

ИНСТРУКЦИЯ

по применению

ГАРДАСИЛ

Вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)

Лекарственная форма: суспензия для внутримышечного введения.

Квадριвалентная вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) представляет собой стерильную суспензию для внутримышечного введения, приготовленную из смеси высокоочищенных вирусоподобных частиц (ВВЧ) рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Белки L1 продуцируются путем отдельной ферментации в рекомбинантных *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Штамм 1895) и образуют ВВЧ путем самосборки. ВВЧ для каждого типа очищаются и адсорбируются на алюминийсодержащем адъюванте (аморфный гидроксифосфата сульфат алюминия).

СОСТАВ

Одна доза (0,5 мл) содержит:

Активные вещества: L1 белок вируса папилломы человека в следующих количествах: тип 6 (20 мкг), тип 11 (40 мкг), тип 16 (40 мкг), тип 18 (20 мкг).

Вспомогательные вещества: алюминий в виде адъюванта алюминия гидроксифосфата сульфата аморфного – 225 мкг, натрия хлорид – 9,56 мг, L-гистидин – 0,78 мг, полисорбат 80 – 50 мкг, натрия борат – 35 мкг, вода для инъекций до 0,5 мл.

Вакцина не содержит консервантов или антибиотиков.

ОПИСАНИЕ

Непрозрачная суспензия белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусные вакцины. Вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)

КОД АТС: J07BM01

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Вакцина ГАРДАСИЛ – адъювантная, неинфекционная, рекомбинантная, квадριвалентная вакцина, приготовленная из смеси ВВЧ основного капсидного белка (L1) ВПЧ типов 6, 11,

16 и 18. ВВЧ не содержат ДНК вируса, поэтому они не инфицируют клетки, не способны к репродукции и не вызывают заболевание. ВПЧ инфицирует только человека, но экспериментальные исследования на животных аналогичных папилломавирусов свидетельствуют о том, что эффективность вакцин с ВВЧ L1 VLP опосредована развитием гуморального иммунного ответа.

По оценкам, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 несут ответственность примерно за 70 % случаев рака шейки матки; 80 % случаев аденокарциномы *in situ* (AIS); 45–70 % случаев цервикальной внутриэпителиальной дисплазии высокой степени (CIN 2/3); 25 % случаев цервикальной внутриэпителиальной дисплазии низкой степени (CIN 1); приблизительно 70 % случаев внутриэпителиальной дисплазии высокой степени, связанной с ВПЧ, вульвы (VIN 2/3) и влагалища (VaIN 2/3). ВПЧ 6 и 11 несут ответственность примерно за 90 % случаев генитальных кондилом и 10 % случаев цервикальной внутриэпителиальной дисплазии низкой степени (CIN 1). CIN 3 и AIS считаются непосредственными (прямыми) предшественниками инвазивного рака шейки матки. Термин «предраковые генитальные поражения» в разделе «Назначение» соответствует цервикальной внутриэпителиальной дисплазии высокой степени (CIN 2/3), внутриэпителиальной дисплазии вульвы высокой степени (VIN 2/3) и внутриэпителиальной дисплазии влагалища высокой степени (VaIN 2/3). Показания для применения вакцины основаны на демонстрации эффективности ГАРДАСИЛ у женщин в возрасте 16–45 лет и у мужчин в возрасте 16–26 лет и на демонстрации иммуногенности ГАРДАСИЛ у детей и подростков в возрасте 9–15 лет.

НАЗНАЧЕНИЕ

Вакцина ГАРДАСИЛ показана к применению в возрасте от 9 лет для профилактики:

- предраковых генитальных поражений (шейки матки, вульвы и влагалища) и рака шейки матки, вызванных определенными онкогенными типами ВПЧ;
- генитальных кондилом (*condiloma acuminata*), вызванных определенными типами ВПЧ.

ГАРДАСИЛ следует применять в соответствии с официальными рекомендациями.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка

Пациенты от 9 до 13 лет, включительно

ГАРДАСИЛ может быть применен в соответствии с 2-дозовой схемой (0,5 мл в 0,6 месяцев).

Если вторая доза вакцины применена ранее, чем через 6 месяцев после первой дозы, то обязательно должна быть применена и третья доза.

