

Состав

действующее вещество: papillomavirus (human types 6, 11, 16, 18).

Одна доза (0,5 мл) содержит:

действующие вещества: рекомбинантные антигены: L1 белок вируса папилломы человека в следующих количествах: тип 6 – 20 мкг, тип 11 – 40 мкг, тип 16 – 40 мкг, тип 18 – 20 мкг;

другие составляющие: алюминий в виде адъюванта алюминия гидроксифосфата сульфата, аморфного; натрия хлорид; L-гистидин; полисорбат 80; натрия борат; вода для инъекций.

Лекарственная форма

Суспензия для инъекций.

Основные физико-химические свойства: белая (вследствие наличия в составе квасцов) непрозрачная суспензия.

Фармакотерапевтическая группа

Вакцина против вируса папилломы человека (типов 6, 11, 16, 18) квадريفалентна. Код АТХ J07BM01.

Фармакологические свойства

Иммунологические и биологические свойства.

Фармакодинамика

Механизм действия

Гардасил представляет собой адъювантную неинфекционную рекомбинантную квадريفалентную вакцину, изготовленную из вирусобразных частиц (ВПЧ) высокой степени очистки основного капсидного белка (L1) вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 6, 11, 16 и 18.

Белки L1 производятся путем отдельной ферментации культурой дрожжевых клеток (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Штамм 1895)) по технологии рекомбинантной ДНК и образуют ВПЧ путем самосложения. ВПЧ для каждого типа очищаются и адсорбируются на аморфном адъюванте в виде сульфата алюминия гидроксифосфата (0,225 мг Al).

ВПЧ не содержат ДНК вируса, они не могут инфицировать клетки, не способны к репродукции и не вызывают заболевания. ВПЧ инфицирует только людей, но исследования на животных с аналогичными папилломавирусами свидетельствуют, что эффективность L1 ВПЧ вакцин опосредуется развитием гуморального иммунного ответа.

Было определено, что ВПЧ 16 и ВПЧ 18 являются причиной приблизительно 70% случаев рака шейки матки и 75–80% рака анального канала; 80% случаев аденокарциномы *in situ* (AIS); 45–70% случаев внутриэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени градации (CIN 2/3); 25% случаев внутриэпителиальной неоплазии шейки матки низкой степени градации (CIN 1); примерно 70% случаев внутриэпителиальной неоплазии вульвы (VIN 2/3) и влагалища (VaIN 2/3) высокой степени градации и 80% случаев внутриэпителиальной неоплазии анального канала высокой степени градации (AIN 2/3), связанной с ВПЧ. ВПЧ типа 6 и 11 соответствует примерно 90% случаев генитальных кондилом и 10% случаев внутриэпителиальной неоплазии шейки матки низкой степени злокачественности (CIN 1). CIN 3 и AIS считаются ближайшими предшественниками инвазивного рака шейки матки.

Термин «предраковые поражения половых органов» означает внутриэпителиальную неоплазию шейки матки высокой степени градации (CIN 2/3), внутриэпителиальную неоплазию вульвы высокой степени градации (VaIN 2/3) и внутриэпителиальную неоплазию влагалища высокой степени градации.

Термин "предраковые поражения анального канала", указанный в разделе "Показания", означает внутриэпителиальную неоплазию анального канала высокой степени градации (AIN 2/3).

Показания для применения вакцины основаны на демонстрации эффективности вакцины Гардасил у пациентов женского пола в возрасте от 16 до 45 лет и у пациентов мужского пола в возрасте от 16 до 26 лет, а также на подтверждении иммуногенности вакцины Гардасил у девочек и мальчиков от 9 до 15 лет.

Клинические исследования

Эффективность у пациентов женского пола 16–26 лет

Эффективность вакцины Гардасил оценивали в рамках 4 плацебо-контролируемых двойных слепых рандомизированных клинических исследований фазы II и III с участием 20541 пациентов женского пола в возрасте от 16 до 26 лет, которым вводили вакцину без предварительного скрининга на наличие инфекции ВПЧ.

Первичные конечные точки эффективности включали: поражения (генитальные бородавки, VIN, VaIN) вульвы и влагалища, CIN любой степени дифференциации и рак шейки матки, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 или 18 (Протокол 013, FUTURE I); CIN 2/3, AIS и рак шейки матки, вызванные ВПЧ 16 или 18 (Протокол 015, FUTURE II); персистирующую инфекцию и заболевания, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 или 18 (Протокол 007); персистирующую инфекцию, вызванную ВПЧ 16 (Протокол 005).

