

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GARDASIL 0.5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren flakon
Human Papillomavirüs Aşısı [Tip 6, 11, 16, 18] (Rekombinant, adsorbe)

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 (225 mikrogram Al⁺³)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon içeren flakon

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 9-26 yaş arası kızlarda ve kadınlarda, Human Papillomavirüs (HPV) tip 6, 11, 16, 18 ile ilişkili

- HPV Tip 16 ve 18'in neden olduğu vulvar, vajinal ve servikal kanser
- HPV Tip 6 ve 11'in neden olduğu genital bölgedeki siğiller (kondiloma akuminata) gibi hastalıkların

ve aşağıdaki HPV Tip 6, 11, 16, 18'in neden olduğu prekanseröz ve displastik lezyonlarda

- Servikal *in situ* adenokarsinom (AIS)
- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) grade 2 ve grade 3
- Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) grade 2 ve grade 3
- Vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN) grade 2 ve grade 3
- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) grade 1

prekanseröz ya da displastik lezyonların önlenmesinde endikedir.

Koruyucu etkinlik erkeklerde değerlendirilmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

GARDASIL aşağıdaki takvime göre 0.5 mL'lik 3 ayrı doz şeklinde intramüsküler olarak uygulanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Birinci doz: Belirlenen tarihte

İkinci doz: Birinci dozdan 2 ay sonra

Üçüncü doz: Birinci dozdan 6 ay sonra

Kişilerin 0, 2 ve 6. aydaki aşılamaya takvimine bağlı kalmaları önerilir. Alternatif aşılamaya takvimi gerekirse, ikinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Bu 3 doz 1 yıl içinde uygulanmalıdır.

Rapel doza gerek olup olmadığı bilinmemektedir.

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.

Aşı tedarik edildiği şekliyle kullanılmalıdır; seyreltme veya hazırlama gerekmez. Aşının önerilen tam dozu kullanılmalıdır.

Kullanımdan önce iyice çalkalayınız. Uygulamadan hemen önce sertçe çalkalama aşısı süspansiyonunu korumak için gereklidir.

Sertçe çalkalandıktan sonra GARDASIL beyaz, bulanık bir sıvı halini alır. Parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce partiküllü madde ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir. Partiküller varsa veya renk değişikliği gözlenirse ürünü atınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

GARDASIL'in 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

GARDASIL'in 45 yaş ve üzeri erişkinlerdeki güvenliliği ve etkinliği 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

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

Özellikle adölesanlar ve genç erişkinlerde herhangi bir aşılama da senkop (bayılma) görülebilir. GARDASIL ile aşılama sonrasında bazen senkopla birlikte düşme görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle GARDASIL aşılamasından sonra yaklaşık 15 dk dikkatli bir gözlem yapılmalıdır.

Tüm aşılar da olduğu gibi, GARDASIL ile aşılama; 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'in terapötik etkisi gösterilmemiştir. Bu nedenle aşı servikal kanser, serviks, vulva ve vajinadaki yüksek evreli displastik lezyonlar veya genital siğillerin tedavisi için endike değildir. Ayrıca HPV'ye bağlı diğer bilinen lezyonların ilerlemesini önleme etkisi yoktur.

Erişkin kadınlarda GARDASIL kullanılırken, farklı coğrafi bölgelerde HPV tipi prevalansındaki değişkenlik dikkate alınmalıdır. Erişkin kadınlarda (24-45 yaş arası) yürütülen klinik çalışmada, başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak tüm kadınları içeren tam analiz setinde 2.2 yıl takipten sonra istatistiksel olarak anlamlı aşı etkinliği gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1). 27-45 yaş arası bir kadını aşılama kararı, kadının daha önceden HPV'ye maruz kalma riskini ve aşılama dan elde edeceği potansiyel yarar göz önüne alınarak verilmelidir.

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

İmmün yanıtı bozulmuş kişilerde GARDASIL kullanımına ilişkin veri yoktur. Güçlü bir immün supresif tedavi kullanımı, genetik bir defekt, İnsan İmmün Yetmezlik Virüs (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.

GARDASIL kesinlikle "intravenöz yoldan uygulanmamalıdır".

Bu aşının koruma süresi bilinmemektedir. Üç dozlu serinin tamamlanmasından 4.5 yıl sonra kalıcı koruyucu etkinlik gözlenmiştir. Daha uzun süreli izleme çalışmaları devam etmektedir (bkz. bölüm 5.1).