Альтернативно, ГАРДАСИЛ можно применять согласно 3-дозовой схеме (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев). Вторая доза вводится не ранее, чем через месяц после первой, а третья доза вводится не ранее, чем через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы должны быть введены в течение 1 года.

Пациенты от 14 лет и старше

ГАРДАСИЛ следует применять согласно 3-дозовой схеме (0.5 мл в 0, 2, 6 месяцев).

Вторая доза вводится не ранее, чем через месяц после первой, а третья доза вводится не ранее, чем через 3 месяца после второй дозы. Все три дозы должны быть введены в течение 1 года.

Использование ГАРДАСИЛа должно проводиться в соответствии с официальными рекомендациями.

Педиатрические пациенты

Безопасность и эффективность ГАРДАСИЛа у детей младше 9 лет не исследовалась.

Нет доступных данных. (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

Рекомендуется, чтобы лица, получившие первую дозу вакцины ГАРДАСИЛ, завершили курс вакцинации препаратом ГАРДАСИЛ.

Необходимость дополнительного введения вакцины в отдаленные сроки после первичной вакцинации не установлена.

Способ применения. Вакцину следует вводить путем внутримышечной инъекции. Предпочтительным участком введения является дельтовидная мышца плеча или переднелатеральная область верхней части бедра.

Нельзя вводить ГАРДАСИЛ внутривенно. Подкожное и внутривожное введение не изучалось. Такие методы введения не рекомендованы.

Применение предварительно наполненного шприца. Перед каждым использованием необходимо встряхивать. Присоединить иглу: накручиваем по часовой стрелке, пока она не будет зафиксирована на шприце. Целую дозу вводить согласно стандартному протоколу.

Перед применением следует проводить визуальную проверку парентеральных лекарственных препаратов на присутствие механических примесей и изменение цвета. При наличии механических примесей или изменения цвета вакцину следует выбросить. Любой неиспользованный продукт или упаковку следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Краткий обзор профиля безопасности

В 7 клинических исследованиях (6 плацебоконтролируемых) участникам вводили вакцину ГАРДАСИЛ или плацебо в день регистрации в исследование, и в дальнейшем –

приблизительно через 2 и 6 месяцев. Несколько человек (0,2 %) прекратили участие в исследовании по причине возникновения побочных реакций. В популяции всех испытуемых (6 исследований) или в одной предварительно определенной подгруппе (одно исследование) безопасность оценивалась по записям наблюдения в карточке вакцинации, проводившимся в течение 14 дней после каждой инъекции вакцины ГАРДАСИЛ или плацебо. Из участников, которых наблюдали по карточке вакцинации, 10088 человек получали ГАРДАСИЛ (6995 девочек и женщин в возрасте 9–45 лет, 3093 мальчиков и мужчин в возрасте 9–26 лет на момент регистрации в исследование), и 7995 человек (5692 девочек и женщин и 2303 мальчиков и мужчин) получали плацебо.

Наиболее часто наблюдаемыми побочными реакциями были побочные реакции в месте инъекции (77,1 % вакцинируемых в течение 5 дней после любого визита к врачу для вакцинации), головная боль (16,6 % вакцинируемых). Эти побочные реакции были слабой или умеренной степени тяжести.

Табличный обзор побочных реакций

Клинические исследования

В таблице 1 представлены побочные реакции, связанные с введением вакцины, частота которых более чем на 1 % превышала таковую у лиц, получавших плацебо. Они перечислены согласно частоте и классам систем органов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Постмаркетинговый опыт

В таблицу 1 также включены дополнительные побочные реакции, о которых спонтанно сообщалось во время постмаркетингового применения вакцины ГАРДАСИЛ во всем мире. Поскольку эти явления сообщались на добровольной основе, не представляется возможным правильно оценить их частоту или установить причинную связь с воздействием вакцины. Соответственно, частота таких побочных явлений квалифицировалась как «неизвестно».