Первичные анализы эффективности, касавшиеся типов ВПЧ вакцины (ВПЧ 6, 11, 16 и 18), проводили в предусмотренной в протоколе популяции для оценки эффективности [т.е. протокола и отсутствие поражения соответствующим типом ВПЧ до введения дозы 1 и в течение 1 месяца после введения дозы 3 (месяц 7)].

Результаты эффективности представлены в рамках комбинированного анализа протоколов исследования. Эффективность в отношении CIN 2/3 или AIS, вызванных ВПЧ 16/18, подтверждается данными Протоколов 005 (только конечные точки, связанные с типом 16), 007, 013 и 015. Эффективность по всем остальным конечным точкам основывается на Протоколах 00 и 015. Средняя продолжительность последующего наблюдения составляла 4,0; 3,0; 3,0 и 3,0 года в Протоколах 005, 007, 013 и 015 соответственно. Средняя продолжительность последующего наблюдения в комбинированных протоколах (005, 007, 013 и 015) составляла 3,6 года. Результаты отдельных исследований подтверждают результаты комбинированного анализа. Вакцина Гардасил была эффективной против заболевания, вызванного любым из четырех типов ВПЧ, содержащихся в вакцине. После окончания исследования участники, включенные в два исследования III фазы (Протокол-013 и Протокол-015), наблюдались в течение периода до 4 лет (в среднем 3,7 года).

Цервикальная внутриэпителиальная дисплазия (CIN) 2/3 степени (средне- или высокодифференцированная дисплазия) и аденокарцинома in situ (AIS) использовались в клинических испытаниях как суррогатные маркеры рака шейки матки.

В долгосрочном расширенном исследовании Протокола 015 в период прививки вакциной Гардасил в рамках основного исследования осуществлялось дальнейшее наблюдение за состоянием 2536 девушек и женщин в возрасте 16-23 года. В предусмотренной в протоколе популяции для оценки эффективности никаких случаев заболеваний, связанных с ВПЧ (CIN тяжелой степени, связанной с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18), не наблюдалось в течение периода до 14 лет (средняя продолжительность наблюдения 11, 9 года). В этом исследовании длительная защита была статистически подтверждена примерно до 12 лет.

Эффективность у женщин в возрасте 24-45 лет

Эффективность вакцины Гардасил у женщин в возрасте 24–45 лет оценивалась в 1 плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы (Протокол 019, FUTURE III) с участием 3817 женщин, зарегистрированных и вакцинированных без доскринингового.

Первичные конечные точки эффективности включали комбинированную частоту персистирующей инфекции (в течение 6 месяцев), генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 или 18, и вызванных 18. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,0 года.

В длительном расширенном исследовании Протокола 019 в период прививки вакциной Гардасил в рамках основного исследования осуществлялось дальнейшее наблюдение за состоянием 685 женщин в возрасте 24-45 лет. В предусмотренной в протоколе популяции для оценки эффективности ни одного случая заболеваний, связанных с ВПЧ (CIN любой степени и шпильчатые кондиломы, связанные с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18), не наблюдалось в течение 10,1 года (средняя продолжительность периода последующего наблюдения – 8,7 года).

Эффективность у женщин, неинфицированных соответствующими вакцинными типами ВПЧ

Первичный анализ эффективности проводился в группе популяции эффективности по протоколу (PPE) (т.е. все 3 вакцинации проведено в течение 1 года, отсутствие значительных нарушений протокола и неинфицированность соответствующими типами ВПЧ перед введением 1-й дозы и до истечения 1 месяца после введения 3-й дозы (Месяц 7). Эффективность оценивалась, начиная с визита на седьмом месяце.

Эффективность вакцины Гардасил относительно частоты комбинированной персистирующей инфекции, генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 или 18, составляла 88,7 % (95 ДИ): 78,1;

Эффективность вакцины Гардасил относительно частоты комбинированной персистирующей инфекции, генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16 или 18, составляла 84,7% (95% ДИ: 63; ,7).

Эффективность у женщин с/без наличия в анамнезе инфекции или заболевания, вызванного типами ВПЧ 6, 11, 16 или 18

В популяцию полного анализа (также известного как ИТТ) были включены пациентки (независимо от статуса ВПЧ в 1 День), получившие как минимум по 1 дозе вакцины и у которых подсчет случаев начался с 1 Дня. Эта популяция была примерно аналогична общей популяции женщин по частоте возникновения инфекции или заболевания, вызванного ВПЧ, в момент включения в исследование.

Эффективность вакцины Гардасил относительно частоты комбинированной персистирующей инфекции, генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 или 18, составляла 47,2 % (3,5 %). ,5; 58,2).