GARDASIL'in diğer HPV aşılarıyla karşılıklı olarak değiştirilebileceğini destekleyen güvenilirlik, etkililik ve immünojenite verisi bulunmamaktadır. GARDASIL diğer HPV aşılarıyla karşılıklı olarak değiştirilemez.

Yardımcı madde

GARDASIL 0.5 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum (sodyum klorür, sodyum borat) içerir. Sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tüm klinik çalışmalarda, ilk aşılamaadan 6 ay öncesine kadar immünoglobülin veya kan türevi ürünler kullanmış olan kişiler hariç tutulmuştur.

Diğer aşular ile birlikte kullanım

Klinik çalışmaların sonuçları GARDASIL'in hepatit B (rekombinant) aşısı ile eş zamanlı olarak (ayrı enjeksiyon bölgesinde) uygulanmasının HPV tiplerine karşı immün cevabı değiştirmedini 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 belirginliği bilinmemektedir.

GARDASIL difteri(d) ve tetanoz (T) ile birlikte boğmaca [aselüler bileşen] (ap) ve/veya polyomiyelit [inaktif] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV aşuları) içeren kombine bir rapel aşıyla eş zamanlı uygulanabilir ve bu aşuların 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 aşularla 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 kullanımını GARDASIL'e karşı immün yanıtları etkilememiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

GARDASIL'in embriyofetal, perinatal ve postnatal hayatta kalma ve gelişim üzerine etkisi sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir. Bu hayvan çalışmaları fertilitte, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda aşıyı inceleyen spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Klinik gelişim programında 3819 kadın (aşı= 1894, plasebo= 1925) en az 1 gebelik bildirmiştir. GARDASIL ve plasebo tedavisi alan kadınlar arasında anomali tipleri veya advers bir sonuçla ilişkili gebeliklerin oranı bakımından anlamlı farklar yoktu.

GARDASIL için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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.

Laktasyon dönemi

GARDASIL'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. GARDASIL'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulamayacağına ya da GARDASIL uygulanıp uygulanmayacağına ilişkin karar verirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve GARDASIL ile aşılamanın 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 benzerdi.

Dolayısıyla GARDASIL emziren kadınlara uygulanabilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Dişi sıçanlarda insan dozunun (mg/kg temelinde) 300 katına kadar olan dozlarla üreme çalışmaları yapılmış ve GARDASIL'e bağlı olarak dişi doğurganlığında bozulma veya fetusta hasara ilişkin hiçbir kanıt saptanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Altı klinik çalışmada (5 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 (5 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 8068 gönüllü (çalışmaya giriş sırasında 9-45 yaş arası 6996 genç kız/kadın ve 9-15 yaş arası 1,072 erkek) ve plasebo alan 5966 gönüllüyü içermektedir.

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

Klinik çalışmalarda güvenlilik popülasyonunda yer alan kişiler 4 yıla kadar takip döneminde ortaya çıkan herhangi yeni tıbbi durumları bildirmişlerdir. GARDASIL alan 13,686 kişide ve plasebo alan 11,588 kişide 35 non-spesifik artrit/artropati olgusu bildirilmiştir; bunlardan 22'si GARDASIL grubunda, 13'ü ise plasebo grubunda yer almaktadır.

11-17 yaş arası sağlıklı adolesan 843 kız ve erkekte 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 farklar <%10'du ve gönüllülerin büyük kısmında, bildirilen istenmeyen olaylar hafif-orta şiddettedir.

Aşağıdaki aşuya bağlı istenmeyen reaksiyonlar GARDASIL alan kişilerde en az %1 sıklıkla ve plasebo alanlara göre daha yüksek sıklıkla gözlenmiştir. 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 ($< 1/10,000$), izole bildirimler dahil]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Çok seyrek: Bronkospazm.

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Seyrek: Ürtiker.

GARDASIL grubunda 9 ürtiker olgusu (%0.07) ve adjuvan içeren plasebo grubunda 16 olgu (%0.14) gözlenmiştir.

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları:

Yaygın: Ekstremitte ağrısı.

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Çok yaygın: Pireksi; enjeksiyon bölgesinde eritem, ağrı, şişlik.

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde morluk, kaşıntı.