Таблица 1

Побочные явления после применения вакцины ГАРДАСИЛ по результатам клинических исследований и постмаркетингового наблюдения

| Класс системы органов | Частота | Побочные явления |
|--|----------------|---|
| Инфекции и инвазии | Неизвестно | Целлюлит в месте инъекции* |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Неизвестно | Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*, лимфаденопатия* |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Неизвестно | Реакции гиперчувствительности, в том числе анафилактические/анафлактоидные реакции* |

| | | |
|--|-------------|---|
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто | Головная боль |
| | Неизвестно | Острый диссеминированный энцефалит*, головокружение ¹ *, синдром Гийена – Барре*, синкопе, иногда сопровождаемая тонико-клоническими судорогами* |
| Желудочно-кишечные | Часто | Тошнота |
| | Неизвестно | Рвота* |
| Нарушения опорно-двигательной системы и соединительной ткани | Часто | Боль в конечностях |
| | Неизвестно | Артралгия*, миалгия* |
| Общие нарушения и состояние на участке применения | Очень часто | В месте инъекции: эритема, боль, отек |
| | Часто | Повышенная температура В месте инъекции: гематома, зуд |
| | Неизвестно | Астения*, озноб*, усталость*, недомогание* |

* Побочные явления в постмаркетинговый период (частоту невозможно установить на основании имеющихся данных).

¹ Во время проведения клинических исследований сообщалось о головокружении как о побочной реакции, часто регистрируемой у женщин. Среди мужчин частота головокружений не превышала таковую у лиц, получавших плацебо.

Кроме того, в клинических исследованиях следующие побочные реакции, которые расценивались врачом-исследователем как связанные с вакциной или плацебо, наблюдались с частотой менее 1 %.

Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения: очень редко – бронхоспазм.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко – крапивница.

Сообщалось о девяти случаях (0,06 %) крапивницы в группе вакцины ГАРДАСИЛ и о 20 случаях (0,15 %) в группе адьювантсодержащего плацебо.

В клинических исследованиях по изучению безопасности испытуемые сообщали о любых новых заболеваниях, возникших в период наблюдения. Среди 15706 пациентов, получавших ГАРДАСИЛ, и 13617 лиц, получавших плацебо, сообщалось о 39 случаях неспецифического артрита/артропатии – 24 в группе ГАРДАСИЛА и 15 в группе плацебо.

В клиническом исследовании среди 843 здоровых подростков мужского и женского пола в возрасте 11–17 лет после применения первой дозы вакцины ГАРДАСИЛ совместно с комбинированной повторной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша [бесклеточный компонент] и полиомиелита [инактивированная] сообщалось о большем количестве случаев отеков в месте инъекции и головной боли после совместного

применения вакцин. Наблюдаемая разница составила < 10 %, у большинства испытуемых побочные явления были слабой или умеренной степени тяжести.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующим веществам или любым другим компонентам препарата.

При развитии симптомов повышенной чувствительности у лиц, получивших одну дозу вакцины ГАРДАСИЛ, введение следующей дозы вакцины ГАРДАСИЛ противопоказано.

Если у пациента отмечается острое тяжелое лихорадочное заболевание, то введение вакцины ГАРДАСИЛ следует отложить. Вместе с тем, наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Во всех клинических исследованиях исключались лица, которые получали иммуноглобулин или продукты крови в течение 6 месяцев до получения первой дозы вакцины.

Применение с другими вакцинами

Одновременное введение вакцины ГАРДАСИЛ (для инъекционных вакцин в разные участки тела) с вакциной против гепатита В (рекомбинантная) не оказывало негативного влияния на иммунный ответ на типы ВПЧ. Показатели серопротекции (доля пациентов, достигших серопротективного уровня антител к вирусу гепатита В >10 мМЕ/мл) не изменялись под влиянием вакцины (96,5 % при одновременной вакцинации и 97,5 % при вакцинации только вакциной против гепатита В). Среднегеометрические титры антител к вирусу гепатита В были ниже при совместном введении, при этом клиническое значение данного наблюдения не установлено.