Эффективность вакцины Гардасил относительно частоты комбинированной персистирующей инфекции, генитальных кондилом, поражений вульвы и влагалища, CIN любой степени, AIS и рака шейки матки, вызванных ВПЧ 16 или 18, составляла 41,6% (95% ДИ:5; ,2).

Эффективность у пациентов женского пола (16–45 лет), инфицированных вакцинным типом ВПЧ (сероположительный результат), который не определялся на момент вакцинации (отрицательный результат в ПЦР)

По данным ретроспективного анализа у лиц (получивших не менее одной дозы вакцины), инфицированных вакцинным типом ВПЧ (сероположительный результат), не определявшегося на момент вакцинации (отрицательный результат ПЦР), эффективность вакцины Гардасил по предупреждению заболеваний, вызванных рецидивом того же типа ВПЧ , составила 100 % (95 % ДИ: 62,8-100,0; 0 против 12 случаев [n=2572 по результатам объединенных исследований у девушек и женщин в возрасте 16–26 лет]) относительно CIN 2/3, VIN 2 /3, VaIN 2/3 и генитальных кондилом, вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18, у девочек и женщин в возрасте 16–26 лет. Эффективность составила 68,2 % (95 % ДИ: 17,9; 89,5; 6 против 20 случаев [n=832 по результатам объединенных исследований у девушек и женщин в возрасте 16–26 лет и женщин в возрасте 27–45 лет]) в отношении персистирующей инфекции, вызванной ВПЧ 16 и 18, у девушек и женщин в возрасте 16–45 лет.

Эффективность у пациентов мужского пола в возрасте от 16 до 26 лет

Эффективность оценивали против связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 наружных шпильчатых кондилом, внутриэпителиальной неоплазии пениса/промежности/перианальной зоны 1-й/2-й/3-й степени и персистирующей инфекции.

Эффективность вакцины Гардасил оценивали в плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы (Протокол 020) с участием 4055 пациентов мужского пола в возрасте от 16 до 26 лет, которым провели вакцинацию без предварительного скрининга на наличие. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,9 лет.

В исследовании по Протоколом 020 в подгруппе из 598 мужчин (Гардасил = 299; плацебо = 299), имеющих половые отношения с другими мужчинами, оценивали эффективность против внутриэпителиальной неоплазии анального канала (1-й/2-й/3-й степени) и рака анального канала и внутрианальной персистирующей инфекции.

Эффективность у пациентов мужского пола с предварительной инфекцией или болезнью, вызванной ВПЧ типа 6, 11, 16 или 18, или без такой инфекции

Популяция для полного анализа включала пациентов мужского пола независимо от начального статуса ВПЧ в 1 день, которым провели минимум одну вакцинацию и для которых подсчет возникновения предварительной инфекции или болезни проводили, начиная с 1 дня. Эта популяция приближается к общему количеству мужчин по поводу распространенности ВПЧ-инфекции или болезни в момент включения в исследование.

Эффективность вакцины Гардасил против связанных с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 наружных шпильчатых кондилом составила 68,1% (95% ДИ: 48,8-79,3).

Эффективность вакцины Гардасил против связанной с ВПЧ типов 6, 11, 16, 18 внутриэпителиальной неоплазии анального канала 2-й/3-й степени и против связанной с ВПЧ типа 16 или 18 внутриэпителиальной неоплазии анального канала 2-го/го степени у мужчин-гомосексуалистов составила соответственно 54,2% (95% ДИ: 18,0, 75,3; 18 случаев из 275 против 39 случаев из 276) и 57,5% (95% ДИ: -1,8, 83,9; 8 случаев из 275 против 19 из 276).

Защита от тяжелых последствий болезни, вызванной ВПЧ, у пациентов мужского пола в возрасте от 16 до 26 лет

Влияние вакцины Гардасил на общий риск развития поражений наружных половых органов оценивалось после введения первой дозы в 2545 человек, принимавших участие в исследовании III фазы для оценки эффективности (Протокол 020). У пациентов мужского пола, у которых отсутствовали до 14 наиболее распространенных типов ВПЧ, введение вакцины Гардасил приводило к уменьшению частоты появления поражений наружных половых органов, вызванных вакцинальными или невакцинальными типами ВПЧ, на 81,5% (95% ДИ: 58,0- 93,0). Полный анализ эффективности вакцины в популяции определен

по общей частоте появления поражений наружных половых органов, была ниже, а степень уменьшения частоты составила 59,3% (95% ДИ: 40,0-72,9), поскольку Гардасил не влияет на течение инфекций или заболеваний, которые имелись на время вакцинации.

