

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GARDASIL® 0.5 mL IM

Enjeksiyon İçin Süspansiyon İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

[Quadrivalent Human Papillomavirüs (Tip 6, 11, 16, 18) Rekombinant Aşı]

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

1 doz (0.5 mL)'sinde;

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 adjuvanından adsorbe olur (225 µg Al)

Yardımcı maddeler için Bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU

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® aşının hedeflediği 9-26 yaşları arasındaki kız ve kadınlarda Human Papillomavirüs (HPV) 6, 11, 16 ve 18 tiplerinin neden olduğu hastalıkların önlenmesinde endikedir.

GARDASIL®, HPV 16 ve 18'in neden olduğu aşağıdaki durumların önlenmesinde endikedir:

- Servikal kanser
- Servikal adenokarsinoma in situ (AIS)
- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) evre 2 ve evre 3
- Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) evre 2 ve evre 3
- Vajinal intraepitelyal neoplazi (VaIN) evre 2 ve evre 3

GARDASIL®, HPV 6, 11, 16 ve 18'in neden olduğu aşağıdaki durumların önlenmesinde endikedir:

- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) evre 1
- Genital siğiller (kondiloma akuminata)
- HPV enfeksiyonu

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

GARDASIL® 9-26 yaşları arasındaki kız ve kadınlar için önerilmektedir.

Dozaj

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

Birinci doz: Belirlenen tarihte

İkinci doz: Birinci dozdan 2 ay sonra

Üçüncü doz: Birinci dozdan 6 ay sonra

Kişilerin 0, 2 ve 6. aydaki aşılama takvimine bağlı kalmaları önerilir. Ancak klinik çalışmalarda etkinlik 1 yıllık dönemde 3 dozun tümünü almış bireylerde gösterilmiştir. Alternatif aşılama takvimi gerekirse, ikinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır.

Uygulama Şekli

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

GARDASIL® intravasküler yolla enjekte edilmemelidir. Subkutan ve intradermal uygulama yolları ile çalışma yapılmadığından önerilmemektedir.

Önceden doldurulmuş enjektör tek kullanım içindir ve birden fazla kişide kullanılmamalıdır.

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

Kullanımdan önce iyice çalkalayınız. Uygulamadan hemen önce sertçe çalkalama aşı 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.

Önceden Doldurulmuş Enjektör Kullanımı

Enjektör içeriğinin tümünü enjekte ediniz.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

GARDASIL®'in güvenilirlik, immünojenite ve etkinliği HIV enfeksiyonlu bireylerde kapsamlı biçimde incelenmemiştir.

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği

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

Pediyatrik Popülasyon

GARDASIL®'in 9 yaşın altındaki çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

Yaşlılarda Kullanım

GARDASIL®'in 26 yaşın üzerindeki erişkinlerdeki güvenilirlik 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 akut bir 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 aşılarla olduğu gibi, aşının uygulanmasından sonra ortaya çıkabilen nadir anafilaksi reaksiyonları için uygun tıbbi tedavi her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Tüm aşılarla olduğu gibi, GARDASIL® ile aşılama; aşılanan kişilerin tümünde koruma sağlamayabilir.

Ayrıca, GARDASIL® sadece HPV tip 6, 11, 16 ve 18'den kaynaklanan hastalıklara karşı 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 lezyonların tedavisi için endike değildir. Ayrıca HPV'ye bağlı diğer bilinen lezyonların ilerlemesini önleme etkisi yoktur.

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 taşır 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.

Korunma süresi güncel olarak bilinmemektedir. Üç dozlu serinin tamamlanmasından 4.5 yıl sonra kalıcı koruyucu etkinlik gözlenmiştir. Daha uzun süreli izleme çalışmaları devam etmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşim ve Diğer Etkileşim Şekilleri

Diğer Aşılar ile Birlikte Kullanım

Klinik çalışmaların sonuçları GARDASIL®'in hepatit B aşısı (rekombinant) ile eş zamanlı olarak (ayrı enjeksiyon bölgesinde) uygulanabildiğini göstermektedir.

