

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Гардасил/Gardasil®

Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадривалентна рекомбінантна

Склад:

діюча речовина: papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18).

Одна доза (0,5 мл) містить:

діючі речовини: рекомбінантні антигени: L1 білок вірусу папіломи людини в таких кількостях: тип 6 - 20 мкг, тип 11 - 40 мкг, тип 16 - 40 мкг, тип 18 - 20 мкг;

допоміжні речовини: алюміній у вигляді ад'юванту алюмінію гідроксифосфату сульфату, аморфного; натрію хлорид; L-Гістидин; полісорбат 80; натрію борат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: біла (внаслідок наявності у складі галунів) непрозора суспензія.

Фармакотерапевтична група. Вакцина проти вірусу папіломи людини (типів 6, 11, 16, 18) квадривалентна. Код АТХ J07BM01.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Гардасил являє собою ад'ювантну неінфекційну рекомбінантну квадривалентну вакцину, виготовлену з вірусоподібних часток (ВПЧ) високого ступеня очищення основного капсидного білка (L1) вірусу папіломи людини (ВПЛ) типів 6, 11, 16 та 18.

Білки L1 продукуються шляхом роздільної ферментації культурою дріжджових клітин (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Штам 1895)) за технологією рекомбінантної ДНК та утворюють ВПЧ шляхом самоскладання. ВПЧ для кожного типу очищуються та адсорбуються на аморфному ад'юванті у вигляді алюмінію гідроксифосфату сульфату (0,225 мг Al).

ВПЧ не містять ДНК вірусу, вони не можуть інфікувати клітини, не здатні до репродукції та не можуть викликати захворювання. ВПЛ інфікує лише людей, але дослідження на тваринах з

аналогічними папіломавірусами свідчать, що ефективність L1 ВПЧ вакцин опосередковується розвитком гуморальної імунної відповіді.

Було визначено, що ВПЛ 16 та ВПЛ 18 є причиною приблизно 70 % випадків раку шийки матки та 75–80 % раку анального каналу; 80 % випадків аденокарциноми *in situ* (AIS); 45–70 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки високого ступеня градації (CIN 2/3); 25 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки низького ступеня градації (CIN 1); приблизно 70 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви (VIN 2/3) та піхви (VaIN 2/3) високого ступеня градації та 80 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії анального каналу високого ступеня градації (AIN 2/3), пов'язаної з ВПЛ. ВПЛ типу 6 та 11 відповідає приблизно за 90 % випадків генітальних кондилом та 10 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки низького ступеня злоякісності (CIN 1). CIN 3 та AIS вважаються найближчими попередниками інвазивного раку шийки матки.

Термін «передракові ураження статевих органів» означає внутрішньоепітеліальну неоплазію шийки матки високого ступеня градації (CIN 2/3), внутрішньоепітеліальну неоплазію вульви високого ступеня градації (VaIN 2/3) та внутрішньоепітеліальну неоплазію піхви високого ступеня градації (VaIN 2/3).

Термін «передракові ураження анального каналу», зазначений в розділі «Показання», означає внутрішньоепітеліальну неоплазію анального каналу високого ступеня градації (AIN 2/3).

Показання для застосування вакцини базуються на демонстрації ефективності вакцини Гардасил у пацієнтів жіночої статі віком від 16 до 45 років та у пацієнтів чоловічої статі віком від 16 до 26 років, а також на підтвердженні імуногенності вакцини Гардасил у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 15 років.

Клінічні дослідження

Ефективність у пацієнтів жіночої статі віком 16–26 років

Ефективність вакцини Гардасил оцінювали в рамках 4 плацебо-контрольованих подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень фази II та III за участю 20541 пацієнтів жіночої статі віком від 16 до 26 років, яким вводили вакцину без попереднього скринінгу на наявність інфекції ВПЛ.

Первинні кінцеві точки ефективності включали: ураження (генітальні бородавки, VIN, VaIN) вульви і піхви, CIN будь-якого ступеня диференціації та рак шийки матки, спричинені ВПЛ 6, 11, 16 або 18 (Протокол 013, FUTURE I); CIN 2/3, AIS і рак шийки матки, спричинені ВПЛ 16 або 18 (Протокол 015, FUTURE II); персистуючу інфекцію і захворювання, спричинені ВПЛ 6, 11, 16 або 18 (Протокол 007); персистуючу інфекцію, спричинену ВПЛ 16 (Протокол 005).

Первинні аналізи ефективності, що стосувалися типів ВПЛ вакцини (ВПЛ 6, 11, 16 і 18), проводили у передбаченій в протоколі популяції для оцінки ефективності [тобто наявність всіх 3 вакцинацій протягом 1 року з часу реєстрації для участі в дослідженні, відсутність значних відхилень від протоколу і відсутність ураження відповідним(-и) типом(-ами) ВПЛ до введення дози 1 і протягом 1 місяця після введення дози 3 (Місяць 7)].