ВИЧ-инфицированные лица

Безопасность и иммуногенность вакцины оценивались в исследовании у 126 пациентов в возрасте от 7 до 12 лет, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), из которых 96 испытуемых получили Гардасил. Сероконверсия по всем четырем антигенами наблюдалась у более чем 96% пациентов. Уровни СГТ (средний геометрический титр) были несколько ниже, чем наблюдавшиеся у неинфицированных (ВИЧ) пациентов той же возрастной категории в других исследованиях. Клиническая значимость более низкого ответа неизвестна. Профиль безопасности очень похож на таковой у неинфицированных (ВИЧ) пациентов в других исследованиях. Вакцинация не влияет на CD4% или РНК вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в плазме крови.

Иммунный ответ на применение вакцины Гардасил при двухдозовой схеме вакцинации у лиц 9–13 лет

Клиническое исследование показало, что у девушек, получивших 2 дозы вакцины против ВПЧ в течение 6 месяцев, ответ антител к 4-м типам ВПЧ через 1 месяц после введения последней дозы был не менее эффективным, чем у женщин молодого возраста, получивших 3 дозы вакцины. в течение 6 месяцев.

На 7-ю Луну в группе согласно протоколу исследований иммунный ответ у девушек в возрасте 9–13 лет (n=241), получивших 2 дозы вакцины Гардасил (на 0,6 месяц), был не менее эффективным и номинально выше, чем иммунный ответ у девушек и женщин в возрасте 16–26 лет (n=246), получивших 3 дозы вакцины Гардасил (на 0, 2, 6 месяц).

Через 36 месяцев периода наблюдения показатель СГТ у девочек (2 дозы, n=86) оставался не менее эффективным, чем СГТ у женщин (3 дозы, n=86) по отношению ко всем 4 типам ВПЧ.

В этом исследовании у девушек в возрасте 9–13 лет иммунный ответ после двухдозовой схемы введения вакцины был номинально ниже, чем ответ после вакцинации 3-мя дозами (n=248 на 7 мес; n=82 на 36 мес). Клиническое значение этих данных не известно.

Ретроспективный анализ данных был проведен по результатам 120-месячного наблюдения девушек (2 дозы, n=35; 3 дозы, n=38) и женщин (3 дозы, n=30). Коэффициенты СГТ (девушки, получавшие 2 дозы/женщины, получавшие 3 дозы)

колебались от 0,99 до 2,02 для всех 4 типов ВПЧ. Коэффициенты СГТ (девушки, получавшие 2 дозы/девушки, получавшие 3 дозы) колебались от 1,10 до 2,82 для всех 4 типов ВПЧ. Нижний предел 95 % ДИ всех коэффициентов СГТ оставался >0,5 в течение 120-го месяца.

Уровень серопозитивности у девочек и женщин был > 95% для ВПЧ 6, 11 и 16, и показатель серопозитивности для ВПЧ 18 был > 80% у девочек, получавших 2 дозы, > 90% у девочек, получавших 3 дозы, и > 60 % у женщин, получавших 3 дозы, в конкурентном иммуноанализе на основе Lumiplex.

Фармакокинетика

Не применим.

Показания

Вакцина Гардасил показана к применению девушкам и женщинам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов, в том числе рака шейки матки, вульвы, влагалища и рака анального канала; предраковых и диспластических состояний; генитальным кондилом; инфекций, вызванных вирусом папилломы человека

Вакцина Гардасил показана для предупреждения таких заболеваний:

рак шейки матки, вульвы, влагалища и рак анального канала, вызванный ВПЧ типов 16 и 18;

генитальные кондиломы (*Condyloma acuminata*), вызванные ВПЧ типов 6 и 11, и инфекции и последующие предраковые или диспластические состояния, вызванные ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18;

цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 2 и 3 степени (СИН 2/3) и аденокарцинома шейки матки *in situ* (AIS);

цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1 степени (СИН 1);

внутриэпителиальная неоплазия вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3);

внутриэпителиальная неоплазия влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3);

внутриэпителиальная неоплазия вульвы 1 степени (VIN 1) и

внутриэпителиальная неоплазия влагалища 1 степени (VaIN 1);

внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1, 2 и 3 степеней.

Вакцина Гардасил также показана девушкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет для предупреждения цервикальной внутриэпителиальной неоплазии (СИН), связанной с ВПЧ типов 31, 33, 52 и 58, или аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS).