Pazarlama sonrası deneyim :

GARDASIL'in ruhsat onayı sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki spontan istenmeyen etkiler belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar spontan bildirimlerden elde edilmiş olup aşuya maruz kalma ile aralarında nedensel bir ilişki kurmak genellikle mümkün değildir.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

Lenfadenopati, idiyopatik trombositopenik purpura.

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Anafilaktik/anaflaktoid reaksiyonlar içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Sinir sistemi bozuklukları:

Akut yaygın ensefalomyelit, baş dönmesi, Guillain-Barré sendromu, baş ağrısı, bazen tonik ve klonik konvülzyonların eşliğinde senkop.

Gastrointestinal bozukluklar:

Bulantı, kusma.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları:

Miyalji, artralji.

Genel bozukluk ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Asteni, uşüme, yorgunluk, kırıklık.

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 etkinliğinin humoral immün yanıt aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.

HPV 16 ve 18; servikal kanserlerin %70'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 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.

Klinik çalışmalar:

16-26 yaş arası kadınlarda etkinlik

GARDASIL'in klinik etkinliği 16-26 yaş arası toplam 20,541 kadının HPV enfeksiyonu varlığı için ön tarama yapılmadan dahil edilip aşılandığı 4 plasebo-kontrollü, çift-kör, randomize Faz II ve III klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Birincil etkinlik son noktaları HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı vulva ve vajina lezyonları (genital siğiller, VIN, VaIN) ve herhangi bir evredeki CIN (Protokol 013, FUTURE I), HPV 16 veya 18'e bağlı CIN 2/3 ve AIS (Protokol 015, FUTURE II), HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı kronik enfeksiyon (Protokol 007) ve HPV 16'ya bağlı kronik enfeksiyonu (Protokol 005) içermiştir.

Etkinlik sonuçları çalışma protokolünün kombine analizi için sunulmuştur. CIN 2/3 veya AIS ile ilişkili HPV 16/18'in etkililiği, protokol 005 (yalnızca 16-ilişkili sonlanım noktaları), 007, 013 ve 015 protokollerine dayanmaktadır. Diğer bütün sonlanım noktalarının etkililiği protokol 007, 013 ve 015'e dayanmaktadır. Bu çalışmalar için ortalama takip süreleri protokol 005, protokol 007, protokol 013 ve protokol 015 için ardışık olarak 4.0, 3.0, 3.0 ve 3.0 yıldır. Kombine protokoller (005, 007, 013 ve 015) için ortalama takip süresi 3.6 yıldır. Bireysel çalışmaların sonuçları kombine analiz sonuçlarını desteklemektedir. GARDASIL her 4 HPV tipinin neden olduğu HPV hastalıklarına karşı etkindir. Çalışmanın sonunda subjeler iki Faz III çalışmasına dahil olmuşlardır (protokol 13 ve protokol 15) ve takip süresi 4 yıla kadardır (ortalama 3.7 yıl).

Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) Evre 2/3 (orta-yüksek evreli displazi) klinik çalışmalarda servikal kanser için dolaylı marker olarak kullanıldı.

Profilaktik etkinlik:

HPV tip (HPV 6, 11, 16, 18) aşısında primer etkinlik analizleri protokole göre etkinlik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü alan, önemli protokol ihlalleri olmayan ilişkili HPV tiplerinde daha önce tedavi almamış ve 1.dozun öncesinden 3.dozdan sonraki 1 aya (7.ay) kadar aşındaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkinlik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %73'ü çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbirisiyle daha önce karşılaşmamıştı (PCR negatif ve seronegatif).

Aşındaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkinlik:

Protokol popülasyonundaki ilgili maruz kalımdan 2 yıl sonra ve çalışmanın sonunda dahil olma sonrası (ortalama takip süresi 3.6 yıl) analiz sonucunda elde edilen son noktalara ilişkin etkinlik sonuçları Tablo 1'de sunulmaktadır.

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

Tablo 1: PPE popülasyonunda GARDASIL'in yüksek dereceli servikal lezyonlara karşı etkinliğinin analizi

	GARDASIL	Plasebo	2 yılda etkinlik %'si (%95 GA)	GARDASIL	Plasebo	Çalışma sonunda etkinlik %'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 kamtlara dayalı olarak, HPV 52 ile nedensel olarak ilişkili olabilir. 11 HPV tipinden yalnızca 1'inde HPV 16 bulunmuştur (32.5'inci ayda) ve LOOP (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 (ortalama 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 CI: 91.4, 98.4)

HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili CIN (1,2,3)'e veya AIS'e karşı GARDASIL'in etkililiği %96 (%95 CI: 92.3, 98.2)

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)'dür.