Результати ефективності представлено у рамках комбінованого аналізу протоколів дослідження. Ефективність відносно CIN 2/3 або AIS, викликаних ВПЛ 16/18, підтверджується даними Протоколів 005 (тільки кінцеві точки, пов'язані з типом 16), 007, 013 і 015. Ефективність за усіма іншими кінцевими точками ґрунтується на Протоколах 007, 013 і 015.

Середня тривалість подальшого спостереження становила 4,0; 3,0; 3,0 і 3,0 року у Протоколах 005, 007, 013 і 015 відповідно. Середня тривалість подальшого спостереження в комбінованих Протоколах (005, 007, 013 і 015) становила 3,6 року. Результати окремих досліджень підтверджують результати комбінованого аналізу. Вакцина Гардасил була ефективною проти захворювання, викликаного будь-яким з чотирьох типів ВПЛ, що містяться у вакцині. Після закінчення дослідження учасники, включені в два дослідження III фази (Протокол-013 і Протокол-015), спостерігалися протягом періоду до 4 років (в середньому 3,7 року).

Цервікальна внутрішньоепітеліальна дисплазія (CIN) 2/3 ступеня (середньо- або високодиференційована дисплазія) і аденокарцинома in situ (AIS) використовувалися в клінічних випробуваннях як сурогатні маркери раку шийки матки.

У довгостроковому розширеному дослідженні за Протоколом 015 у період щеплення вакциною Гардасил в межах основного дослідження здійснювалося подальше спостереження за станом 2536 дівчат та жінок віком 16–23 роки. У передбаченій в протоколі популяції для оцінки ефективності жодних випадків захворювань, пов'язаних з ВПЛ (CIN тяжкого ступеня, пов'язаної з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18), не спостерігалось протягом періоду до 14 років (середня тривалість спостереження 11,9 року). У цьому дослідженні тривалий захист був статистично підтверджений приблизно до 12 років.

Ефективність у жінок віком 24–45 років

Ефективність вакцини Гардасил у жінок віком 24–45 років оцінювалася в 1 плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні III фази (Протокол 019, FUTURE III) за участю 3817 жінок, зареєстрованих і вакцинованих без доскринінгового обстеження на ВПЛ.

Первинні кінцеві точки ефективності включали комбіновану частоту персистуючої інфекції (протягом 6 місяців), генітальних кондилом, уражень вульви та піхви, CIN будь-якого ступеня, AIS і раку шийки матки, викликаних ВПЛ 6, 11, 16 або 18, і викликаних ВПЛ 16 або 18. Середня тривалість спостереження становила 4,0 року.

У тривалому розширеному дослідженні за Протоколом 019 у період щеплення вакциною Гардасил в межах основного дослідження здійснювалося подальше спостереження за станом 685 жінок віком 24–45 років. У передбаченій в протоколі популяції для оцінки ефективності жодного випадку захворювань, пов'язаних з ВПЛ (CIN будь-якого ступеня і шпильці кондиломи, пов'язані з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18), не спостерігалось протягом 10,1 року (середня тривалість періоду подальшого спостереження – 8,7 року).

Ефективність у жінок, неінфікованих відповідними вакцинними типами ВПЛ

Первинний аналіз ефективності проводився в групі популяції ефективності за протоколом (PRE) (тобто усі 3 вакцинації проведено протягом 1 року, відсутність значних порушень протоколу і неінфікованість відповідними типами ВПЛ перед введенням 1-ої дози і до закінчення 1 місяця після введення 3-ої дози (Місяць 7). Ефективність оцінювалася, починаючи з візиту на сьомому Місяці. В цілому 67 % учасників не були інфіковані жодним із 4 вакцинних типів ВПЛ (негативний результат ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) та серонегативність).

Ефективність вакцини Гардасил відносно частоти комбінованої персистуючої інфекції, генітальних кондилом, уражень вульви та піхви, CIN будь-якого ступеня, AIS і раку шийки матки, викликаних ВПЛ 6, 11, 16 або 18, становила 88,7 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 78,1; 94,8).

Ефективність вакцини Гардасил відносно частоти комбінованої персистуючої інфекції, генітальних кондилом, уражень вульви та піхви, CIN будь-якого ступеня, AIS і раку шийки матки, викликаних ВПЛ 16 або 18, становила 84,7 % (95 % ДІ: 67,5; 93,7).