Вакцина Гардасил показана к применению мальчикам и мужчинам в возрасте от 9 до 26 лет для предупреждения заболеваний и инфекций, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18:

рак анального канала, вызванный ВПЧ типов 16 и 18;
генитальные кондиломы (*Condyloma acuminata*), вызванные ВПЧ типов 6 и 11.

Вакцина также показана для предупреждения предраковых и диспластических состояний, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18:

внутриэпителиальная неоплазия анального канала (AIN) 1, 2 и 3 степеней.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или любому компоненту вакцины, включая тяжелые аллергические реакции к дрожжам (см. раздел «Фармакодинамика»).

Лицам, у которых развиваются симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности после введения дозы Гардасила, введение следующей дозы вакцины противопоказано.

Как и в отношении других вакцин, применение вакцины Гардасил следует отложить при наличии у пациента острого заболевания, сопровождающегося лихорадкой. Наличие легкой инфекции, такой как незначительная инфекция верхних дыхательных путей или субфебрильной температуры, не является противопоказанием для вакцинации.

Особые меры безопасности

Вакцина поставляется в готовом виде; в ее растворении или разведении нет необходимости. Следует использовать рекомендованную дозировку в полном объеме.

Перед применением хорошо взболтать. Для сохранения особенностей суспензии перед применением флакона с препаратом следует хорошо взболтать.

Лекарственные средства для парентерального введения перед применением следует визуально проверять на наличие механических частиц и изменения цвета. При наличии механических частиц или при изменении цвета препарат следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Предварительно наполненный вакциной шприц предназначен только для разового использования и только для одного человека. При использовании

флаконов с разовой дозой каждому человеку вводят индивидуальными стерильным шприцем и иглой.

Использование флаконов с разовой дозой вакцины

Наберите 0,5 мл суспензии из флакона с разовой дозой вакцины стерильной иглой в одноразовый шприц, не содержащий консервантов, антисептиков и детергентов. Набранную вакцину следует сразу же ввести, а флакон выбросить.

Использование шприцев с разовой дозой вакцины

Введите все содержимое шприца.

Использование одноразовых стерильных предварительно наполненных шприцев с одной дозой в комплекте с защитным устройством

Для ввода вакцины используйте вложенную иглу. Если вы хотите использовать другую, убедитесь, что игла надежно подсоединяется к шприцу и ее длина не превышает 2,5 см, что является необходимым условием для правильной работы защитного устройства.

Снимите колпачок с конца шприца. Нажав на оба препятствующих вращению выступа, закрепите шприц и присоедините иглу Люера поворотом по часовой стрелке. Удалите защитный колпачок из иглы.

При проведении инъекции, как указано выше, нажимайте на поршень, крепко удерживая шприц и введите всю дозу. Защитное устройство иглы не сработает, если не будет введена вся доза. Выньте иглу, отпустите поршень и дайте шприцу переместиться вверх до полного закрытия всей иглы. Для документирования вакцинации разделите этикетку, медленно потянув ее. Поместите использованный шприц в контейнер для острых предметов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лица, получавшие иммуноглобулин или препараты крови в течение 6 месяцев перед назначением первой дозы вакцины, были исключены из клинических исследований.

Применение с другими вакцинами

Одновременное введение вакцины Гардасил (для инъекционных вакцин – в разные участки тела) с вакциной против гепатита В (рекомбинантный) не влияло на иммунный ответ типов ВПЧ. Показатели серопротекции (количество пациентов, у которых достигнут серопротекционный уровень антител к вирусу гепатита В ≥ 10 мМЕ/мл) не изменялись (96,5% при одновременной вакцинации

и 97,5% при вакцинации только вакциной против гепатита В).

Среднегеометрические титры (СГТ) антител к вирусу гепатита В были более низкими при одновременном применении, но клиническое значение такого явления не установлено.

Гардасил можно вводить одновременно с комбинированной бустерной вакциной против дифтерии (d) и столбняка (Т) с коклюшным [ацеллюлярным компонентом] (aP) и/или полиомиелитным [инактивированным] (IPV) компонентом (вакцины dTaP, dT-IPV, dTaP-IPV) без значимого воздействия на антител на любой из компонентов любой вакцины. Однако наблюдалась тенденция к снижению СГТ антител к ВПЧ в группе, получавшей одновременно несколько вакцин.

Клиническое значение этого наблюдения не установлено. Эти данные основаны на результатах клинического исследования, в котором одновременно применяли комбинированную вакцину dTaP-IPV и первую дозу Гардасила (см. раздел «Побочное действие»).

Одновременное применение вакцины Гардасил с другими вакцинами, кроме вышеуказанных, не изучалось.

