Tanımlayıcı Tedavi Prosedürlerine Etkisi:

GARDASIL'in HGL biyopsi ve tedavi oranları üzerindeki etkisi, Protokol 020'ye dahil edilen 2.545 kişide nedensel HPV tiplerinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda GARDASIL, HPV görülmeyen (14 yaygın HPV tipi görülmeyen) popülasyonda, biyopsi yapılan erkeklerin oranını %54,2 (%95 GA: 28,3; 71,4), tedavi edilenlerin oranını ise %47,7 (%95 GA: 18,4; 67,1) azaltmıştır. ITT popülasyonundaki karşılık gelen azalma %45,7 (%95 GA: 29,0; 58,7) ve %38,1 (%95 GA: 19,4; 52,6) olmuştur.

İmmünojenisite:

İmmün yanıtı ölçen testler:

HPV aşılarında koruma ile ilişkili minimum antikor düzeyi belirlenmemiştir.

GARDASIL'in immünojenisitesi 9-26 yaş arası 20.132 kız çocuk ve kadında (GARDASIL n = 10.723; plasebo n = 9.409), 9-26yaş arası 5.417 erkekte (GARDASIL n = 3.109; plasebo n = 2.308) ve 24-45 yaş arası 3.819 kadında (GARDASIL n= 1.911; plasebo n= 1.908) değerlendirilmiştir.

Her aşı tipine karşı immünojenisiteyi değerlendirmek için tipe spesifik immünoanalizler, yarışmalı Lumineks esaslı immünoanaliz (cLIA) ve tipe spesifik standartlar kullanılmıştır. Bu testler her HPV tipine ait nötrleştirici epitoplara karşı antikorları ölçmektedir.

3. dozdan sonraki 1 ayda GARDASIL'e verilen immün yanıtlar:

16-26 yaş arası genç kadınlarda yürütülen klinik çalışmalarda GARDASIL alan kişilerin sırasıyla %99,8; %99,8; %99,8 ve %99,5'i 3. dozdan sonraki 1. ayda anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV-18 seropozitif hale gelmiştir. 24-45 yaş arası kadınlarda yürütülen klinik çalışmada GARDASIL alan kişilerin sırasıyla %98,4; %98,1; %98,8 ve %97,4'ü 3. dozdan sonraki 1. ayda anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV-18 seropozitif hale gelmiştir. 16-26 yaş arası genç erkeklerde yürütülen klinik çalışmada GARDASIL alan bireylerin sırasıyla %98,9; %99,2; %98,8 ve %97,4'ü 3. dozdan sonraki 1. ayda anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV-18 seropozitif hale gelmiştir. GARDASIL test edilen tüm yaş gruplarında 3. dozdan sonraki 1. ayda yüksek anti-HPV Geometrik Ortalama Titrelelerine (GMT'ler) neden olmuştur.

24-45 yaş arası kadınlarda (Protokol 019) beklendiği gibi, gözlenen antikor titreleri 16-26 yaş arası genç kadınlarda gözlenen titrelerden daha düşüktü.

Plasebo alan, seropozitif ve PCR negatif, HPV enfeksiyonu ortadan kalkmış kişilerdeki anti-HPV düzeyleri, aşı ile oluşandan çok daha düşüktür. Ayrıca, faz III çalışmaların uzun süreli takip döneminde aşılardan kişilerde anti-HPV düzeyleri (GMT'ler) serolojik eşik değerde veya daha yüksek kalmıştır (Aşağıya bkz.: *Klinik çalışmalarda GARDASIL'in immün yanıtının devamlılığı*).

GARDASIL'in genç kadınlardaki etkililiğinin kız çocuklarla bağlantısı

Klinik bir çalışma (Protokol 016) GARDASIL'in 10-15 yaş arası kız çocuklardaki immünojenitesini 16-23 yaş arası genç kadınlardaki immünojenite ile karşılaştırmıştır. Aşı grubunun %99,1- %100'ü 3. dozdan sonraki 1. ayda tüm aşı serotiplerine seropozitif hale gelmiştir.

Tablo 6, 9-15 yaş arası kız çocuklarda 3. dozdan sonraki 1. ayda anti-HPV 6, 11, 16 ve 18 GMT'leri 16-26 yaş arası genç kadınlardaki GMT'ler ile karşılaştırmaktadır.