Ефективність у жінок з/без наявності в анамнезі інфекції або захворювання, спричиненого типами ВПЛ 6, 11, 16 або 18

У популяцію повного аналізу (також відомого, як ІТТ) були включені пацієнтки (незалежно від статусу ВПЛ у 1 День), які отримали як мінімум по 1 дозі вакцини і у яких підрахунок випадків почався з 1 Дня. Ця популяція була приблизно аналогічною загальній популяції жінок за частотою виникнення інфекції або захворювання, викликаного ВПЛ, в момент включення в дослідження.

Ефективність вакцини Гардасил відносно частоти комбінованої персистуючої інфекції, генітальних кондилом, уражень вульви та піхви, CIN будь-якого ступеня, AIS і раку шийки матки, викликаних ВПЛ 6, 11, 16 або 18, становила 47,2 % (95 % ДІ: 33,5; 58,2).

Ефективність вакцини Гардасил відносно частоти комбінованої персистуючої інфекції, генітальних кондилом, уражень вульви та піхви, CIN будь-якого ступеня, AIS і раку шийки матки, викликаних ВПЛ 16 або 18, становила 41,6 % (95 % ДІ: 24,3; 55,2).

Ефективність у пацієнтів жіночої статі (16–45 років), інфікованих вакцинним типом ВПЛ (серопозитивний результат), що не визначався на момент вакцинації (негативний результат на ПЛР)

За даними ретроспективного аналізу у осіб (які отримали не менше однієї дози вакцини), інфікованих вакцинним типом ВПЛ (серопозитивний результат), що не визначався на момент вакцинації (негативний результат ПЛР), ефективність вакцини Гардасил щодо попередження захворювань, викликаних рецидивом того ж типу ВПЛ, становила 100 % (95 % ДІ: 62,8-100,0; 0 проти 12 випадків [n=2572 за результатами об'єднаних досліджень у дівчат та жінок віком 16–26 років]) відносно CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 і генітальних кондилом, викликаних ВПЛ 6, 11, 16 і 18, у дівчат та жінок віком 16–26 років. Ефективність становила 68,2 % (95 % ДІ: 17,9; 89,5; 6 проти 20 випадків [n=832 за результатами об'єднаних досліджень у дівчат та жінок віком 16–26 років та жінок віком 27–45 років]) відносно персистуючої інфекції, викликаного ВПЛ 16 і 18, у дівчат та жінок віком 16–45 років.

Ефективність у пацієнтів чоловічої статі віком від 16 до 26 років

Ефективність оцінювали проти пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18 зовнішніх шпилястих кондилом, внутрішньоепітеліальної неоплазії пеніса/промежини/періанальної зони 1-го/2-го/3-го ступеня та персистуючої інфекції.

Ефективність вакцини Гардасил оцінювали в плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні III фази (Протокол 020) за участю 4055 пацієнтів чоловічої статі віком від 16 до 26 років, яким провели вакцинацію без попереднього скринінгу на наявність ВПЛ-інфекції. Середня тривалість спостереження становила 2,9 року.

У дослідженні за Протоколом 020 у підгрупі з 598 чоловіків (Гардасил = 299; плацебо = 299), які мають статеві стосунки з іншими чоловіками, оцінювали ефективність проти внутрішньоепітеліальної неоплазії анального каналу (1-го/2-го/3-го ступеня) та раку анального каналу та внутрішньоанальної персистуючої інфекції.

Ефективність у пацієнтів чоловічої статі з попередньою інфекцією або хворобою, викликаною ВПЛ типу 6, 11, 16 або 18, або без такої інфекції

Популяція для повного аналізу включала пацієнтів чоловічої статі, незалежно від початкового статусу ВПЛ у 1 день, яким провели мінімум одну вакцинацію та для яких підрахунок виникнення попередньої інфекції або хвороби проводили, починаючи з 1 дня. Ця популяція наближається до загальної кількості чоловіків стосовно поширеності ВПЛ-інфекції або хвороби в момент включення у дослідження.

Ефективність вакцини Гардасил проти пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18 зовнішніх шпильчастих кондилом становила 68,1 % (95 % ДІ: 48,8-79,3).

Ефективність вакцини Гардасил проти пов'язаної з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18 внутрішньоепітеліальної неоплазії анального каналу 2-го/3-го ступеня та проти пов'язаної з ВПЛ типу 16 або 18 внутрішньоепітеліальної неоплазії анального каналу 2-го/3-го ступеня у чоловіків-гомосексуалістів становила відповідно 54,2 % (95 % ДІ: 18,0, 75,3; 18 випадків з 275 проти 39 випадків з 276) та 57,5 % (95 % ДІ: -1,8, 83,9; 8 випадків з 275 проти 19 з 276).