Применение с гормональными контрацептивами

Во время клинических исследований 57,5% пациентов женского пола 16–26 лет и 31,2% женщин в возрасте 24–45 лет, получивших Гардасил, применяли гормональные контрацептивы в период вакцинации. Применение гормональных контрацептивов не влияло на качество иммунного ответа при применении вакцины Гардасил.

Особенности по применению

Отслеживание

Для улучшения отслеживания биологических лекарственных средств необходимо четко регистрировать название и номер применяемой серии лекарственного средства.

Решение о вакцинации следует принять с учетом риска предварительного инфицирования ВПЧ и потенциальной пользы от вакцинации.

Как и при применении всех инъекционных вакцин, следует обеспечить набор лекарственных средств для неотложной терапии на случай развития анафилактических реакций (развиваются редко) после введения вакцины. В случае развития анафилактических реакций лицо должно быть под наблюдением медицинского работника не менее 30 минут после вакцинации.

Синкопе (обморок), иногда сопровождающееся падением, может возникать после или даже перед любой вакцинацией, особенно у подростков, как психогенный ответ на инъекцию иглой. Такое состояние иногда может сопровождаться несколькими неврологическими признаками, например, временным нарушением зрения, парестезией и тонико-клоническими движениями конечностей в период восстановления состояния. Таким образом, после введения вакцины Гардасил следует наблюдать за состоянием пациентов в течение 15 минут. Важно проводить процедуру в условиях, позволяющих избежать травмы при обмороке.

Как и в отношении других вакцин, применение препарата Гардасил не гарантирует эффективности у всех вакцинированных.

Гардасил обеспечивает защиту только против заболеваний, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, и в меньшей степени – против заболеваний, вызванных родственными типами ВПЧ (см. раздел «Иммунологические и биологические свойства»). Поэтому следует продолжать принимать меры предосторожности против заболеваний, передающихся половым путем.

Гардасил применяется только в профилактических целях и не влияет на активные ВПЧ-инфекции или установленное клиническое заболевание. Установлено, что Гардасил не оказывает терапевтического эффекта и поэтому вакцина не предназначена для лечения рака шейки матки, диспластических заболеваний высокой степени градации шейки матки, влагалища и вульвы или генитальных кондилом. Вакцина не предназначена для профилактики прогрессирования других поражений, вызванных ВПЧ.

Гардасил не предназначен для профилактики новообразований вследствие вакцинации против типов ВПЧ у пациентов, инфицированных такими типами ВПЧ, которые существовали во время вакцинации (см. Иммунологические и биологические свойства).

При применении вакцины Гардасил у взрослых женщин следует учитывать различную распространенность типов ВПЧ в разных географических зонах.

Вакцинация не является заменой рутинного скрининга заболеваний шейки матки. Поскольку ни одна вакцина не обеспечивает 100% эффективность, а Гардасил не обеспечивает защиту против каждого типа ВПЧ или существующих инфекций ВПЧ, рутинный скрининг заболеваний шейки матки остается чрезвычайно важным и проводится в соответствии с местными рекомендациями. Лицам, вакцинируемым препаратом Гардасил, не следует прекращать скрининг рака анального канала, если он был рекомендован врачом.

Безопасность и иммуногенность вакцины оценивались у пациентов в возрасте от 7 до 12 лет, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (см. раздел «Иммунологические и биологические свойства»). У лиц с нарушением иммунологической реактивности вследствие применения иммуносупрессантов, генетического дефекта или других причин, реакция на вакцину может отсутствовать.

Следует с осторожностью вводить эту вакцину пациентам с тромбоцитопенией или какими-либо нарушениями свертывания крови из-за повышенного риска развития кровотечения после внутримышечного введения.

Для определения длительности защитной реакции были проведены долгосрочные исследования (см. раздел «Иммунологические и биологические свойства»).

Отсутствуют данные о безопасности, иммуногенности и эффективности перехода в течение прививки вакциной Гардасил на другие вакцины, которые не охватывают такие же типы ВПЧ. Поэтому важно назначать одну и ту же вакцину в течение всего периода прививки для установленной схемы введения доз.

Натрий

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, т.е. практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Специальные исследования применения вакцины беременным женщинам не проводились. В течение программы клинической разработки препарата у 3819 женщин (вакцина n=1894, плацебо n=1925) сообщалось как минимум об одном случае беременности. У лиц, применявших препарат Гардасил или плацебо, не было существенных отличий в типах врожденных аномалий или количества беременностей с неблагоприятным исходом. Такие данные по беременным женщинам (более 1 000 случаев) указывали на отсутствие мальформаций, токсичности для плода и новорожденного.