HPV 6, 11, 16 ve 18 ile ilişkili genital siğillere karşı GARDASIL'in etkililiği %99.0 (%95 GA: 96.2, 99.9)

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)'dir. 12 aylık tanımlamada HPV 16 inatçı enfeksiyonuna karşı etkililiği %100.0 (%95 GA: 93.9, 100.0) ve HPV 18 için ardışık olarak %100.0 (%95 GA: 79.9, 100.0)'dir.

1. günde HPV 6, 11, 16 ve 18 enfeksiyon veya hastalık kanıtı olan bireylerde etkinlik

Hastaların 1. günde aşındaki HPV tipleri PCR pozitif olduğu bireylerde hastalıktan koruma kanıtı yoktur. Aşılama öncesinde aşıyla ilişkili HPV tiplerinden biri veya birkaçı ile enfekte olan subjeler, aşındaki geri kalan HPV tiplerine bağlı diğer klinik hastalıklardan korunurlar.

Önceden HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu enfeksiyon veya hastalığı olan veya olmayan gönüllülerde etkinlik

Modifiye edilmiş tedavi amaçlı (ITT) popülasyondaki (başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak 1.günde en az 1 aşılama alan kadınlar olarak tanımlandı ve olgu sayımına 1.dozdan sonraki 1 aydan itibaren başlandı). Bu popülasyon çalışmaya girişteki HPV enfeksiyonu ve hastalık prevalansı bakımından genel kadın popülasyonu ile benzerdir. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak kadınları içeren modifiye edilmiş ITT popülasyonunda yüksek dereceli servikal lezyonlarda GARDASIL'in etkinliği

	GARDASIL	Plasebo	2 yılda % Etkililik** (%95 GA)	GARDASIL	Plasebo	2 yılda % Etkililik** (%95 GA)
	Vaka sayısı	Vaka sayısı		Vaka sayısı	Vaka sayısı	
	Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*		Gönüllü sayısı*	Gönüllü sayısı*	
HPV 16/18'e bağlı 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'e bağlı 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'e bağlı 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 yapılan hasta sayısı

** Kombine protokollerden hesaplanan yüzde etkililik. HPV 16/18 ile ilişkili CIN 2/3 veya AIS etkililiği protokol 005'e (yalnız 16 ilişkili sonlanım noktası), 007, 013 ve 015'e dayanır. Hastalar 4 yıla kadar takip edilmiştir (ortalama 3.6 yıl).

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

Çalışmanın sonundaki kombine protokollerde VIN 2/3 ile ilişkili HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı etkililik %73.3 (GA: 40.3, 89.4), VaIN 2/3 ile ilişkili HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı etkililik % 85.7 (%95 GA: 37.6, 98.4) ve genital siğillerle ilişkili HPV 6, 11, 16 ve 18'e karşı etkililik %80.3 (%95 GA: 73.9, 85.3)'dür.

Birinci günde kombine çalışma popülasyonunun %12'sinde CIN'e işaret eden anormal Pap testi sonucu mevcuttu. 1. günde anormal Pap testi olan hastalar arasında, 1. günde ilişkili aşı HPV tiplerine yabancı olan kişilerde aşının etkinliği yüksek olmaya devam etmiştir. 1. günde Pap testi anormal olan hastalar arasında hali hazırda aşındaki HPV tipleriyle enfekte olan hastalarda aşı etkinliği gözlemlenmemiştir.

16-26 yaş arasındaki 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 hastalarda GARDASIL uygulaması, aşı ile ilişkili veya ilişkili olmayan 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 aşılamanın 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'ye yabancı olan 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)'dir.