Захист від тяжких наслідків хвороби, викликаної ВПЛ, у пацієнтів чоловічої статі віком від 16 до 26 років

Вплив вакцини Гардасил на загальний ризик розвитку уражень зовнішніх статевих органів оцінювали після введення першої дози у 2545 осіб, які брали участь у дослідженні III фази для оцінки ефективності (Протокол 020). У пацієнтів чоловічої статі, у яких були відсутні до 14 найбільш поширених типів ВПЛ, введення вакцини Гардасил призводило до зменшення частоти появи уражень зовнішніх статевих органів, викликаних вакцинальними або невакцинальними типами ВПЛ, на 81,5 % (95 % ДІ: 58,0-93,0). Повний аналіз ефективності вакцини у популяції визначено за загальною частотою появи уражень зовнішніх статевих органів, була нижчою, а ступінь зменшення частоти становив 59,3 % (95 % ДІ: 40,0-72,9), оскільки Гардасил не впливає на перебіг інфекцій або захворювань, які були наявні на час вакцинації.

ВІЛ-інфіковані особи

Безпека та імуногенність вакцини оцінювалися в дослідженні у 126 пацієнтів віком від 7 до 12 років, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), з яких 96 досліджуваних отримали Гардасил. Сероконверсія за всіма чотирма антигенами спостерігалася у понад 96 % пацієнтів. Рівні СГТ (середній геометричний титр) були дещо нижчими, ніж ті, що спостерігалися у неінфікованих (ВІЛ) пацієнтів тієї ж вікової категорії в інших дослідженнях. Клінічна значущість нижчої відповіді невідома. Профіль безпеки дуже схожий на такий у неінфікованих (ВІЛ) пацієнтів в інших дослідженнях. Вакцинація не впливає на рівні CD4 % або РНК вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у плазмі крові.

Імунна відповідь на застосування вакцини Гардасил при дводозовій схемі вакцинації у осіб віком 9-13 років

Клінічне дослідження показало, що у дівчат, які отримали 2 дози вакцини проти ВПЛ протягом 6 місяців, відповідь антитіл до 4-х типів ВПЛ через 1 місяць після введення останньої дози була не менш ефективною, ніж у жінок молодого віку, які отримали 3 дози вакцини протягом 6 місяців.

На 7-й Місяць у групі згідно з протоколом досліджень імунна відповідь у дівчат віком 9–13 років (n=241), які отримали 2 дози вакцини Гардасил (на 0, 6 місяць), була не менш ефективною та номінально вищою, ніж імунна відповідь у дівчат та жінок віком 16–26 років (n=246), які отримали 3 дози вакцини Гардасил (на 0, 2, 6 місяць).

Через 36 місяців періоду спостереження показник СГТ у дівчат (2 дози, n=86) залишався не менш ефективним, ніж СГТ у жінок (3 дози, n=86) стосовно усіх 4 типів ВПЛ.

У цьому дослідженні у дівчат віком 9–13 років імунна відповідь після дводозової схеми введення вакцини була номінально нижчою, ніж відповідь після вакцинації 3-ма дозами (n=248 на 7 місяці; n=82 на 36 місяці). Клінічне значення цих даних невідоме.

Ретроспективний аналіз даних було проведено за результатами 120-місячного спостереження дівчат (2 дози, n=35; 3 дози, n=38) та жінок (3 дози, n=30). Коефіцієнти СГТ (дівчата, які отримували 2 дози/жінки, які отримували 3 дози) коливались від 0,99 до 2,02 для всіх 4 типів ВПЛ. Коефіцієнти СГТ (дівчата, які отримували 2 дози/дівчата, які отримували 3 дози) коливались від 1,10 до 2,82 для всіх 4 типів ВПЛ. Нижня межа 95 % ДІ всіх коефіцієнтів СГТ залишалася > 0,5 протягом 120-го місяця.

Рівень серопозитивності у дівчат та жінок був > 95 % для ВПЛ 6, 11 та 16, і показник серопозитивності для ВПЛ 18 був > 80 % у дівчат, які отримували 2 дози, > 90 % у дівчат, які отримували 3 дози, і > 60 % у жінок, які отримували 3 дози, у конкурентному імуноаналізі на основі Lumіnex.

Фармакокінетика

Не застосовано.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вакцина Гардасил показана до застосування дівчатам та жінкам віком від 9 до 45 років для попередження захворювань, які викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів, у тому числі раку шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу; передракових та диспластичних станів; генітальних кондилом; інфекцій, спричинених вірусом папіломи людини.

Вакцина Гардасил показана для попередження таких захворювань:

- рак шийки матки, вульви, піхви та раку анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18;
- генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені ВПЛ типів 6 та 11, та інфекції і наступні передракові або диспластичні стани, спричинені ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18;
- цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 2 та 3 ступеня (CIN 2/3) та аденокарцинома шийки матки *in situ* (AIS);
- цервікальна внутрішньоепітеліальна неоплазія 1 ступеня (CIN 1);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 2 та 3 ступеня (VIN 2/3);

- внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 2 та 3 ступеня (VaIN 2/3);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія вульви 1 ступеня (VIN 1) та внутрішньоепітеліальна неоплазія піхви 1 ступеня (VaIN 1);
- внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2 та 3 ступенів.