Данные применения вакцины Гардасил в период беременности не указывали на проблему безопасности применения препарата. Однако этих данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать применение вакцины Гардасил в период беременности. Следует отложить вакцинацию до завершения беременности.

Кормление грудью.

У женщин, кормящих грудью, которым вводили Гардасил или плацебо в течение периода вакцинации в ходе клинических исследований, частота побочных реакций в мам и младенцев, кормящих грудью, была сравнима в группе привитых вакциной и группе привитых плацебо. Кроме этого, иммуногенность вакцины была сравнима у женщин, кормящих грудью, и женщин, не кормящих грудью, в течение периода вакцинации. Поэтому Гардасил можно применять женщинам, кормящим грудью.

фертильность.

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное влияние на репродуктивную токсичность. В исследовании на крысах не наблюдалось никакого влияния на фертильность у самцов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не проводились.

Способ применения и дозы

Способ применения

Вакцину следует вводить путем внутримышечной инъекции. Желательным местом введения является дельтовидная мышца плеча или переднелатеральный участок верхней части бедра.

Препарат нельзя вводить внутривенно. Подкожные и внутрикожные способы введения препарата не изучались; такие методы введения не рекомендуются.

Дозировка

Дети от 9 до 13 лет включительно

Гардасил можно применять по схеме двух доз (по 0,5 мл: 0 и 6 месяцев).

Если вторую дозу вводят раньше, чем через 6 месяцев после первой, следует обязательно ввести третью дозу.

Альтернативно, Гардасил можно применять по трехдозовой схеме (0,5 мл: 0, 2 и 6 месяцев). Вторую дозу следует вводить как минимум через 1 месяц после первой, а третью – как минимум через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы

следует ввести в течение 1 года.

Дети от 14 лет и взрослые

Гардасил следует применять по трехдозовой схеме (0,5 мл: 0, 2 и 6 месяцев). Вторую дозу следует вводить как минимум через 1 месяц после первой, а третью – как минимум через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы следует ввести в течение 1 года.

Гардасил следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

Лицам, получившим первую дозу вакцины Гардасил, рекомендуется завершить полный курс прививки вакциной Гардасил.

Необходимость применения бустерной дозы не установлена.

Дети

Безопасность и эффективность применения Гардасила детям до 9 лет не установлены, данных нет.

Люди пожилого возраста

Исследования эффективности при применении вакцины людям старше 45 лет не проводились, поэтому применение данной категории не рекомендовано.

Передозировка

Были сообщения о случаях введения вакцины Гардасил в дозах, превышающих рекомендуемые. В целом, профиль побочных реакций при передозировке был сопоставим с профилем при введении рекомендованных разовых доз вакцины Гардасил.

Побочные эффекты

А. Резюме профиля безопасности

В 7 клинических исследованиях (6 плацебо-контролируемых) участникам вводили вакцину Гардасил или плацебо в день регистрации в исследовании, и в дальнейшем – примерно через 2 и 6 месяцев. Несколько человек (0,2%) прекратили участие в исследовании по причине возникновения побочных реакций. У всех участников

исследований (6 исследований) и в предварительно определенной подгруппе (1 исследование) безопасность оценивали по записям наблюдения в карточке вакцинации, которые регистрировались в течение 14 дней после каждой инъекции вакцины Гардасил или плацебо. По карточкам вакцинации участников исследования, 10 088 человек получали Гардасил (6 995 девочки и женщины в возрасте 9–45 лет, 3 093 мальчика и мужчины в возрасте 9–26 лет на момент регистрации в исследовании) и 7 995 человек (5 692 девочки и женщины и 2303 мальчика и мужчины) получали плацебо.

Чаще наблюдались следующие побочные реакции: побочные реакции в месте инъекции (77,1% вакцинированных в течение 5 дней после любого визита для проведения вакцинации) и головные боли (16,6% вакцинированных). Эти побочные реакции обычно являлись легкой или умеренной интенсивности.

В. Таблица побочных реакций

Клинические исследования В таблице 1 представлены побочные реакции, связанные с введением вакцины, которые наблюдались у пациентов, которым вводили Гардасил, с частотой не менее 1,0%, а также с большей частотой, чем в группе привитых плацебо. Побочные реакции классифицируются по следующей частоте: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100 - < 1/10$), редкие ($\geq 1/1000 - < 1/100$), единичные ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), редкие ($< 1/10000$).