Diğer İlaçlar ile Birlikte Kullanım

Klinik çalışmalarda bireylerin %11.9, %9.5, %6.9 ve %4.3'ü sırasıyla analjezikler, anti-inflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve vitamin preparatları kullanmışlardır. Aşının etkinliği, immünojenitesi ve güvenilirliği bu ilaçların kullanımından etkilenmemiştir.

Hormonal Kontraseptifler ile Birlikte Kullanım

Klinik çalışmalarda GARDASIL® uygulanan kadınların (16- 26 yaş arası) %57.5'i hormonal kontraseptifler kullanmıştır. Hormonal kontraseptiflerin kullanımı GARDASIL®'e karşı immün yanıtları etkilememiştir.

Steroidler ile Birlikte Kullanım

Klinik çalışmalarda bireylerin %1.7 (n = 158), %0.6 (n = 56) ve %1.0'ı (n = 89) GARDASIL® dozunun uygulanmasına yakın bir zamanda sırasıyla inhale, topikal ve parenteral immünosupresanlar kullanmıştır. Bu ilaçlar GARDASIL®'e karşı immün yanıtları etkilememiştir. Klinik çalışmalarda çok az olgu steroid almış ve immünosupresyon miktarının düşük olduğu kabul edilmiştir.

Sistemik İmmün Supresif İlaçlar ile Birlikte Kullanım

Güçlü immünosupresanların GARDASIL® ile birlikte kullanımına ilişkin hiçbir veri yoktur. İmmünosupresif ajanlar (kortikosteroidler, antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, sitotoksik ajanların sistemik dozları) ile tedavi edilen bireyler aktif bağışıklamaya optimal yanıt vermeyebilir (Bkz. kısım 4.4).

4.6 Gebelik ve Laktasyon*Genel tavsiye*

GARDASIL®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. GARDASIL®'in gebelik sırasında kullanımına ilişkin veriler yeterince güvenilir değildir. Bu nedenle GARDASIL®'in gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir. Aşılamaya gebeliğin tamamlanmasından sonraki döneme ertelenmelidir.

Gebelik Dönemi

Gebe kadınlarda aşığı inceleyen spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak ruhsatlandırma öncesi klinik geliştirme programında 2,266 kadın (aşı = 1,115, plasebo = 1,151) en az 1 gebelik bildirilmiştir. İstenmeyen bir sonuçla ilişkili gebeliklerin oranı GARDASIL® alan kadınlarda ve plasebo alan kadınlarda genel olarak benzerdi. Aşılamayı takiben 30 gün içinde başlamış gebeliklerde GARDASIL® alan grupta 5 konjenital anomali olgusu gözlenirken, plasebo alan grupta hiçbir olgu gözlenmemiştir. Buna karşılık, aşılamadan 30 gün sonra başlamış gebeliklerde GARDASIL® alan grupta 10 konjenital anomali olgusu, plasebo alan grupta ise 16 konjenital anomali olgusu gözlenmiştir. Gözlenen anomalilerin tipleri 16-26 yaş arası kadınların gebeliklerinde genel olarak gözlenen tipler ile uyumluydu.

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. kısım 5.3).

Laktasyon Dönemi

GARDASIL® emzirme döneminde kullanılabilir.

Klinik çalışmaların aşılama döneminde toplam 995 emziren kadına GARDASIL® veya plasebo uygulanmıştır. Annede ve emziren bebekteki istenmeyen reaksiyon oranları aşı ve plasebo gruplarında benzerdi. Ayrıca aşı immünojenitesi, aşının uygulandığı dönemde emziren veya emzirmeyen kadınlarda benzer bulunmuştur.

4.7 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler

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

4.8 İstenmeyen Etkiler

Beş klinik çalışmada (4 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. Güvenilirlik tüm çalışma popülasyonunda (4 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 6,160 gönüllü (çalışmaya giriş sırasında 9-26 yaş arası 5,088 genç kızlar/kadınlar ve 9-15 yaş arası 1,072 erkek) ve plasebo alan 4,064 gönüllüyü içermektedir.