Вакцина Гардасил також показана дівчатам та жінкам віком від 9 до 26 років для попередження цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії (CIN), що пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 52 та 58, або аденокарциноми шийки матки *in situ* (AIS).

Вакцина Гардасил показана до застосування хлопчикам та чоловікам віком від 9 до 26 років для попередження захворювань та інфекцій, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18:

- рак анального каналу, спричинений ВПЛ типів 16 та 18;
- генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені ВПЛ типів 6 та 11.

Вакцина також показана для попередження передракових та диспластичних станів, спричинених ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18:

- внутрішньоепітеліальна неоплазія анального каналу (AIN) 1, 2 та 3 ступенів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини, включаючи тяжкі алергічні реакції до дріжджів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Особам, у яких розвиваються симптоми, які свідчать про гіперчутливість після введення дози препарату Гардасил, введення наступної дози вакцини протипоказано.

Як і щодо інших вакцин, застосування вакцини Гардасил потрібно відкласти у разі наявності у пацієнта гострого захворювання, що супроводжується лихоманкою. Наявність легкої інфекції, такої як незначна інфекція верхніх дихальних шляхів або субфебрильної температури, не є протипоказанням для вакцинації.

Особливі заходи безпеки.

Вакцина постачається у готовому вигляді; в її розчиненні або розведенні немає необхідності. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі.

Перед застосуванням добре збовтати. Для збереження особливостей суспензії перед застосуванням флакон з препаратом слід добре збовтати.

Лікарські засоби для парентерального введення перед застосуванням слід перевіряти візуально на наявність механічних часток та зміни кольору. За наявності механічних часток або при зміні кольору препарат слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Попередньо наповнений вакциною шприц призначений тільки для разового використання і тільки для однієї людини. При використанні флаконів з разовою дозою кожній людині препарат

вводять індивідуальними стерильними шприцом та голкою.

Використання флаконів з разовою дозою вакцини

Наберіть 0,5 мл суспензії із флакона з разовою дозою вакцини стерильною голкою в одноразовий шприц, що не містить консервантів, антисептиків і детергентів. Набрану вакцину слід відразу ввести, а флакон викинути.

Використання шприців з разовою дозою вакцини

Введіть весь вміст шприца.

Використання одноразових стерильних попередньо наповнених шприців з однією дозою в комплекті з захисним пристроєм

Використовуйте для введення вакцини вкладену голку. Якщо ви хочете використовувати іншу, переконайтесь, що голка надійно приєднується до шприца та її довжина не перевищує 2,5 см, що є необхідною умовою для правильної роботи захисного пристрою.

Зніміть ковпачок з кінця шприца. Натиснувши на обидва перешкоджаючих обертанням виступи, закріпіть шприц і приєднайте голку Люера поворотом за годинниковою стрілкою. Видаліть захисний ковпачок з голки.

При проведенні ін'єкції, як зазначено вище, натискайте на поршень, міцно втримуючи шприц і введіть всю дозу. Захисний пристрій голки не спрацює, якщо не буде уведена вся доза. Витягніть голку, відпустіть поршень і дайте шприцу переміститися нагору до повного закриття всієї голки. Для документування вакцинації відокремте етикетку, повільно потягнувши її. Помістіть використаний шприц у контейнер для гострих предметів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Особи, які отримували імуноглобулін або препарати крові протягом 6-ти місяців перед призначенням першої дози вакцини, були виключені з клінічних досліджень.

Застосування з іншими вакцинами

Одночасне введення вакцини Гардасил (для ін'єкційних вакцин - у різні ділянки тіла) з вакциною проти гепатиту В (рекомбінантна) не впливало на імунну відповідь типів ВПЛ. Показники серопротекції (кількість пацієнтів, у яких досягнуто серопротекційний рівень антитіл до вірусу гепатиту В ≥ 10 мМО/мл) не змінювалися (96,5 % при одночасній вакцинації і 97,5 % при вакцинації тільки вакциною проти гепатиту В). Середньгеометричні титри (СГТ) антитіл до вірусу гепатиту В були нижчими при одночасному застосуванні, але клінічне значення такого явища не встановлено.