ГАРДАСИЛ можно вводить совместно с комбинированной повторной вакциной против дифтерии (d) и столбняка (T) с коклюшным [бесклеточным] (ap) и/или полиомиелитным [инактивированным] (IPV) компонентом (вакцины dTap, dT-IPV, dTap-IPV) без существенного влияния на ответ антител на любой из компонентов любой из вакцин. Тем не менее, отмечалась тенденция к снижению среднегеометрических титров антител к ВПЧ в группе, получавшей одновременно несколько вакцин. Клиническое значение этого наблюдения не установлено. Эти данные получены в клиническом исследовании одновременного применения вакцины dTap-IPV и первой дозы ГАРДАСИЛ (см. раздел «Побочные действия»).

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

Применение с гормональными контрацептивами

Во время клинических исследований 57,5 % женщин в возрасте 16–26 лет и 31,2 % женщин в возрасте 24–45 лет, которым вводился ГАРДАСИЛ, пользовались гормональными контрацептивами в период вакцинации. Применение гормональных контрацептивов не влияло на иммунный ответ на вакцину ГАРДАСИЛ.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При решении вопроса о вакцинации необходимо сопоставить риск от предшествующего заражения ВПЧ и потенциальную пользу от вакцинации.

Как и при введении любой инъекционной вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины.

Обморок (потеря сознания), иногда с падением, могут возникать до, во время или после любой вакцинации, особенно у подростков и взрослых молодого возраста с психогенной реакцией на введение иглы. Это может сопровождаться некоторыми неврологическими признаками, такими как преходящее нарушение зрения, парестезия. Случаи обморока, иногда сопровождающегося падением, и/или тонико-клоническими движениями наблюдались после вакцинации препаратом ГАРДАСИЛ (см. раздел «Побочные действия»). Поэтому за состоянием вакцинированных следует наблюдать около 15 минут после введения вакцины ГАРДАСИЛ. Важно, чтобы процедура вакцинации проводилась в месте, позволяющем избежать травмирования в случае обморока.

Как и любая другая вакцина, вакцинация ГАРДАСИЛ обеспечивает защиту не у всех вакцинируемых. ГАРДАСИЛ защищает только от заболеваний, вызванных ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18, и в ограниченной степени от заболеваний, вызванных определенными типами ВПЧ. Поэтому следует применять соответствующие меры предосторожности против заболеваний, передающихся половым путем.

Вакцина ГАРДАСИЛ предназначена исключительно для профилактики и не оказывает влияния на течение активных инфекций, вызванных ВПЧ, или развившееся клиническое заболевание. Вакцина ГАРДАСИЛ не продемонстрировала терапевтический эффект. Поэтому вакцина не предназначена для лечения рака шейки матки, тяжелых диспластических заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища или генитальных кондилом. Она также не предназначена для профилактики прогрессирования других развившихся поражений, вызванных ВПЧ.

ГАРДАСИЛ не предотвращает развитие поражений, вызванных вакцинным типом ВПЧ, у лиц, инфицированных этим типом ВПЧ на момент вакцинации (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

При применении вакцины ГАРДАСИЛ у взрослых женщин следует учитывать вариабельность распространения типов ВПЧ в различных географических регионах.

Вакцинация не заменяет проведение рутинного скринингового обследования шейки матки. Поскольку не существует на 100 % эффективных вакцин, ГАРДАСИЛ также не обеспечивает защиту против всех типов ВПЧ или против имеющихся инфекций, вызванных ВПЧ, рутинный скрининговый осмотр шейки матки чрезвычайно важен и должен проводиться в соответствии с местными рекомендациями.

Оценивалась безопасность и иммуногенность вакцины у лиц в возрасте от 7 до 12 лет, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

У лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммунодепрессантов, генетического дефекта и других причин может отсутствовать реакция на вакцину.

Вакцину ГАРДАСИЛ следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких больных может развиться кровотечение.

Длительность защиты в настоящее время не известна. Сохранение защитной эффективности наблюдалось в течение 4,5 лет после завершения серии из 3-х доз. В настоящее время продолжаются исследования с более длительным периодом наблюдения.

Отсутствуют данные по безопасности, иммуногенности и эффективности в подтверждение взаимозаменяемости вакцины ГАРДАСИЛ другими вакцинами против ВПЧ.