Tablo 6: cLIA ile ölçülen antikor titrelerine dayanarak 9-15 yaş arası kız çocuklarda ve 16-26 yaş arası genç kadınlarda (protokol popülasyonu) immünojenite bağlantısı

	9- 15 Yaş Arası Kız Çocuklar (Protokol 016 ve 018)		16-26 Yaş Arası GençKadınlar (Protokol 013 ve 015)	
	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT- mMU/ml cinsinden Geometrik ortalama titre (mMU = mili-Merck ünitesi)				

9-15 yaş arası kız çocuklarda 7. aydaki anti-HPV yanıtları faz III çalışmalarda etkililiğin belirlendiği 16-26 yaş arası genç kadınlardaki anti-HPV yanıtlarından daha az olmamıştır. İmmünojenite yaş ile ilişkili olmuştur ve 7. aydaki anti-HPV düzeyleri 12 yaşın altındaki genç bireylerde bu yaşın üzerindeki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur.

İmmünojenite bağlantısına dayanarak GARDASIL'in 9-15 yaş arası kız çocuklarda etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Protokol 018'in uzun dönem kapsam çalışmasında, temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılardan 9-15 yaş arası 369 kız çocuk izlendi. PPE popülasyonunda yaklaşık 10.7 yıl boyunca (medyan takip süresi 10.0 yıl) HPV ilişkili hastalık vakası (HPV tip 6/11/16/18 ilişkili herhangi bir derecede CIN ve genital siğil) gözlenmemiştir.

GARDASIL'in genç erkeklerdeki etkililiğinin erkek çocuklarla bağlantısı:

GARDASIL'in 9-15 yaş arası erkek çocuklardaki immünojenitesini 16-26 yaş arası genç erkeklerdeki immünojenite ile karşılaştırmak için üç klinik çalışma (Protokol 016, 018 ve 020) kullanılmıştır. Aşı grubunda %97,4-%99,9'u 3. dozdan sonraki 1. ayda tüm aşı serotiplerine seropozitif hale gelmiştir.

Tablo 7 9-15 yaş arası erkek çocuklarda 3. dozdan soranki 1. aydaki HPV 6, 11, 16 ve 18 GMT'leri 16-26 yaş arası genç erkeklerdeki GMT'ler ile karşılaştırmaktadır.

Tablo 7: cLIA ile ölçülen antikor titrelerine dayanarak 9-15 yaş arası erkek çocuklarda ve 16-26 yaş arası genç erkeklerde (protokol popülasyonu) immünojenite bağlantısı

	9- 15 yaş arası erkek çocuklar		16-26 yaş arası genç erkekler	
	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)
GMT- mMU/ml cinsinden Geometrik ortalama titre (mMU = mili-Merck ünitesi)				

9-15 yaş arası erkek çocuklarda 7. aydaki anti-HPV yanıtları, faz III çalışmalarda etkililiğın belirlendiğı 16-26 yaş arası genç erkeklerdeki anti-HPV yanıtları ile eşdeğer olmuştur. İmmünojenite yaş ile ilişkili olmuştur ve 7. aydaki anti-HPV düzeyleri genç bireylerde bu yaşıın üzerindeki kişilerden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur.

İmmünojenisite bağlantısına dayanarak GARDASIL'in 9-15 yaş arası erkek çocuklarda etkin olduğı sonucuna ulaşılmıştır.

Protokol 018'in uzun dönem kapsam çalışmasında, temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 9-15 yaş arası 326 erkek çocuk izlendi. PPE popülasyonunda yaklaşık 10.6 yıl boyunca (medyan takip süresi 9.9 yıl) HPV ilişkili hastalık vakası (HPV tip 6/11/16/18 ilişkili eksternal genital lezyon) gözlenmemiştir.