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) ortalama 3.7 yılda (çalışma sonu) değerlendirilmiştir. Önceden tanımlanmış aşıyla ilişkili olmayan HPV tiplerinin neden olduğu hastalık sonlanım noktalarına karşı etkililik ölçümlenmiştir. 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 sonra primer zaman noktası analizleri belirgin bir istatistiksel sonuca ulaşmamıştır. Bu popülasyonda CIN 2/3 ve AIS combine insidansının final çalışma bitimi sonuçları ortalama 3.7 yıllık takip süresinde Tablo 3'te gösterilmektedir. Kompozit sonlanım noktaları için HPV 16 ile filogenetik olarak ilişkili HPV tiplerinin (primer olarak HPV 31) oluşturduğu hastalıklara karşı istatistiksel olarak belirgin etkinlik kanıtlanırken HPV 18 ile filogenetik olarak ilişkili HPV tiplerinin (primer olarak HPV 45) istatistiksel olarak belirgin etkinliği gözlemlenmemiştir. 10 farklı HPV tipinden yalnızca HPV 31 istatistiksel olarak belirgin bir sonuca erişmiştir.

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

≥ HPV Tipleri ile hiç karşılaşmamış olanlar				
Kompozit sonlanım noktaları	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
10 aşı olmayan HPV Tipi	162	211	% 23.0	5.1, 37.7
HPV 16 ilişkili tip (A9 tür)	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 ilişkili tip (A7 tür)	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 tür (HPV 51)	34	41	% 16.3	< 0, 48.5 [†]
A 6 tür (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 olmaya HPV türlerinin (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) analizlerini içerir.

24-45 yaş arası kadınlarda etkinlik:

GARDASIL'in 24-45 yaş arası kadınlarda etkinliği, 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.

Birincil etkinlik son noktaları HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu ve HPV 16 veya HPV 18'in neden olduğu inatçı enfeksiyon (6 aylık tanımlama), genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansını içermiştir. Bu çalışmada ortalama takip süresi 2.2 yıldır.

Aşıdaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkinlik:

Primer etkinlik analizleri protokole göre etkinlik (PPE) popülasyonunda gerçekleştirilmiştir (çalışmaya girişten sonraki 1 yıl içinde 3 aşılamanın tümünü alan, önemli protokol ihlalleri olmayan ve 1.dozun öncesinden 3.dozdan sonraki 1 aya (7.ay) kadar aşıdaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkinlik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %67'si çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbirisiyle daha önce karşılaşmamıştı (PCR negatif ve seronegatif).

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansını açısından etkinliği %90.5'di (%95 GA: 73.7, 97.5).

GARDASIL'in HPV 16 veya 18'in neden olduğu inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkinliği %83.1'di (%95 GA: 50.6, 95.8).

Daha önce HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu enfeksiyon veya hastalık geçirmiş veya geçirmemiş kadınlarda etkinlik

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 olgu sayımına 1. gün başlanan kadınları içermiştir. Bu popülasyon çalışmaya girişte HPV enfeksiyonu veya hastalık prevalansı bakımından genel popülasyon ile benzerdir.

GARDASIL'in HPV 6, 11, 16 veya 18'in neden olduğu inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansı açısından etkinliği %30.9'du (%95 GA: 11.1, 46.5).

GARDASIL'in HPV 16 veya 18'in neden olduğu inatçı enfeksiyon, genital siğiller, vulva ve vajina lezyonları, herhangi bir evre CIN, AIS ve servikal kanserlerin kombine insidansına karşı etkinliği istatistiksel olarak anlamlı değildi (hesaplanan etkinlik %22.6 (%95 GA: -2.9, 41.9)).

İmmünojenisite:

İmmün yanıtı ölçen testler

HPV aşılarında koruma ile ilişkili minimum antikor düzeyi belirlenmemiştir.

GARDASIL'in immünojenisitesi 18-26 yaş arası 8,915 kadında (GARDASIL n = 4,666; plasebo n = 4,249), 9-17 yaş arası 3,400 kız (GARDASIL n = 1,471; plasebo n = 583) ve erkek (GARDASIL n = 1,071; plasebo n = 275) adolesanda ve 24-45 yaş arası 3,817 kadında (GARDASIL n= 1,910; plasebo n= 1,907) değerlendirildi.

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

3.dozdan sonra 1 ayda GARDASIL'e verilen immün yanıtlar

16-26 yaş arası 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 geldi. 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 geldi. GARDASIL test edilen tüm yaş gruplarında 3. dozdan sonraki 1. ayda yüksek anti-HPV Geometrik Ortalama Titrelelerini (GMT'ler) indükledi.

24-45 yaş arası kadınlarda (Protokol 019) beklendiği gibi, gözlenen antikor titreleri 16-26 yaş arası 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 aşılanan kişilerde anti -HPV düzeyleri (GMT'ler) serolojik eşik değerde veya daha yüksek kalmıştır (Bkz. Aşağıda: Direnç).