Aşağıdaki aşıya 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]

Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki rahatsızlıklar:

Çok yaygın: pireksi.

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde: eritem, ağrı, şişlik.

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde: kanama, kaşıntı.

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

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar:

Çok seyrek: bronkospazm.

Deri ve deri altı hastalıklar:

Seyrek: ürtiker.

GARDASIL® grubunda 7 ürtiker olgusu (%0.06) ve adjuvan içeren plasebo grubunda 17 olgu (%0.18) gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda Güvenilirlik Popülasyonunda yer alan kişiler 4 yıla kadar takip döneminde ortaya çıkan herhangi yeni tıbbi durumları bildirmişlerdir. GARDASIL® alan

11,813 kişide ve plasebo alan 9,701 kişide 8 non-spesifik artrit olgusu bildirilmiştir; bunlardan 6'sı GARDASIL® grubunda, 2'si ise plasebo grubunda yer almaktadır.

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 kuadrivalan 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.

Aşıda bulunan HPV tiplerinden:

- HPV 16 ve 18 genç premenopozal kadınlarda yüksek evreli servikal displazi (CIN 2/3) ve adenokarsinoma in situ (AIS) olgularının yaklaşık %70'inden ve yüksek evreli vulvar displazi (VIN 2/3) olgularının yaklaşık %70'inden sorumludur. HPV 16 ve 18 yüksek evreli vajinal skuamöz lezyonların (VaIN 2/3) büyük kısmından da sorumludur. Aşıda bulunmayan diğer HPV tipleri geri kalan CIN 2/3, VIN 2/3 ve VaIN 2/3 olgularının %20-30'undan sorumludur. CIN 3 invazif servikal kanserinin kabul edilen prekürsörüdür. VIN 3 karsinojenik HPV tipleriyle enfekte olan genç premenopozal kadınlarda vulva kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.
- HPV 6 ve 11 genital siğil olgularının yaklaşık %90'ından sorumludur.
- HPV 6, 11, 16 ve 18 CIN 1 veya düşük evreli displazinin %35-50'sinden sorumludur.

Klinik Çalışmalar

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.

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

Profilaktik Etkinlik

Primer etkinlik analizleri protokole göre etkinlik (PE) 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 aşındaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişiler). Etkinlik 7. aydaki vizitten itibaren ölçülmüştür. Toplamda, katılımcıların %73'ü çalışmaya girişte 4 HPV tipinin hiçbirleriyle daha önce karşılaşmamıştı (PCR negatif ve seronegatif).

Aşındaki HPV tipleriyle daha önce karşılaşmamış kişilerdeki etkinlik

Protokol popülasyonundaki ilgili son noktalara ilişkin etkinlik sonuçları Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: PE popülasyonunda GARDASIL®'in CIN 2/3 ve genital siğillere karşı etkinliğinin analizi

	GARDASIL®		Plasebo		% Etkinlik (%95 GA)
	n	Olgu sayısı	n	Olgu sayısı	
HPV 16 veya HPV 18'e bağlı CIN 2/3 veya AIS					
Protokol 005*	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Protokol 007	231	0	230	1	100.0 (<0.0, 100.0)
Protokol 013	2200	0	2222	19	100.0 (78.5, 100.0)
Protokol 015	5301	0	5258	21	100.0 (80.9, 100.0)
<i>Kombine protokoller</i>	8487	0	8460	53	100.0 (92.9, 100.0)
HPV 6/11/16/18'e bağlı genital siğiller					
Protokol 007	235	0	233	3	100.0 (<0, 100.0)
Protokol 013	2261	0	2279	29	100.0 (86.4, 100.0)
Protokol 015	5401	1	5387	59	98.3 (90.2, 100.0)
<i>Kombine protokoller</i>	7897	1	7899	91	98.9 (93.7, 100.0)

* Sadece GARDASIL®'in HPV 16 L1 VBP bileşenini değerlendirdi.