GARDASIL'in immün yanıtının devamlılığı :

Faz III çalışmalarına dahil edilen bireyler uzun dönemde güvenlilik, immünojenite ve etkililik açısından değerlendirilmiştir. Toplam IgG Luminex immünotesti (IgG LIA) cLIA' ya ek olarak immün cevaba dayanıklılığı değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

Tüm popülasyonlarda (9-45 yaş arası kadınlar; 9-26 yaş arası erkekler), pik anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 cLIA GMT'leri 7. ayda gözlemlenmiştir. Daha sonra, 24-48. ayda GMP'ler düşmüş ve daha sonra genel olarak stabilize olmuştur. 3 doz serinin akabinde immünitenin süresi aşılama sonrasında 14 yıla kadar izlenmiştir.

Protokol 018'in temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 9-15 yaş arası kız ve erkek çocukları bir uzatma çalışmasında izlendi. Gönüllüler aşılamadan 10 yıl sonra sırasıyla cLIA ve IgG LIA için HPV tipine spesifik olarak 60-96% ve 78-98% seropozitifdir (bakınız Tablo 8).

Tablo 8: 10 yaşında kızlar (Protokol 018) ve 9-15 yaş arası erkek çocuklarda cLIA ve IgG LIA ile ölçülen seropozitif vakaların yüzdesine göre uzun dönemli immünojenisite verisi (per protokol popülasyona göre)

	cLIA		IgG LIA	
	n	Seropozitif vakaların %'si	n	Seropozitif vakaların %'si
HPV 6	409	%89	430	%93
HPV 11	409	%89	430	%90
HPV 16	403	%90	426	%98
HPV 18	408	%60	429	%78

Protokol 015'in temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 16-23 yaş arası kadınlar bir uzatma çalışmasında izlendi. Gönüllüler aşılamadan 14 yıl sonra cLIA için sırasıyla 91%, 91%, 98% ve 52% oranlarında anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18

seropozitif, IgG LIA için sırasıyla 98%, 98%, 100% ve 94% oranlarında anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 seropozitif bulunmuştur.

Protokol 019'un temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 24-45 yaş arası kadınlar bir uzatma çalışmasında izlendi. Gönüllüler aşılamadan 10 yıl sonra cLIA için sırasıyla 79%, 85%, 94% ve 36% oranlarında anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 seropozitif, IgG LIA için sırasıyla 86%, 79%, 100% ve 83% oranlarında anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 seropozitif bulunmuştur.

Protokol 020'nin temel çalışmadaki GARDASIL ile aşılanan 16-26 yaş arası erkekler bir uzatma çalışmasında izlendi. Gönüllüler aşılamadan 10 yıl sonra cLIA için sırasıyla 79%, 80%, 95% ve 40% oranlarında anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 seropozitif, IgG LIA için sırasıyla 92%, 92%, 100% ve 92% oranlarında anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 seropozitif bulunmuştur.

Bu çalışmalarda, cLIA için anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 ve anti-HPV 18 seronegatif; 16-23 yaş arası kadınlar 14 yıl süreyle, 24-45 yaş arası kadınlar 10 yıl süreyle ve 16-26 yaş arası erkekler 10 yıl süreyle takip edilmiştir ve klinik hastalıklara karşı hala korundukları belirlenmiştir.

Anamnestik (immün bellek) yanıtla ilişkin kanıtlar:

Aşılamadan önce aşılarda HPV tiplerine seropozitif olan aşılanmış kadınlarda anamnestik yanıtla ilişkin kanıtlar görülmüştür. Ayrıca, aşılama başlangıcından 5 yıl sonra GARDASIL'in rapel dozunu alan aşılanmış bir alt grup 3. dozdan sonraki 1. ayda gözlenen anti-HPV GMT'lerini aşan hızlı ve güçlü anamnestik yanıt sergilemiştir.

HIV ile enfekte olmuş kişiler:

7 ila 12 yaş arası, HIV ile enfekte olmuş 126 kişide (96 kişisi GARDASIL kullanan) GARDASIL'in güvenliliği ve immunojenitesinin değerlendirildiği bir akademik çalışma yapılmıştır. Kişilerin %96'sından fazlasında, dört antijenin hepsine serokonversiyon meydana gelmiştir. GMT'ler, diğer çalışmalarda aynı yaştaki HIV ile enfekte olmayan kişilerde bildirilenlerden daha azdır. Düşük yanıtın klinik ilişkisi bilinmemektedir. Güvenlilik profili, diğer çalışmalarda HIV ile enfekte olmamış kişilerdeki ile benzerdir. CD4%'si veya plazma HIV RNA aşılamayla etkilenmemiştir.