Гардасил можна вводити одночасно з комбінованою бустерною вакциною проти дифтерії (d) і правця (T) з коклюшним [ацелюлярний компонент] (aP) та/або поліомієлітним [інактивованим] (IPV) компонентом (вакцини dTaP, dT-IPV, dTaP-IPV) без значущого впливу на відповідь антитіл на будь-який з компонентів будь-якої вакцини. Проте спостерігалася тенденція до зниження СГТ антитіл до ВПЛ у групі, що отримувала одночасно декілька вакцин. Клінічне значення цього спостереження не встановлено. Ці дані базуються на результатах клінічного дослідження, в якому одночасно застосовували комбіновану вакцину dTaP-IPV і першу дозу

Гардасил (див. розділ «Побічна дія»).

Одночасне застосування вакцини Гардасил із іншими вакцинами, окрім вищевказаних, не вивчалось.

Застосування з гормональними контрацептивами

Під час клінічних досліджень 57,5 % пацієнтів жіночої статі віком 16–26 років і 31,2 % жінок у віці 24–45 років, які отримали Гардасил, застосовували гормональні контрацептиви в період вакцинації. Застосування гормональних контрацептивів не впливало на якість імунної відповіді при застосуванні вакцини Гардасил.

Особливості застосування.

Відстежування

Для покращення відстежування біологічних лікарських засобів, необхідно чітко реєструвати назву та номер серії лікарського засобу, що застосовується.

Рішення про вакцинацію слід прийняти з урахуванням ризику попереднього інфікування ВПЛ та потенційної користі від вакцинації.

Як і у разі застосування всіх ін'єкційних вакцин, слід забезпечити набір лікарських засобів для невідкладної терапії на випадок розвитку анафілактичних реакцій (розвиваються рідкісно) після введення вакцини. На випадок розвитку анафілактичних реакцій особа повинна бути під наглядом медичного працівника не менше 30 хвилин після вакцинації.

Синкопе (непритомність), що іноді супроводжується падінням, може виникати після або навіть перед будь-якою вакцинацією, особливо у підлітків, як психогенна відповідь на ін'єкцію голкою. Такий стан іноді може супроводжуватися кількома неврологічними ознаками, наприклад тимчасовим порушенням зору, парестезією та тоніко-клонічними рухами кінцівок в період відновлення стану. Таким чином, після введення вакцини Гардасил слід спостерігати за станом пацієнтів протягом 15 хвилин. Важливо проводити процедуру в умовах, що дають змогу уникнути травми при непритомності.

Як і щодо інших вакцин, застосування препарату Гардасил не гарантує ефективності в усіх вакцинованих.

Гардасил забезпечує захист лише проти захворювань, викликаних ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18, та меншою мірою – проти захворювань, викликаних спорідненими типами ВПЛ (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»). Тому слід продовжувати вживати запобіжних заходів проти захворювань, що передаються статевим шляхом.

Гардасил застосовується лише з профілактичною метою та не впливає на активні ВПЛ-інфекції або встановлене клінічне захворювання. Встановлено, що Гардасил не має терапевтичного ефекту і тому вакцина не призначена для лікування раку шийки матки, диспластичних захворювань високого ступеня градації шийки матки, піхви та вульви або генітальних кондилом. Вакцина не призначена для профілактики прогресування інших уражень, викликаних ВПЛ.

Гардасил не призначений для профілактики новоутворень внаслідок вакцинації проти типів ВПЛ у пацієнтів, інфікованих такими типами ВПЛ, що існували на час вакцинації (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

При застосуванні вакцини Гардасил у дорослих жінок слід зважати на різну розповсюдженість типів ВПЛ у різних географічних зонах.

Вакцинація не є заміною рутинного скринінгу захворювань шийки матки. Оскільки жодна вакцина не забезпечує 100 % ефективність, а Гардасил не забезпечує захист проти кожного типу ВПЛ або проти існуючих інфекцій ВПЛ, рутинний скринінг захворювань шийки матки залишається надзвичайно важливим та проводиться відповідно до місцевих рекомендацій. Особам, що вакцинуються препаратом Гардасил не слід припиняти скринінг раку анального каналу, якщо він був рекомендований лікарем.

Безпека та імуногенність вакцини оцінювалися у пацієнтів віком від 7 до 12 років, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»). У осіб з порушенням імунологічної реактивності внаслідок застосування імуносупресантів, генетичного дефекту чи з інших причин, реакція на вакцину може бути відсутньою.

Слід з обережністю вводити цю вакцину пацієнтам з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями згортання крові через підвищений ризик розвитку кровотечі після внутрішньом'язового введення.

Для визначення тривалості захисної реакції було проведено довгострокові дослідження (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Відсутні дані про безпеку, імуногенність та ефективність переходу протягом щеплення вакциною Гардасил на інші вакцини, які не охоплюють такі ж самі типи ВПЛ. Тому важливо призначати одну й ту ж саму вакцину протягом всього періоду щеплення для встановленої схеми введення доз.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Спеціальні дослідження застосування вакцини вагітним жінкам не проводилися. Протягом програми клінічної розробки препарату у 3 819 жінок (вакцина n=1 894, плацебо n=1 925) повідомлялося як мінімум про один випадок вагітності. У осіб, які застосовували препарат Гардасил або плацебо, не було суттєвих відмінностей у типах вроджених аномалій або кількості вагітностей з несприятливим результатом. Такі дані стосовно вагітних жінок (більше 1 000 випадків) вказували на відсутність мальформацій, токсичності для плода і новонародженого.