Protokol 013'de GARDASIL®'in HPV 6, 11, 16, 18'e bağlı CIN (1, 2, 3) veya AIS'deki etkinliği (birincil son nokta) %100 (%97.5 GA: 87.4, 100.0) ve kombine protokollerde % 95.2'ydi (%95 GA: 87.2, 98.7).

Protokol 013'de GARDASIL®'in HPV 6, 11, 16, 18'e bağlı CIN 1'deki etkinliği %100 (%95 GA: 84.1, 100.0) ve kombine analizde %93.1'di (%95 GA: 81.4, 98.2).

Birleşik analizde (Protokol 007, 013, 015) GARDASIL®'in yüksek evreli HPV 6, 11, 16 veya 18'e bağlı vulva lezyonlarına (VIN 2/3) karşı etkinliği %100'dü (%95 GA: 41.4, 100.0). Aşının yüksek evreli vajinal lezyonlara (VaIN 2/3) karşı etkinliği istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Toplam 8 VIN 2/3 olgusu ve 5 VaIN 2/3 olgusu vardı; bunların tümü plasebo grubunda ortaya çıktı.

Kronik enfeksiyon için 12 ay tanımına dayanarak (en az 12 aylık dönemde en az 2 pozitif örnek), kronik HPV 16 enfeksiyonuna karşı etkinlik Protokol 005’de %93.3’dü (%95 GA: 79.1, 98.7). Protokol 007’de GARDASIL®’in kronik HPV 16 veya HPV 18 enfeksiyonuna karşı etkinliği %100’dü (%95 GA: 43.3, 100.0). Altı kronik HPV 16 enfeksiyonu olgusu ve 2 kronik HPV 18 enfeksiyonu olgusu vardı; bunların tümü plasebo grubunda ortaya çıktı.

Güncel veya önceden enfeksiyonu olan kişilerdeki etkinlik

Hastaların başlangıçta PCR pozitif ve/veya seropozitif olduğu HPV tiplerinden kaynaklanan hastalığa karşı korunmaya ilişkin hiçbir kanıt yoktu. Ancak aşılardan önce aşındaki HPV tiplerinden biri veya daha fazlasıyla enfekte olmuş kişiler aşındaki geri kalan HPV tiplerine bağlı klinik hastalıktan korundular.

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) sonuçlar Tablo 2’de özetlenmektedir. Bu popülasyon çalışmaya girişteki HPV enfeksiyonu ve hastalık prevalansı bakımından genel kadın popülasyonu ile benzerdir.

Tablo 2: Başlangıçtaki HPV durumundan bağımsız olarak kadınları içeren modifiye edilmiş ITT popülasyonunda GARDASIL®’in etkinliği

Son noktalar	GARDASIL® veya HPV 16 L1 VBP Aşısı		Plasebo		% Azalma (%95 GA)
	n	Olgu sayısı	n	Olgu sayısı	
HPV 16/18’e bağlı CIN 2/3 veya AIS #	9831	122	9896	201	39.0 (23.3, 51.7)
HPV 16/18’e bağlı VIN 2/3 *	8954	7	8962	18	61.0 (2.1, 86.2)
HPV 6/11/16/18’e bağlı genital siğiller *	8954	58	8962	184	68.5 (57.5, 77.0)

Protokol 005, 007, 013 ve 015 (kombine).

* Protokol 007, 013 ve 015 (kombine).

Aynı popülasyonda GARDASIL®’in HPV 6, 11, 16, 18’e bağlı CIN (1, 2, 3) veya AIS’nin etkinliği %46.4’dü (%95 GA: 35.2, 55.7).