9-13 yaş arası bireylerde 2 dozlu GARDASIL takvimine immün yanıtlar:

2 doz HPV aşısını ayrı olarak kullanan kızlar arasında yapılan klinik çalışmada son dozdan sonra, 4 HPV tipine karşı antikor yanıtlarının, 6 ay içerisinde aşının 3 dozunu alan genç bayanlara göre daha az olmadığı gösterilmiştir.

PPE popülasyonundaki 2 doz GARDASIL alan (0 ve 6. Aylarda) 9-13 yaş arası kız çocuklarında (n=241) 7. Aydaki immün yanıt, 3 doz GARDASIL alan (0, 2 ve 6. Aylarda) 16-26 yaş arası kadınlardaki (n=246) immün yanıtla eşdeğer ve sayısal olarak üstün bulunmuştur.

36. aydaki takipte, kızlarda GMT (2 doz, n=86), 4 HPV tipi için kadınlardaki GMT'den daha az olmamıştır.

Aynı çalışmada, 2 doz tedavisinden sonra 9-13 yaş arası kızlardaki immün yanıt sayısal olarak 3 doz tedavisine göre daha azdır (7. ayda n=248, 36. ayda n=82). Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Kızlarda (2 doz, n = 35; 3 doz, n = 38) ve kadınlarda (3 doz, n = 30) 120 aylık takip ile post hoc analizleri gerçekleştirilmiştir. GMT oranları (2 doz alan kızlar / 3 doz alan kadınlar) 4 HPV tipinin tümü için 0,99 ile 2,02 arasında değişmiştir. GMT oranları (2 doz alan kızlar / 3

doz alan kızlar) 4 HPV tipinin tümü için 1,10 ile 2,82 arasında değişmiştir. Tüm GMT oranları için % 95 CI oranının alt sınırı 120 ay boyunca > 0,5 olarak kalmıştır.

Kızlarda ve kadınlarda seropozitiflik oranları cLIA'da, HPV 6, 11 ve 16 için >% 95 olarak saptanmıştır. HPV 18 için seropozitiflik oranları, 2 doz alan kızlar için >% 80, 3 doz alan kızlar için >% 90, 3 doz alan kadınlarda ise >% 60 olarak saptanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tek doz ve tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal tolerans çalışmalarında insanlar için özel bir tehlike görülmemiştir.

GARDASIL bir veya çoklu intramüsküler enjeksiyondan sonra gebe sıçanlarda HPV tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı spesifik antikor yanıtlarını indüklemiştir. Aşıdaki dört HPV tipine karşı antikorlar gestasyon ve muhtemelen laktasyon sırasında yavruya geçmiştir. Yavrunun gelişimsel bulguları, davranışı, üreme performansı veya doğurganlığı üzerinde tedaviye bağlı etkiler olmamıştır.

Erkek sıçanlarda tam insan dozunda (toplamda 120 mcg) uygulanan GARDASIL, fertilité, sperm sayısı ve sperm motilitesi dahil olmak üzere üreme performansı üzerinde hiçbir etki oluşturmamıştır ve testislerde aşıyla ilgili büyük veya histomorfolojik değişiklikler veya testis ağırlığı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Histidin
Polisorbat 80
Boraks
Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının bulunmamasından dolayı bu aşı diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpalı (silikonlu FluroTec kaplı bromobutil elastomer veya kapsız bromobutil elastomer) ve uç kapaklı (bromobutil) kullanıma hazır enjektör (Tip 1 cam) içinde 0.5 mL süspansiyon bulunan tekli ambalajlar halinde sunulmaktadır.

Ambalajda farklı uzunlukta 2 iğne bulunmaktadır. IM uygulama için hastanın ağırlığına ve cüssesine uygun iğneyi seçiniz.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama öncesi, şırınga içeriği çalkalanmadan önce ve çalkalandıktan sonra herhangi bir partikül oluşumu ve/veya anormal fiziksel görüntü yönünden görsel olarak kontrol edilmelidir.

Herhangi birinin varlığı gözlemlendiğinde aşı imha edilmelidir.

Aşı kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah .Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI: 1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.01.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