Опыт постмаркетингового применения

Таблица 1 включает дополнительные побочные реакции, которые спонтанно возникали в течение постмаркетингового применения вакцины Гардасил по всему миру. Поскольку об этих реакциях сообщалось добровольно от не установленного количества людей, не всегда можно точно установить их частоту или причинно-следственную связь с введением вакцины. Как следствие, частота возникновения этих побочных реакций определена как «неизвестно».

Таблица 1. Побочные реакции после введения вакцины Гардасил по данным клинических исследований и постмаркетингового наблюдения

Класс систем органов	Частота	Побочные реакции
Инфекции и инвазии	Неизвестно	Целлюлит* в месте инъекции
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Неизвестно	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*, лимфаденопатия*, аутоиммунная гемолитическая анемия
Со стороны иммунной системы	Неизвестно	Реакции повышенной чувствительности, включая анафилактические/анафлактоидные реакции*
Со стороны нервной системы	Очень часты	Головная боль
	Неизвестно	Острый диссеминированный энцефаломиелит*, головокружение ^{1,*} , синдром Гийена-Барре*, синкопе, изредка сопровождавшиеся тонико-клоническими судорогами*
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота
	Неизвестно	Рвота*

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Боль в конечностях
	Неизвестно	Артралгия*, миалгия*
Нарушения общего характера, а также нарушения, возникающие в месте введения	Очень часты	Эритема, боль, отек в месте инъекции
	Часто	Лихорадка Гематома, зуд в месте инъекции
	Неизвестно	Астения*, озноб*, слабость*, недомогание*

*Побочные реакции, возникшие при постмаркетинговом применении (частоту невозможно установить по имеющимся данным).

1 На протяжении клинических исследований головокружение наблюдалось как наиболее распространенная побочная реакция у женщин. У мужчин большая частота возникновения головокружения не наблюдалась в прививочной группе вакциной по сравнению с группой прививки плацебо.

Кроме этого, в клинических исследованиях нижеперечисленные побочные реакции, которые были определены исследователем как связанные с вакциной или плацебо, наблюдались с частотой ниже 1%.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения: редкие: бронхоспазм.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: единичные: крапивница.

9 случаев (0,06%) крапивницы наблюдались в группе Гардасил, а 20 случаев (0,15%) – в группе плацебо, содержащей адьювант.

В клинических исследованиях в группе по изучению безопасности участники сообщали о любых новых медицинских состояниях, возникающих в период наблюдения. Среди 15 706 человек, получавших Гардасил, и 13 617, получавших плацебо, выявлено 39 случаев развития неспецифического артрита/артропатии (24 в группе Гардасил и 15 в группе плацебо).

Клиническое исследование с участием 843 здоровых подростков мужского и женского пола в возрасте от 11 до 17 лет введения первой дозы вакцины Гардасил одновременно с комбинированной (инактивированной) бустерной вакциной для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (ацеллюлярный компонент) и (инактивировано частоты возникновения отека в месте введения и головных болей после одновременного применения вакцин. Разница в частоте возникновения составляла < 10% и у большинства пациентов побочные реакции были слабой или умеренной интенсивности.

Отчет о побочных реакциях

Отчет о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет немаловажное значение.

Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска, связанных с применением лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке, и при визуальном изменении физических свойств суспензии.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

При отсутствии исследований совместимости это лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Упаковка

Флакон

Первичная упаковка: по 0,5 мл (1 доза) суспензии во флаконе (объем 3 мл) из трубчатого боросиликатного стекла типа I (USP/Eur.Ph.). Флакон укупорен хлорбутиловой пробкой с тефлоновым покрытием, под алюминиевой обкаткой, и закрыт зеленой пластиковой крышкой.

Вторичная упаковка: по 1 или 10 флаконов укладывают в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Предварительно наполненный шприц

Первичная упаковка: по 0,5 мл (1 доза) суспензии в предварительно наполненном шприце (объем 1,5 мл) из боросиликатного стекла типа 1 (USP/Eur.Ph.). Шприц с устройством для безопасного ввода (или без него), оснащен поликарбонатным защитным бромбутиловым колпачком и поршнем, закрытый пробкой из бутилкаучука и покрытый силиконом. Предварительно наполненный шприц выпускается в комплекте с 1 иглой.

1 предварительно наполненный шприц в комплекте с 1 иглой, помещенный в контурную ячеичную упаковку.

6 предварительно наполненных шприцев, каждый в комплекте с 1 иглой, помещены в контурную ячеичную упаковку.

Вторичная упаковка: по 1 или 6 предварительно наполненных шприцев в комплекте с 1 иглой, помещенных в контурную ячеичную упаковку, укладывают в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

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

Адрес

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