Дані застосування вакцини Гардасил у період вагітності не вказували на проблеми безпеки застосування препарату. Проте цих даних недостатньо для того, щоб рекомендувати застосування вакцини Гардасил у період вагітності. Слід відкласти вакцинацію до завершення вагітності.

Годування груддю.

У жінок, які годують груддю, яким вводили Гардасил або плацебо протягом періоду вакцинації в ході клінічних досліджень, частота побічних реакцій у матерів та немовлят, яких годують груддю, була порівняною у групі щеплених вакциною і групі щеплених плацебо. Крім цього, імуногенність вакцини була порівняною у жінок, які годують груддю, та жінок, які не годують груддю, протягом періоду вакцинації. Тому Гардасил можна застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив відносно репродуктивної токсичності. У дослідженні на щурах не спостерігалось ніякого впливу на фертильність у самців.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводились.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Вакцину слід вводити шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Бажаним місцем введення є дельтовидний м'яз плеча або передньолатеральна ділянка верхньої частини стегна.

Препарат не можна вводити внутрішньовенно. Підшкірний та внутрішньошкірний способи введення препарату не вивчалися; такі методи введення не рекомендовано.

Дозування

Діти віком від 9 до 13 років включно

Гардасил можна застосовувати за схемою із двох доз (по 0,5 мл: 0 та 6 місяців).

Якщо другу дозу вводять раніше, ніж через 6 місяців після першої, то слід обов'язково ввести третю дозу.

Альтернативно, Гардасил можна застосовувати за трьохдозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Другу дозу слід вводити принаймні через 1 місяць після першої, а третю – як мінімум через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Діти віком від 14 років і дорослі

Гардасил слід застосовувати за трьохдозовою схемою (0,5 мл: 0, 2 та 6 місяців). Другу дозу слід вводити принаймні через 1 місяць після першої, а третю – як мінімум через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Гардасил слід застосовувати відповідно до офіційних рекомендацій.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил, рекомендовано завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил.

Необхідність застосування бустерної дози не встановлена.

Діти

Безпека і ефективність застосування препарату Гардасил дітям віком до 9 років не встановлені, даних немає.

Люди літнього віку

Дослідження ефективності при застосуванні вакцини людям віком понад 45 років не проводились, тому застосування даній категорії не рекомендовано.

Передозування.

Були повідомлення про випадки введення вакцини Гардасил у дозах, що перевищують рекомендовані. У цілому профіль побічних реакцій при передозуванні був співставним з профілем при введенні рекомендованих разових доз вакцини Гардасил.

Побічні реакції.

A. Резюме профілю безпеки

В 7 клінічних дослідженнях (6 плацебо-контрольованих) учасникам вводили вакцину Гардасил або плацебо в день реєстрації у дослідженні, і надалі – приблизно через 2 і 6 місяців. Декілька осіб (0,2 %) припинили участь у дослідженні з причини виникнення побічних реакцій. У всіх учасників досліджень (6 досліджень) та в заздалегідь визначеній підгрупі (1 дослідження) безпеку оцінювали за записами спостереження в картці вакцинації, що реєструвалися впродовж 14 днів після кожної ін'єкції вакцини Гардасил або плацебо. За картками вакцинації учасників дослідження, 10 088 осіб отримували Гардасил (6 995 дівчинки і жінки віком 9–45 років, 3 093 хлопчики і чоловіки віком 9–26 років на момент реєстрації в дослідженні) і 7 995 осіб (5 692 дівчинки і жінки та 2 303 хлопчики і чоловіки) отримували плацебо.

Найчастіше спостерігалися такі побічні реакції: побічні реакції в місці ін'єкції (77,1 % вакцинованих впродовж 5 днів після будь-якого візиту для проведення вакцинації) та головний біль (16,6 % вакцинованих). Ці побічні реакції зазвичай були легкої або помірної інтенсивності.

B. Таблиця побічних реакцій

У таблиці 1 представлено побічні реакції, пов'язані з введенням вакцини, що спостерігались у пацієнтів, яким вводили Гардасил, з частотою щонайменше 1,0 %, а також з більшою частотою, ніж у групі щеплених плацебо.

Побічні реакції класифікуються за наступною частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000 - < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), рідкісні ($< 1/10\ 000$).