GARDASIL'in genç erişkin kadınlardaki etkinliğinin genç adolesanlarla bağlantısı

Klinik bir çalışma (Protokol 016) GARDASIL'in 10-15 yaş arası kızlarda ve erkeklerdeki immünojenitesini 16-23 yaş arası adolesan ve genç kadınlardaki immünojenisite ile

karşılaştırdı. Aşı grubunun %99.1- %100'ü 3.dozdan sonraki 1.ayda tüm aşı serotiplerine seropozitif hale geldi.

Tablo 4, 9-15 yaş arası kız ve erkeklerde 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 4: cLIA ile ölçülen antikor titrelerine dayanarak 9-15 yaş arası erkek ve kız deneklerde ve 16-26 yaş arası erişkin kadınlarda (protokol popülasyonu) immünojenite bağlantısı

	9- 15 Yaş Arası Erkekler (Protokol 016 ve 018)		9- 15 Yaş Arası Genç Kızlar/Kadınlar (Protokol 016 ve 018)		16-26 Yaş Arası Genç Kızlar/Kadınlar (Protokol 013 ve 015)	
	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)
HPV 6	883	1038 (975, 1106)	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	884	1387 (1299, 1481)	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	881	6053 (5599, 6543)	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	886	1356 (1253, 1469)	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)
GMT- mMU/ml cinsinden Geometrik ortalama titre (mMU = mili-Merck ünitesi)						

9-15 yaş arası kızlarda ve erkeklerde 7.aydaki anti-HPV yanıtları faz III çalışmalarda etkinliğin belirlendiği 16-26 yaş arası genç kadınlardaki anti-HPV yanıtlarından daha aşağı değildi. İmmünojenite yaş ile ilişkiliydi ve 7.aydaki anti-HPV düzeyleri 12 yaşın altındaki genç bireylerde bu yaşın üzerindeki kişilerden anlamlı olarak daha yüksekti.

İmmünojeniteye bağlantısına dayanarak GARDASIL'in 9-15 yaş arası kız adolesanlarda etkin olduğu sonucuna ulaşıldı.

GARDASIL'in immünojenitesini ve güvenliliği 9-15 yaş arası erkek adolesanlarda gösterilmiştir.

Erkeklerde koruyucu etkinlik incelenmemiştir.

Kalıcılık:

16-26 yaş arası kadınlarda en uzun immünojenite takibi Protokol 007'de yapıldı ve maksimum anti-HPV 6, 11, 16, 18 GMT'leri 7.ayda gözlemlendi. GMT'ler 24.ayın sonuna kadar azaldı ve daha sonra en az 60. aya kadar stabilize oldu. Üç doz serisinden sonraki bağışıklığın kesin süresi belirlenmemiştir.

16-26 yaş arası kadınlarda yürütülen Faz III çalışmalarda, çalışma sonunda her bir protokol immünojenite popülasyonunda GARDASIL alan hastaların %90, %95, %98, %60'ı ardışık olarak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18 seropozitifdir. cLIA'da çalışma sonunda anti-HPV 6, 11, 16, 18 seronegatif olan hastalar hala klinik hastalıklara karşı korunmaya devam etmişlerdir.

24-45 yaş arası kadınlarda yürütülen Faz III çalışmada, ortalama 2.2 yıl takipten sonra, protokol immünojenite popülasyonunda GARDASIL alan hastaların %89.2, %92.4, %96.5 ve %54.7'si ardışık olarak anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18 seropozitifdir.

Anamnestik (immün bellek) yanıtla ilişkin kanıtlar:

Aşılanmadan önce aşılama HPV tiplerine seropozitif olan aşılanmış bireylerde anamnestik yanıtla ilişkin kanıtlar görüldü. 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 sergiledi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekli doz ve tekrarlı 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 yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
L-Histidin
Polisorbat 80
Sodyum borat
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. Flakonun ışıktan korumak için kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

0.5 mL süspansiyon Tip 1 cam flakonda FluroTec veya Teflon kaplı klorobutil elastomer ve flip-off plastik kaptaki tekli ambalajlar halinde sunulmaktadır.

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, flakon 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 - İSTANBUL
Tel : 0212 336 10 00
Faks : 0212 215 27 33
E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI: 12**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: 25.06.2010