Нет данных относительно безопасности, иммуногенности или эффективности, подтверждающих взаимозаменяемость изменений в ходе вакцинации препаратом Гардасил и других вакцин против ВПЧ, которые не направлены на такие же типы ВПЧ. Важно использовать одну и ту же вакцину для всего режима вакцинации.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Специальных исследований применения вакцины у беременных женщин не проводилось. В ходе клинических исследований с участием 3 819 женщин (вакцина n=1 894, плацебо n=1 925) сообщили как минимум об одном случае беременности. Отсутствовала значительная разница в типах врожденных аномалий или доле беременностей с неблагоприятным исходом у испытуемых, получавших ГАРДАСИЛ, и у тех, кто получал плацебо. Эти данные по беременным женщинам (более 1000 исходов, подвергшихся воздействию препарата) указывали на отсутствие врожденной патологии, токсичности для плода и новорожденного.

Данные по применению вакцины ГАРДАСИЛ в период беременности не указывали на проблемы с безопасностью препарата. Тем не менее, этих данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать применение вакцины ГАРДАСИЛ в период беременности. Следует отложить вакцинацию до завершения беременности.

Кормление грудью

В клинических исследованиях у кормящих матерей, получавших ГАРДАСИЛ или плацебо в период вакцинации, частота возникновения побочных реакций у матерей и детей, находящихся на грудном вскармливании, была сопоставима в группах вакцинированных и группах плацебо. Кроме того, иммуногенность вакцины была сопоставима у кормящих женщин и женщин, которые не кормили грудью в период вакцинации.

Поэтому вакцину ГАРДАСИЛ можно применять в период кормления грудью.

Способность к деторождению

По результатам исследований репродуктивной токсичности, проведенных на животных, не обнаружено прямого или непрямого неблагоприятного влияния. Отсутствовало влияние на репродуктивную функцию у самцов крыс.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Безопасность и эффективность применения вакцины ГАРДАСИЛ у детей младше 9 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Фармакодинамические свойства»).

ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ ПАЦИЕНТЫ

Было проведено академическое исследование, которое зарегистрировало безопасность и иммуногенность вакцины ГАРДАСИЛ у 126 ВИЧ-инфицированных в возрасте 7–12 лет (из которых 96 получали ГАРДАСИЛ). Сероконверсия ко всем четырем антигенам возникала у более 96 % пациентов. СГТ были несколько ниже, чем сообщаемые у неинфицированных ВИЧ испытуемых такого же возраста в других исследованиях. Клиническая значимость сниженного ответа не установлена. Профиль безопасности не отличался от такового у неинфицированных ВИЧ испытуемых в других исследованиях. Вакцинация не оказывала влияния на CD4 % или РНК ВИЧ в плазме.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Были получены сообщения о случаях введения вакцины ГАРДАСИЛ в дозах, превышающих рекомендованные. В целом, профиль нежелательных явлений при

передозировке был сопоставим с таковым при введении рекомендованных разовых доз вакцины ГАРДАСИЛ.

ФОРМА ВЫПУСКА

Флакон

Первичная упаковка: 1 доза (0,5 мл) во флаконе (тип 1 стекла) с пробкой (из хлорбутилового эластомера с фторотековым или тефлоновым покрытием) и пластиковым предохранительным колпачком (под алюминиевой обкаткой).

Вторичная упаковка: 1 или 10 флаконов помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Одноразовый шприц

Первичная упаковка: 1 доза (0,5 мл) в предварительно наполненном шприце (тип 1 стекла), с поршнем (из бромбутилового эластомера, покрытого силицированным фторотековым покрытием, или из хлорбутилового эластомера без покрытия) и с колпачком (бромбутил).

1 одноразовый стерильный предварительно заполненный шприц в комплекте с 1 или 2 стерильными иглами (или без игл) помещен в блистер с крышкой.

Вторичная упаковка: 1 одноразовый стерильный шприц, запечатанный в блистер с крышкой, помещен в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре от 2°C до 8°C, в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

Комплект из 10 флаконов предназначен для санитарно-профилактических и лечебно-профилактических учреждений.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ИЗГОТОВИТЕЛЯ

«Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды

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

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ, Вейштрассе 20 СН-6000 Люцерн 6, Швейцария/

Schering-Plough Central East AG, Weystrasse 20 CH-6000, Lucerne 6, Switzerland.