Kombine çalışma popülasyonunun toplam %12’si 1.günde CIN’i gösteren anormal Pap testine sahipti. 1. günde Pap testi anormal olan ve 1. günde aşındaki HPV tipleriyle karşılaşmamış kişilerde aşının etkinliği yüksek olmaya devam etti. 1. günde Pap testi anormal olan ve 1. günde aşındaki HPV tipleriyle enfekte olmuş kişilerde aşı etkinliği gözlenmedi.

İmmünojenisite

İmmün Yanıtı Ölçen Testler

HPV aşılarında koruma ile ilişkili minimum antikor düzeyi belirlenmemiştir.

GARDASIL®'in immünojenitesi 18-26 yaş arası 8,915 kadında (GARDASIL® n = 4,666; plasebo n = 4,249) ve 9-17 yaş arası 3,400 kız (GARDASIL® n = 1,471; plasebo n = 583) ve erkek (GARDASIL® n = 1,071; plasebo n = 275) adolesanda 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.

GARDASIL®'e Verilen İmmün Yanıtlar

Test edilen tüm yaş gruplarında GARDASIL® alan kişilerin sırasıyla %99.9, %99.8, %99.8 ve %99.6'sı 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.

HPV enfeksiyonu ortadan kalkmış (seropozitif ve PCR negatif) plasebo alan kişilerdeki anti-HPV düzeyleri aşıyla indüklenen düzeylerden belirgin biçimde daha düşüktü. Ayrıca, faz III çalışmaların uzun süreli takip döneminde aşılanan kişilerde anti -HPV düzeyleri daha yüksek kaldı.

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

Tablo 3, 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 3: 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/Kadınlr (Protokol 016 ve 018)		16-26 Yaş Arası Genç Kızlar/Kadınlr (Protokol 013 ve 015)	
	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)	n	GMT (%95 GA)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- 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. İmmünojenite bağlantısına dayanarak GARDASIL®'in 9-15 yaş arası kız adolesanlarda etkin olduğu sonucuna ulaşıldı.

GARDASIL®'in immünojenisitesi ve güvenilirliği 9-15 yaş arası erkek adolesanlarda gösterilmiştir. Erkeklerde koruyucu etkinlik incelenmemiştir.

Kalıcılık

Protokol 007'de 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. Güncel olarak gözlem dönemi genç kadınlardaki Faz III çalışmalarında 2 yıl, adolesanlardaki çalışmalarda ise 18 ay ile sınırlandırılmıştır. Üç doz serisinden sonraki bağışıklığın kesin süresi belirlenmemiştir.

Anamnestik (İmmün Bellek) Yanıtı İlişkin Kanıtlar

Aşılamadan önce aşılarda HPV tiplerine seropozitif olan aşılanmış bireylerde anamnestik yanıtı 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 güvenlilik 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 yavrulara aktarıldı. Yavrunun gelişimsel bulguları, davranışı, üreme performansı veya doğurganlığı üzerinde tedaviye bağlı etkiler yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Sodyum klorür
L-Histidin
Polisorbat 80
Sodyum Borat
Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjektör: Avrupa Farmakopesi Bölüm 3.2.1'e uygun Tip I cam enjektör (1,5 mL) kullanılacaktır.

Tıpa: Enjektörlerde 2 tip piston tıpası kullanılabilir.

A- 13 mm floropolimer kaplı tıpa

B- Floropolimer kaplanmamış

Piston tıparları Avrupa Farmakopesi Bölüm 3.2.9'da tarif edilen kimyasal test şartlarına uygundur. Her iki tıpada da lateks bulunmaz. Enjektör haznelinde pasif emniyet tertibatı bulunabilir. 1'li ve 10'lu ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal lokal gereksinimler doğrultusunda imha edilmelidir.

Önceden doldurulmuş enjektör tek kullanım içindir ve birden fazla kişide kullanılmamalıdır.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. Balabandere Cad. No: 2-4 34460

İstinye - İSTANBUL

Tel : 0212 365 53 00

Faks : 0212 277 89 70

E-posta: msdturkeyinfo@merck.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

15.01.2007 - 1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.01.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KÜB Onay Tarihi: 23.02.2007