Досвід постмаркетингового застосування

Таблиця 1 включає додаткові побічні реакції, які виникали спонтанно протягом постмаркетингового застосування вакцини Гардасил по всьому світу. Оскільки про ці реакції повідомлялося добровільно від невстановленої кількості людей, не завжди можна точно встановити їх частоту або причинно-наслідковий зв'язок з введенням вакцини. Як наслідок, частоту виникнення цих побічних реакцій визначено як «невідомо».

Таблиця 1. Побічні реакції після введення вакцини Гардасил за даними клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Невідомо	Целюліт* у місці ін'єкції
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Невідомо	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура*, лімфаденопатія*, аутоімунна гемолітична анемія
Порушення з боку імунної системи	Невідомо	Реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції*
Порушення з боку нервової системи	Дуже часті	Головний біль
	Невідомо	Гострий дисемінований енцефаломієліт*, запаморочення ¹ *, синдром Гійєна-Барре*, синкопе, що зрідка супроводжувалися тоніко-клонічними судомою*
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Часті	Нудота
	Невідомо	Блювання*
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Часті	Біль в кінцівках
	Невідомо	Артралгія*, міалгія*
Порушення загального характеру, а також порушення, що виникають у місці введення	Дуже часті	Еритема, біль, набряк у місці ін'єкції
	Часті	Лихоманка Гематома, свербіж у місці ін'єкції
	Невідомо	Астенія*, озноб*, слабкість*, нездужання*

*Побічні реакції, що виникли при постмаркетинговому застосуванні (частоту неможливо встановити за наявними даними).

¹Протягом клінічних досліджень запаморочення спостерігалось як найпоширеніша побічна реакція у жінок. У чоловіків більша частота виникнення запаморочення не спостерігалася в

групі щеплення вакциною порівняно з групою щеплення плацебо.

Крім цього, в клінічних дослідженнях нижчезазначені побічні реакції, які були визначені дослідником як пов'язані з вакциною або плацебо, спостерігалися з частотою нижче 1 %.

Порушення з боку органів дихання, грудної клітини та середостіння: рідкісні: бронхоспазм.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: поодинокі: кропив'янка.

9 випадків (0,06 %) кропив'янки спостерігалися в групі Гардасил, а 20 випадків (0,15 %) – в групі плацебо, що містив ад'ювант.

У клінічних дослідженнях в групі по вивченню безпеки учасники повідомляли про будь-які нові медичні стани, що виникали в період спостереження. Серед 15 706 осіб, які отримували Гардасил, та 13 617 осіб, які отримували плацебо, виявлено 39 випадків розвитку неспецифічного артриту/артропатії (24 в групі Гардасил та 15 в групі плацебо).

Клінічне дослідження за участю 843 здорових підлітків чоловічої і жіночої статі віком від 11 до 17 років введення першої дози вакцини Гардасил одночасно з комбінованою (інактивованою) бустерною вакциною для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент) та (інактивованою) вакциною проти поліомієліту показало підвищення частоти виникнення набряку у місці введення та головного болю після одночасного застосування вакцин. Різниця в частоті виникненні становила < 10 % та у більшості пацієнтів побічні реакції були слабкої або помірної інтенсивності.

Звітування про побічні реакції

Звітування про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиком, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці, і при візуальній зміні фізичних властивостей суспензії.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °C у захищеному від світла місці. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

Флакон

Первинна упаковка: по 0,5 мл (1 доза) суспензії у флаконі (об'єм 3 мл) з трубчатого боросилікатного скла типу I (USP/Eur.Ph.). Флакон укупорений хлорбутиловою пробкою з тефлоновим покриттям, під алюмінієвим обкатуванням, і закритий зеленою пластиковою кришкою.

Вторинна упаковка: по 1 або 10 флаконів вкладають в картонну коробку разом з інструкцією про медичне застосування.

Попередньо наповнений шприц

Первинна упаковка: по 0,5 мл (1 доза) суспензії в попередньо наповненому шприці (об'єм 1,5 мл) з боросилікатного скла типу 1 (USP/Eur.Ph.). Шприц із пристроєм для безпечного введення (або без нього), оснащений полікарбонатним захисним бромбутиловим ковпачком та поршнем, що зачинений пробкою із бутилкаучука та покритий силіконом. Попередньо наповнений шприц випускається у комплекті з 1 голкою.

1 попередньо наповнений шприц у комплекті з 1 голкою, поміщений у контурну коміркуву упаковку.

6 попередньо наповнених шприців, кожний у комплекті з 1 голкою, поміщені в контурну коміркуву упаковку.

Вторинна упаковка: по 1 або 6 попередньо наповнених шприців у комплекті з 1 голкою, поміщених в контурну коміркуву упаковку, вкладають в картонну коробку разом з інструкцією про медичне застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands.