

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.07.2023 № 1319
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20128/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Гардасил® 9

Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована)

Склад:

1 доза (0,5 мл) містить приблизно:

діючі речовини:

Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 6 ^{2,3}	30 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 11 ^{2,3}	40 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 16 ^{2,3}	60 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 18 ^{2,3}	40 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 31 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 33 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 45 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 52 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 58 ^{2,3}	20 мкг

¹ Вірус папіломи людини = ВПЛ.

² L1 білок у вигляді вірусоподібних часток, що продукуються в клітинах дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штам 1895)) за технологією рекомбінантної ДНК.

³ Адсорбований на ад'юванті аморфного алюмінію гідроксифосфат сульфату (0,5 мг Al).

Допоміжні речовини: натрію хлорид, L-гістидин, полісорбат 80, бура, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина з білим осадом.

Фармакотерапевтична група. Вакцини. Папіломавірусні вакцини. Код АТХ: J07BM03.

Імунологічні та біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Гардасил® 9 являє собою ад'ювантну неінфекційну рекомбінантну 9-валентну вакцину, виготовлену з високоочищених вірусоподібних часток (ВПЧ) основного капсидного білка L1 чотирьох типів ВПЛ (6, 11, 16, 18), що й у квадριвалентній вакцині (qHPV) та 5 додаткових типів ВПЛ (31, 33, 45, 52, 58). В ній використовується той самий аморфний ад'ювант алюміній гідроксифосфату сульфат, що й у вакцині qHPV. ВПЧ не можуть інфікувати клітини, не здатні до репродукції та не можуть викликати захворювання. Вважається, що ефективність вакцин з L1 ВПЧ опосередковується розвитком гуморальної імунної відповіді. Генотипи для вакцини, що складаються з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, будуть називатися вакцинними типами ВПЛ.

Згідно епідеміологічних досліджень очікується, що Гардасил® 9 забезпечує захист проти типів ВПЛ, які спричиняють приблизно: 90 % випадків раку шийки матки; більш ніж 95 % випадків аденокарциноми *in situ* (AIS); 75–85 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки високого ступеня градації (CIN 2/3), 85–90 % випадків раку вульви, пов'язаного з ВПЛ; 90–95 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви високого ступеня градації,



пов'язаної з ВПЛ (VIN 2/3); 80–85 % випадків раку піхви, пов'язаного з ВПЛ; 75–85 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії піхви високого ступеня градації, пов'язаної з ВПЛ (VaIN 2/3); 90–95 % випадків анального раку, пов'язаного з ВПЛ; 85–90 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії анального каналу високого ступеня градації, пов'язаної з ВПЛ (AIN 2/3), та 90 % випадків генітальних кондилом.

Показання для застосування вакцини Гардасил® 9 базуються на:

- демонстрації ефективності вакцини qHPV для профілактики персистоючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 у жінок віком від 16 до 45 років та чоловіків віком від 16 до 26 років;
- демонстрації відсутності меншої імуногенності між вакциною Гардасил® 9 та вакциною qHPV щодо ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 у дівчат віком від 9 до 15 років, жінок та чоловіків віком від 16 до 26 років; ефективність вакцини Гардасил® 9 проти персистоючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 або 18, можна вважати порівнянною з ефективністю вакцини qHPV;
- демонстрації ефективності проти персистоючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 у дівчат та жінок віком від 16 до 26 років, а також
- демонстрації відсутності меншої імуногенності вакцини Гардасил® 9 проти типів ВПЛ у хлопчиків та дівчат віком від 9 до 15 років, чоловіків віком від 16 до 26 років та жінок віком від 27 до 45 років, порівняно з дівчатами та жінками віком від 16 до 26 років.

Фармакокінетика.

Не застосовано.

Клінічні характеристики.

Показання.

Вакцина Гардасил® 9 показана для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ:

- Передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини.
- Генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені певними типами ВПЛ.

Дивись важливу інформацію з даними, що підтверджують ці показання, у розділах «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка».

Застосування вакцини Гардасил® 9 повинно здійснюватися відповідно до офіційних рекомендацій.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад».

Особи з гіперчутливістю після попереднього застосування вакцини Гардасил® 9 або Гардасил/Сілгард не повинні отримувати Гардасил® 9.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Безпека та імуногенність, у осіб, які отримували імуноглобулін або препарати крові протягом 3 місяців до вакцинації, в клінічних дослідженнях не вивчалися.

Застосування з іншими вакцинами

Гардасил® 9 можна вводити одночасно з комбінованою бустерною вакциною проти дифтерії (d) і правця (T) з кашлюковим [ацелюлярний компонент] (ap) та/або поліомієлітним [інактивованим] (IPV) компонентом (вакцини dTap, dT-IPV, dTap-IPV) без значущого впливу на відповідь антитіл на будь-який із компонентів будь-якої вакцини. Ці дані базуються на



результатах клінічного дослідження, в якому одночасно застосовували вакцину dTap-IPV і першу дозу вакцини Гардасил® 9 (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування з гормональними контрацептивами

Під час клінічних досліджень 60,2 % жінок віком від 16 до 26 років, які отримали Гардасил® 9, застосовували гормональні контрацептиви протягом вакцинального періоду клінічного дослідження. Застосування гормональних контрацептивів не впливало на типоспецифічну імунну відповідь при застосуванні вакцини Гардасил® 9.

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 відповідних лікарських засобів та нагляд на випадок розвитку рідкісних анафілактичних реакцій після введення вакцини.

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 може супроводжуватися кількома неврологічними ознаками, наприклад тимчасовим порушенням зору, парестезією та тоніко-клонічними рухами кінцівок в період відновлення стану. Таким чином, за вакцинованими особами слід спостерігати протягом приблизно 15 хвилин після вакцинації. Важливо проводити процедуру в умовах, що дають змогу уникнути травми при непритомності.

Якщо у пацієнта відзначається тяжке гостре фебрильне захворювання, то введення вакцини слід відкласти. Разом з тим, наявність легкої інфекції, наприклад легкої інфекції верхніх дихальних шляхів або незначного підвищення температури тіла не є протипоказанням до імунізації.

Як і будь-яка інша вакцина, вакцинація вакциною Гардасил® 9 забезпечує захист не у всіх вакцинованих.

Вакцина забезпечує захист лише проти захворювань, викликаних типами ВПЛ, на які спрямована вакцина (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому, слід продовжувати вживати відповідних запобіжних заходів проти захворювань, що передаються статевим шляхом.

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

Гардасил® 9 не призначений для профілактики новоутворень внаслідок вакцинації проти типів ВПЛ у пацієнтів, інфікованих такими типами ВПЛ, що існували на час вакцинації.

Вакцинація не є заміною рутинного скринінгу захворювань шийки матки. Оскільки жодна вакцина не забезпечує 100 % ефективність, а Гардасил® 9 не забезпечує захист проти кожного типу ВПЛ або проти існуючих інфекцій ВПЛ, рутинний скринінг захворювань шийки матки залишається надзвичайно важливим та має проводитися відповідно до місцевих рекомендацій.

Немає даних щодо застосування вакцини Гардасил® 9 особам з порушеною імунологічною реактивністю. Безпека та імуногенність вакцини qHPV оцінювалися у пацієнтів віком від 7 до 12 років, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

У осіб з порушенням імунологічної реактивності внаслідок застосування потужної імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) чи з інших причин, реакція на вакцину може бути відсутньою.



Вакцину слід з обережністю вводити пацієнтам з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями згортання крові через ризик розвитку кровотечі після внутрішньом'язового введення у таких пацієнтів.

Наразі тривають довгострокові подальші дослідження для визначення тривалості захисної реакції.

Відсутні дані про безпеку, імуногенність та ефективність, які б підтверджували взаємозамінність вакцини Гардасил® 9 з бівалентними або квадριвалентними вакцинами проти ВПЛ.

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

Велика кількість даних щодо вагітних жінок (понад 1000 результатів вагітності) вказували на відсутність мальформацій, токсичності для плода і новонародженого, пов'язаних із застосуванням вакцини Гардасил® 9.

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність.

Проте цих даних недостатньо для того, щоб рекомендувати застосування вакцини Гардасил® 9 у період вагітності. Слід відкласти вакцинацію до завершення вагітності.

Період годування груддю.

Гардасил® 9 можна застосовувати у період годування груддю.

Загалом 92 жінки годували груддю протягом періоду вакцинації в ході клінічних досліджень вакцини Гардасил® 9 у жінок віком від 16 до 26 років. У дослідженнях імуногенність вакцини була порівнянною у жінок, які годували груддю, та жінок, які не годували груддю. Крім того, профіль побічних реакцій у жінок, які годували груддю, був порівняним з таким у жінок із загальної популяції безпеки. Не повідомлялося про пов'язані з вакциною серйозні побічні реакції у немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні в період вакцинації.

Фертильність

Дані щодо впливу вакцини Гардасил® 9 на фертильність у людини відсутні.

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

Гардасил® 9 не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами. Однак деякі з побічних реакцій, згаданих у розділі «Побічні реакції», можуть тимчасово впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Особи віком від 9 до 14 років включно на момент першої ін'єкції

Гардасил® 9 можна застосовувати за схемою із двох доз (0, 6–12 місяців). Другу дозу слід вводити у період від 5 до 13 місяців після першої дози. Якщо другу дозу вакцини вводять раніше, ніж через 5 місяців після першої дози, то завжди слід ввести третю дозу.

Гардасил® 9 можна застосовувати за трьохдозовою схемою (0, 2, 6 місяців). Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу – не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Особи віком 15 років і старше на момент першої ін'єкції

Гардасил® 9 слід застосовувати за трьохдозовою схемою (0, 2, 6 місяців).

Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу – не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.



Застосування вакцини Гардасил® 9 повинно здійснюватися відповідно до офіційних рекомендацій.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил® 9, рекомендовано завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил® 9 (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Необхідність застосування бустерної дози не встановлена.

Дослідження із застосуванням змішаної схеми (взаємозамінності) вакцин проти ВПЛ для Гардасил® 9 не проводилися.

Особи, які раніше були вакциновані за трьохдозовою схемою квадριвалентною вакциною проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 (Гардасил), далі – вакцина qHPV, можуть отримати 3 дози вакцини Гардасил® 9. Вакцина qHPV в деяких країнах також відома під назвою Сілгард.

Спосіб застосування

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

Гардасил® 9 не можна вводити внутрішньосудинно, підшкірно або внутрішньошкірно. Вакцину не слід змішувати в одному шприці з будь-якими іншими вакцинами та розчинами.

Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

- До струшування Гардасил® 9 може виглядати як прозора рідина з білим осадом.
- Перед застосуванням добре збовтати попередньо наповнений шприц для отримання суспензії. Після ретельного перемішування вакцина має вигляд білої каламутної рідини.
- Перед застосуванням візуально перевірте суспензію на наявність механічних часток та зміни кольору. За наявності механічних часток та/або при зміні кольору вакцину слід утилізувати.
- Виберіть відповідну голку для забезпечення внутрішньом'язового (в/м) введення залежно від розміру та ваги пацієнта.
- В упаковках з голками на один шприц надається дві голки різної довжини.
- Приєднайте голку шляхом накручування за годинниковою стрілкою, поки вона не буде зафіксована на шприці. Введіть всю дозу відповідно до стандартного протоколу.
- Введіть негайно внутрішньом'язово (в/м), бажано в дельтовидний м'яз плеча або передньолатеральну ділянку верхньої частини стегна.
- Вакцину слід застосовувати в тому вигляді, в якому вона постачається. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі.

Будь-яку невикористану вакцину або відпрацьовані матеріали слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Діти віком < 9 років

Безпека та ефективність застосування вакцини Гардасил® 9 дітям віком до 9 років не встановлені. Дані відсутні (див. розділ «*Фармакодинаміка*»).

Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування.

Побічні реакції.

А. Резюме профілю безпеки

В 7 клінічних дослідженнях учасникам вводили вакцину Гардасил® 9 в день реєстрації в дослідження, і надалі – приблизно через 2 і 6 місяців. Безпеку оцінювали за записами спостереження в картці вакцинації (VRC), що реєструвалися впродовж 14 днів після кожної ін'єкції вакцини Гардасил® 9. Загалом 15 776 осіб (10 495 осіб віком від 16 до 26 років та 5 281 підлітків віком від 9 до 15 років на момент включення у дослідження) отримали вакцину Гардасил® 9. Лише декілька осіб (0,1 %) припинили участь у дослідженні з причини виникнення побічних реакцій.



В одному з таких клінічних досліджень, в якому взяли участь 1053 здорових підлітків віком від 11 до 15 років, після застосування першої дози вакцини Гардасил[®] 9 одночасно з бустерною дозою комбінованої вакцини для профілактики дифтерії, правця, кашлюку [ацелюлярний компонент] та поліомієліту [інактивована] повідомлялося про більше випадків виникнення реакцій у місці ін'єкції (набряк, еритема), головного болю та підвищення температури тіла. Спостережувана різниця становила < 10 %, і у більшості учасників клінічного дослідження побічні реакції були легкої або помірної інтенсивності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У клінічному дослідженні за участю 640 осіб віком від 27 до 45 років та 570 осіб віком від 16 до 26 років, які отримували Гардасил[®] 9, профіль безпеки препарату Гардасил[®] 9 був порівняним між двома віковими групами.

Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні вакцини Гардасил[®] 9, були побічні реакції у місці ін'єкції (84,8 % вакцинованих впродовж 5 днів після будь-якого візиту для проведення вакцинації) та головний біль (13,2 % вакцинованих впродовж 15 днів після будь-якого візиту для проведення вакцинації). Ці побічні реакції зазвичай були легкої або помірної інтенсивності.

Б. Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції класифіковані за частотою згідно наступних категорій:

- Дуже часто ($\geq 1/10$)
- Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
- Невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Клінічні дослідження

У таблиці 1 представлено побічні реакції, які вважаються принаймні можливо пов'язаними з введенням вакцини та спостерігалися у пацієнтів, яким вводили вакцину Гардасил[®] 9, з частотою щонайменше 1,0 % за даними 7 клінічних досліджень (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 та 009, N=15 776 осіб).

Досвід постмаркетингового застосування

Таблиця 1 також включає побічні реакції, які виникали спонтанно під час постмаркетингового застосування вакцини Гардасил[®] 9 по всьому світу. Частоту їх виникнення оцінювали на підставі відповідних клінічних досліджень.

Таблиця 1. Побічні реакції після введення вакцини Гардасил[®] 9 за даними клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи	Нечасто	Лімфаденопатія*
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Гіперчутливість*
	Невідомо	Анафілактичні реакції*
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Запаморочення
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Печасто	Синкопе, що зрідка супроводжувалися тоніко-клонічними судомами*
	Часто	Нудота
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Блювання*
	Нечасто	Кропив'янка*
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Нечасто	Артралгія*, міалгія*



Порушення загального характеру, а також порушення, що виникають у місці введення	Дуже часто	У місці ін'єкції: біль, набряк, еритема
	Часто	Підвищена температура, стомлюваність У місці ін'єкції: свербіж, гематома
	Нечасто	Астенія*, озноб*, нездужання*

*Побічні реакції, про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування вакцини Гардасил[®] 9. Частота була оцінена на основі відповідних клінічних досліджень. Для побічних реакцій, які не спостерігалися у клінічних дослідженнях, частота вказана як «Невідомо».

Вакцина qHPV

Таблиця 2 включає побічні реакції, які виникали спонтанно під час постмаркетингового застосування вакцини qHPV. Постмаркетинговий досвід з безпеки вакцини qHPV актуальний і для вакцини Гардасил[®] 9, оскільки вакцини містять білки L1 ВПЛ 4-х однакових типів ВПЛ. Оскільки повідомлення про ці реакції надходили від населення невизначеної чисельності на добровільній основі, неможливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням вакцини для всіх випадків.

Таблиця 2. Побічні реакції, про які повідомлялося у постмаркетинговому досвіді застосування вакцини qHPV

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Невідомо	Целюліт у місці ін'єкції
Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи	Невідомо	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
Порушення з боку імунної системи	Невідомо	Анафілактоїдні реакції, бронхоспазм
Порушення з боку нервової системи	Невідомо	Гострий дисемінований енцефаломієліт, синдром Гійєна–Барре

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику (при температурі від 2 °С до 8 °С).

Не заморожувати. Зберігати попередньо наповнений шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Гардасил[®] 9 слід застосувати якомога швидше після вилучення з холодильника.

Дані зі стабільності свідчать, що компоненти вакцини стабільні протягом 96 годин при зберіганні при температурі від 8 °С до 40 °С або протягом 72 годин при зберіганні при температурі від 0 °С до 2 °С. Після закінчення цього періоду Гардасил[®] 9 слід використати або утилізувати. Ця інформація призначена для медичних працівників тільки у випадку тимчасового відхилення температурного режиму.

Несумісність.

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

Упаковка.



По 0,5 мл суспензії у попередньо наповненому шприці (скло) з обмежувачем ходу поршня (силіконізований бромбутиловий еластомер із покриттям FluroTec) та ковпачком (синтетична ізопрен-бромбутилова суміш).

По 1 попередньо наповненому шприцу з 2 голками або по 10 попередньо наповнених шприців з 2 голками для кожного шприца в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ваардервег 39, Хаарлем 2031 БН, Нідерланди.

Дата останнього перегляду.



28

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.07.2023 № 1319
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20128/05/01

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. Назва лікарського засобу, дозування, лікарська форма.

Гардасил® 9, суспензія для ін'єкцій в попередньо наповнених шприцах.
Вакцина проти вірусу папіломи людини 9-валентна (рекомбінантна, адсорбована)

2. Якісний і кількісний склад.

1 доза (0,5 мл) містить приблизно:

діючі речовини:

Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 6 ^{2,3}	30 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 11 ^{2,3}	40 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 16 ^{2,3}	60 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 18 ^{2,3}	40 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 31 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 33 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 45 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 52 ^{2,3}	20 мкг
Вірус папіломи людини ¹ L1 білок типу 58 ^{2,3}	20 мкг

¹ Вірус папіломи людини = ВПЛ.

² L1 білок у вигляді вірусоподібних часток, що продукуються в клітинах дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (штам 1895)) за технологією рекомбінантної ДНК.

³ Адсорбований на ад'юванті аморфного алюмінію гідроксифосфат сульфату (0,5 мг Al).

Для отримання інформації щодо повного переліку допоміжних речовин див. розділ «Допоміжні речовини».

3. Лікарська форма.

Суспензія для ін'єкцій.
Прозора рідина з білим осадом.

4. Клінічна інформація:

4.1. Терапевтичні показання.

Вакцина Гардасил® 9 показана для активної імунізації осіб віком від 9 років для попередження наступних захворювань, спричинених ВПЛ:

- Передракові стани та рак шийки матки, вульви, піхви та анального каналу, спричинені типами ВПЛ, які входять до складу вакцини.
- Генітальні кондиломи (*Condyloma acuminata*), спричинені певними типами ВПЛ.



Дивись важливу інформацію з даними, що підтверджують ці показання, у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фармакодинамічні властивості».

Застосування вакцини Гардасил® 9 повинно здійснюватися відповідно до офіційних рекомендацій.

4.2. Дози та спосіб застосування.

Дозування

Особи віком від 9 до 14 років включно на момент першої ін'єкції

Гардасил® 9 можна застосовувати за схемою із двох доз (0, 6–12 місяців) (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»). Другу дозу слід вводити у період від 5 до 13 місяців після першої дози. Якщо другу дозу вакцини вводять раніше, ніж через 5 місяців після першої дози, то завжди слід ввести третю дозу.

Гардасил® 9 можна застосовувати за трьохдозовою схемою (0, 2, 6 місяців). Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу – не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Особи віком 15 років і старше на момент першої ін'єкції

Гардасил® 9 слід застосовувати за трьохдозовою схемою (0, 2, 6 місяців).

Другу дозу слід вводити не раніше, ніж через один місяць після першої дози, а третю дозу – не раніше, ніж через 3 місяці після другої дози. Всі три дози слід ввести протягом 1 року.

Застосування вакцини Гардасил® 9 повинно здійснюватися відповідно до офіційних рекомендацій.

Особам, які отримали першу дозу вакцини Гардасил® 9, рекомендовано завершити повний курс щеплення вакциною Гардасил® 9 (див. розділ «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»).

Необхідність застосування бустерної дози не встановлена.

Дослідження із застосуванням змішаної схеми (взаємозамінності) вакцин проти ВПЛІ для Гардасил® 9 не проводилися.

Особи, які раніше були вакциновані за трьохдозовою схемою квадривалентною вакциною проти ВПЛІ типів 6, 11, 16 та 18 (Гардасил), далі – вакцина qHPV, можуть отримати 3 дози вакцини Гардасил® 9 (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»). Вакцина qHPV в деяких країнах також відома під назвою Сілгард.

Спосіб застосування

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

Гардасил® 9 не можна вводити внутрішньосудинно, підшкірно або внутрішньошкірно. Вакцину не слід змішувати в одному шприці з будь-якими іншими вакцинами та розчинами.

Інструкції щодо поводження з вакциною перед застосуванням див. у розділі «Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу».

4.3. Діти.

Діти віком < 9 років



Безпека та ефективність застосування вакцини Гардасил® 9 дітям віком до 9 років не встановлені. Дані відсутні (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

4.4. Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Допоміжні речовини».

Особи з гіперчутливістю після попереднього застосування вакцини Гардасил® 9 або Гардасил/Сілгард не повинні отримувати Гардасил® 9.

4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

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 відповідних лікарських засобів та нагляд на випадок розвитку рідкісних анафілактичних реакцій після введення вакцини.

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 може супроводжуватися кількома неврологічними ознаками, наприклад тимчасовим порушенням зору, парестезією та тоніко-клонічними рухами кінцівок в період відновлення стану. Таким чином, за вакцинованими особами слід спостерігати протягом приблизно 15 хвилин після вакцинації. Важливо проводити процедуру в умовах, що дають змогу уникнути травми при непритомності.

Якщо у пацієнта відзначається тяжке гостре фебрильне захворювання, то введення вакцини слід відкласти. Разом з тим, наявність легкої інфекції, наприклад легкої інфекції верхніх дихальних шляхів або незначного підвищення температури тіла не є протипоказанням до імунізації.

Як і будь-яка інша вакцина, вакцинація вакциною Гардасил® 9 забезпечує захист не у всіх вакцинованих.

Вакцина забезпечує захист лише проти захворювань, викликаних типами ВПЛ, на які спрямована вакцина (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»). Тому слід продовжувати вживати відповідних запобіжних заходів проти захворювань, що передаються статевим шляхом.

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

Гардасил® 9 не призначений для профілактики новоутворень внаслідок вакцинації проти типів ВПЛ у пацієнтів, інфікованих такими типами ВПЛ, що існували на час вакцинації.

Вакцинація не є заміною рутинного скринінгу захворювань шийки матки. Оскільки жодна вакцина не забезпечує 100 % ефективність, а Гардасил® 9 не забезпечує захист проти кожного типу ВПЛ або проти існуючих інфекцій ВПЛ, рутинний скринінг захворювань



шийки матки залишається надзвичайно важливим та має проводитися відповідно до місцевих рекомендацій.

Немає даних щодо застосування вакцини Гардасил® 9 особам з порушеною імунологічною реактивністю. Безпека та імуногенність вакцини qHPV оцінювалися у пацієнтів віком від 7 до 12 років, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

У осіб з порушенням імунологічної реактивності внаслідок застосування потужної імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) чи з інших причин, реакція на вакцину може бути відсутньою.

Вакцину слід з обережністю вводити пацієнтам з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями згортання крові через ризик розвитку кровотечі після внутрішньом'язового введення у таких пацієнтів.

Наразі тривають довгострокові подальші дослідження для визначення тривалості захисної реакції (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Відсутні дані про безпеку, імуногенність та ефективність, які б підтверджували взаємозамінність вакцини Гардасил® 9 з бівалентними або квадривалентними вакцинами проти ВПЛ.

Натрій

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

4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Безпека та імуногенність у осіб, які отримували імуноглобулін або препарати крові протягом 3 місяців до вакцинації, в клінічних дослідженнях не вивчалися.

Застосування з іншими вакцинами

Гардасил® 9 можна вводити одночасно з комбінованою бустерною вакциною проти дифтерії (d) і правця (T) з кашлюковим [ацелюлярний компонент] (ap) та/або поліомієлітним [інактивованим] (IPV) компонентом (вакцини dTap, dT-IPV, dTap-IPV) без значущого впливу на відповідь антитіл на будь-який із компонентів будь-якої вакцини. Ці дані базуються на результатах клінічного дослідження, в якому одночасно застосовували вакцину dTap-IPV і першу дозу вакцини Гардасил® 9 (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування з гормональними контрацептивами

Під час клінічних досліджень 60,2 % жінок віком від 16 до 26 років, які отримали Гардасил® 9, застосовували гормональні контрацептиви протягом вакцинального періоду клінічного дослідження. Застосування гормональних контрацептивів не впливало на типоспецифічну імунну відповідь при застосуванні вакцини Гардасил® 9.

4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.

Вагітність

Велика кількість даних щодо вагітних жінок (понад 1000 результатів вагітності) вказували на відсутність мальформацій, токсичності для плода і новонародженого, пов'язаних із застосуванням вакцини Гардасил® 9 (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).



Проте цих даних недостатньо для того, щоб рекомендувати застосування вакцини Гардасил[®] 9 у період вагітності. Слід відкласти вакцинацію до завершення вагітності (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Період годування груддю.

Гардасил[®] 9 можна застосовувати у період годування груддю.

Загалом 92 жінки годували груддю протягом періоду вакцинації в ході клінічних досліджень вакцини Гардасил[®] 9 у жінок віком від 16 до 26 років. У дослідженнях імуногенність вакцини була порівнянною у жінок, які годували груддю, та жінок, які не годували груддю. Крім того, профіль побічних реакцій у жінок, які годували груддю, був порівняним з таким у жінок із загальної популяції безпеки. Не повідомлялося про пов'язані з вакциною серйозні побічні реакції у немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні в період вакцинації.

Фертильність

Дані щодо впливу вакцини Гардасил[®] 9 на фертильність у людини відсутні. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив на фертильність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Гардасил[®] 9 не має або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами. Однак деякі з побічних реакцій, згаданих у розділі «Побічні реакції», можуть тимчасово впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

4.9. Побічні реакції.

А. Резюме профілю безпеки

В 7 клінічних дослідженнях учасникам вводили вакцину Гардасил[®] 9 в день реєстрації в дослідження, і надалі – приблизно через 2 і 6 місяців. Безпеку оцінювали за записами спостереження в картці вакцинації (VRC), що реєструвалися впродовж 14 днів після кожної ін'єкції вакцини Гардасил[®] 9. Загалом 15 776 осіб (10 495 осіб віком від 16 до 26 років та 5 281 підлітків віком від 9 до 15 років на момент включення у дослідження) отримали вакцину Гардасил[®] 9. Лише декілька осіб (0,1 %) припинили участь у дослідженні з причини виникнення побічних реакцій.

В одному з таких клінічних досліджень, в якому взяли участь 1053 здорових підлітків віком від 11 до 15 років, після застосування першої дози вакцини Гардасил[®] 9 одночасно з бустерною дозою комбінованої вакцини для профілактики дифтерії, правця, кашлюку [ацелюлярний компонент] та поліомієліту [інактивована] повідомлялося про більше випадків виникнення реакцій у місці ін'єкції (набряк, еритема), головного болю та підвищення температури тіла. Спостережувана різниця становила < 10 %, і у більшості учасників клінічного дослідження побічні реакції були легкої або помірної інтенсивності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У клінічному дослідженні за участю 640 осіб віком від 27 до 45 років та 570 осіб віком від 16 до 26 років, які отримували Гардасил[®] 9, профіль безпеки препарату Гардасил[®] 9 був порівняним між двома віковими групами.

Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні вакцини Гардасил[®] 9, були побічні реакції у місці ін'єкції (84,8 % вакцинованих впродовж 5 днів



після будь-якого візиту для проведення вакцинації) та головний біль (13,2 % вакцинованих впродовж 15 днів після будь-якого візиту для проведення вакцинації). Ці побічні реакції зазвичай були легкої або помірної інтенсивності.

Б. Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції класифіковані за частотою згідно наступних категорій:

- Дуже часто ($\geq 1/10$)
- Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
- Невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Клінічні дослідження

У таблиці 1 представлено побічні реакції, які вважаються принаймні можливо пов'язаними з введенням вакцини та спостерігалися у пацієнтів, яким вводили вакцину Гардасил® 9, з частотою щонайменше 1,0 % за даними 7 клінічних досліджень (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 та 009, N=15 776 осіб) (див. розділ «Фармакодинамічні властивості» щодо опису клінічних досліджень).

Досвід постмаркетингового застосування

Таблиця 1 також включає побічні реакції, які виникали спонтанно під час постмаркетингового застосування вакцини Гардасил® 9 по всьому світу. Частоту їх виникнення оцінювали на підставі відповідних клінічних досліджень.

Таблиця 1

Побічні реакції після введення вакцини Гардасил® 9 за даними клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи	Нечасто	Лімфаденопатія*
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Гіперчутливість*
	Невідомо	Анафілактичні реакції*
	Дуже часто	Головний біль
Порушення з боку нервової системи	Часто	Запаморочення
	Нечасто	Синкопе, що зрідка супроводжувалися тоніко-клонічними судомою*
	Часто	Нудота
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Бльовання*
	Часто	Кропив'янка*
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Артралгія*, міалгія*
Порушення загального характеру, а також порушення, що виникають у місці введення	Дуже часто	У місці ін'єкції: біль, набряк, еритема
	Часто	Підвищена температура, стомлюваність У місці ін'єкції: свербіж, гематома
	Нечасто	Астенія*, озноб*, нездужання*



*Побічні реакції, про які повідомлялося під час постмаркетингового застосування вакцини Гардасил® 9. Частота була оцінена на основі відповідних клінічних досліджень. Для побічних реакцій, які не спостерігалися у клінічних дослідженнях, частота вказана як «Невідомо».

Вакцина qHPV

Таблиця 2 включає побічні реакції, які виникали спонтанно під час постмаркетингового застосування вакцини qHPV. Постмаркетинговий досвід з безпеки вакцини qHPV актуальний і для вакцини Гардасил® 9, оскільки вакцини містять білки L1 ВПЛ 4-х однакових типів ВПЛ.

Оскільки повідомлення про ці реакції надходили від населення невизначеної чисельності на добровільній основі, неможливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням вакцини для всіх випадків.

Таблиця 2

Побічні реакції, про які повідомлялося у постмаркетинговому досвіді застосування вакцини qHPV

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Невідомо	Целюліт у місці ін'єкції
Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи	Невідомо	Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
Порушення з боку імунної системи	Невідомо	Анафілактоїдні реакції, бронхоспазм
Порушення з боку нервової системи	Невідомо	Гострий дисемінований енцефаломієліт, синдром Гійєна-Барре

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

4.10. Передозування.

Не повідомлялося про випадки передозування.

5. Фармакологічні властивості.

Фармакотерапевтична група. Вакцини. Папіломавірусні вакцини. Код АТХ: J07BM03.

5.1. Фармакодинамічні властивості.

Механізм дії

Гардасил® 9 являє собою ад'ювантну неінфекційну рекомбінантну 9-валентну вакцину, виготовлену з високоочищених вірусоподібних часток (ВПЧ) основного капсидного білка L1 чотирьох типів ВПЛ (6, 11, 16, 18), що й у квад্রивалентній вакцині (qHPV) та 5 додаткових типів ВПЛ (31, 33, 45, 52, 58). В ній використовується той самий аморфний ад'ювант алюміній гідроксифосфату сульфат, що й у вакцині qHPV. ВПЧ не можуть інфікувати клітини, не здатні до репродукції та не можуть викликати захворювання. Вважається, що ефективність вакцин з L1 ВПЧ опосередковується розвитком імуноральної



імунної відповіді. Генотипи для вакцини, що складаються з ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, будуть називатися вакцинними типами ВПЛ.

Згідно епідеміологічних досліджень очікується, що Гардасил® 9 забезпечує захист проти типів ВПЛ, які спричиняють приблизно: 90 % випадків раку шийки матки; більш ніж 95 % випадків аденокарциноми *in situ* (AIS); 75–85 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії шийки матки високого ступеня градації (CIN 2/3), 85–90 % випадків раку вульви, пов'язаного з ВПЛ; 90–95 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії вульви високого ступеня градації, пов'язаної з ВПЛ (VIN 2/3); 80–85 % випадків раку піхви, пов'язаного з ВПЛ; 75–85 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії піхви високого ступеня градації, пов'язаної з ВПЛ (VaIN 2/3); 90–95 % випадків анального раку, пов'язаного з ВПЛ; 85–90 % випадків внутрішньоепітеліальної неоплазії анального каналу високого ступеня градації, пов'язаної з ВПЛ (AIN 2/3), та 90 % випадків генітальних кондилом.

Показання для застосування вакцини Гардасил® 9 базуються на:

- демонстрації ефективності вакцини qHPV для профілактики персистоючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 у жінок віком від 16 до 45 років та чоловіків віком від 16 до 26 років;
- демонстрації відсутності меншої імуногенності між вакциною Гардасил® 9 та вакциною qHPV щодо ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 у дівчат віком від 9 до 15 років, жінок та чоловіків віком від 16 до 26 років; ефективність вакцини Гардасил® 9 проти персистоючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 або 18, можна вважати порівнянною з ефективністю вакцини qHPV;
- демонстрації ефективності проти персистоючої інфекції та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 у дівчат та жінок віком від 16 до 26 років, а також
- демонстрації відсутності меншої імуногенності вакцини Гардасил® 9 проти типів ВПЛ у хлопчиків та дівчат віком від 9 до 15 років, чоловіків віком від 16 до 26 років та жінок віком від 27 до 45 років, порівняно з дівчатами та жінками віком від 16 до 26 років.

Клінічні дослідження вакцини Гардасил® 9

Ефективність та/або імуногенність вакцини Гардасил® 9 оцінювали у десяти клінічних дослідженнях. Клінічні дослідження з оцінки ефективності вакцини Гардасил® 9 порівняно з плацебо були неприйнятними, оскільки вакцинація проти ВПЛ рекомендована та впроваджена в багатьох країнах для захисту від інфекції та захворювання ВПЛ.

Отже, в базовому клінічному дослідженні (Протокол 001) оцінювалася ефективність вакцини Гардасил® 9 з використанням вакцини qHPV в якості порівняння.

Ефективність проти ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 оцінювалася в першу чергу за допомогою проміжної стратегії, яка продемонструвала співставну імуногенність (виміряну за середнім геометричним титром [GMT]) вакцини Гардасил® 9 порівняно з вакциною qHPV (Протокол 001, GDS01C/Протокол 009 і GDS07C/Протокол 020).

У Протоколі 001 базового дослідження оцінювали ефективність вакцини Гардасил® 9 проти ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 порівняно з вакциною qHPV у жінок віком від 16 до 26 років (N=14 204: 7099 отримували Гардасил® 9; 7105 отримували вакцину qHPV).

У Протоколі 002 оцінювали імуногенність вакцини Гардасил® 9 у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 15 років та жінок віком від 16 до 26 років (N=3066: 1932 дівчат; 666 хлопчиків та 468 жінок, які отримували Гардасил® 9).



У Протоколі 003 оцінювали імуногенність вакцини Гардасил[®] 9 у чоловіків віком від 16 до 26 років та жінок віком від 16 до 26 років (N=2515: 1103 гетеросексуальних чоловіків [ГЧ]; 313 чоловіків, які мають статеві стосунки з чоловіками [ЧСЧ]; та 1099 жінок, які отримували вакцину Гардасил[®] 9).

У Протоколі 004 оцінювали імуногенність вакцини Гардасил[®] 9 у жінок віком від 16 до 45 років (N=1210: 640 жінок віком від 27 до 45 років та 570 жінок віком від 16 до 26 років).

У Протоколах 005 та 007 оцінювали Гардасил[®] 9 при одночасному застосуванні з вакцинами, рекомендованими для рутинного застосування у дівчат та хлопчиків віком від 11 до 15 років (N=2295).

У Протоколі 006 оцінювали застосування вакцини Гардасил[®] 9 дівчатам та жінкам віком від 12 до 26 років, які раніше були вакциновані вакциною qHPV (N=921; 615 отримували Гардасил[®] 9 та 306 отримували плацебо).

У GDS01C/Протокол 009 оцінювали імуногенність вакцини Гардасил[®] 9 у дівчат віком від 9 до 15 років (N=600; 300 отримували Гардасил[®] 9 та 300 отримували вакцину qHPV).

У GDS07C/Протокол 020 оцінювали імуногенність вакцини Гардасил[®] 9 у чоловіків віком від 16 до 26 років (N=500; 249 отримували Гардасил[®] 9 та 251 отримували вакцину qHPV).

У Протоколі 010 оцінювали імуногенність 2-х доз вакцини Гардасил[®] 9 у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років та 3-х доз вакцини Гардасил[®] 9 у дівчат віком від 9 до 14 років та жінок віком від 16 до 26 років (N=1518; 753 дівчинки; 451 хлопчик та 314 жінок).

Дослідження, що підтверджують ефективність Гардасил[®] 9 проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18

Ефективність вакцини qHPV проти ВПЛ типів 6, 11, 16, 18

Ефективність та довгостроковий ефект вакцини qHPV щодо кінцевих точок захворювань, асоційованих з ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18, були продемонстровані в клінічних дослідженнях в групі популяції PPE (Per Protocol Efficacy – ефективність за протоколом). Популяція PPE складалася з осіб, які отримали всі 3 щеплення вакциною qHPV в базовому дослідженні протягом 1 року після включення в дослідження без суттєвих відхилень від протоколу дослідження, були серонегативними до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ (типи 6, 11, 16 та 18) перед отриманням дози 1, а серед випробовуваних віком 16 років і старше на момент включення в базове дослідження ПЛР була негативною до відповідного типу(ів) ВПЛ до отримання дози 1 та до закінчення одного місяця після введення дози 3 (Місяць 7).

У жінок віком від 16 до 26 років (N=20 541) ефективність проти CIN2/3, AIS або раку шийки матки, асоційованих з ВПЛ типів 16 і 18, становила 98,2 % (95 % ДІ: 93,5, 99,8) на основі спостереження протягом 4 років (середня тривалість спостереження становила 3,6 років); ефективність проти захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 або 18, становила 96,0 % (95 % ДІ: 92,3, 98,2) для CIN або AIS, 100 % (95 % ДІ: 67,2, 100) для VIN2/3, 100 % (95 % ДІ: 55,4, 100) для VaIN2/3 та 99,0 % (95 % ДІ: 96,2, 99,9) для генітальних кондилом.

У жінок віком від 24 до 45 років (N=3817) ефективність щодо персистуючої інфекції, генітальних кондилом, уражень вульви та піхви, CIN будь-якого ступеня градації, AIS та раку шийки матки, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18, становила 88,7 % (95 % ДІ: 78,1, 94,8).

У чоловіків віком від 16 до 26 років (N=4055) ефективність проти захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 6, 11, 16 або 18, становила 74,9 % (95 % ДІ: 8,8, 95,4) для AIN 2/3 (середня тривалість спостереження становила 2,15 року), 100,0 % (95 % ДІ: -52,1, 100) для внутрішньоепітеліальної неоплазії статевого члена/промежини/перианальної ділянки (PIN)



1/2/3 та 89,3 % (95 % ДІ: 65,3, 97,9) для генітальних кондилом (середня тривалість спостереження становила 4 роки).

У довгостроковому розширеному реєстровому дослідженні за участю жінок віком 16–23 роки (n = 2121) не було виявлено жодного випадку СІН високого ступеня градації протягом приблизно 14 років. У цьому дослідженні статистично було продемонстровано тривалий захист приблизно до 12 років.

У довготривалих розширених клінічних дослідженнях не спостерігалось жодного випадку внутрішньоепітеліальної неоплазії високого ступеня градації та жодного випадку генітальних кондилом:

- протягом 10,7 років у дівчат (n = 369) та 10,6 років у хлопчиків (n = 326), віком 9–15 років на момент вакцинації (середня тривалість спостереження становила 10,0 років та 9,9 років відповідно);
- протягом 11,5 років у чоловіків (n = 917), віком 16–26 років на момент вакцинації (середня тривалість спостереження становила 9,5 років); та через 10,1 років у жінок (n = 685), віком 24–45 років на момент вакцинації (середня тривалість спостереження становила 8,7 років).

Імуногенність при переході від вакцини qHPV до Гардасил® 9 для ВПЛ типів 6, 11, 16, 18

Порівняння вакцини Гардасил® 9 з вакциною qHPV щодо ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 проводилося в популяції жінок віком від 16 до 26 років за Протоколом 001, дівчат віком від 9 до 15 років за GDS01C/Протоколом 009 та чоловіків віком від 16 до 26 років за GDS07C/Протоколом 020.

Статистичний аналіз, який проводився шляхом порівняння рівнів GMT антитіл проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16 та ВПЛ 18 методом конкурентного імунологічного аналізу (сLIA), встановив не меншу ефективність вакцини Гардасил® 9 у порівнянні з вакциною Гардасил на 7-ому Місяці після завершення вакцинації. Імунна відповідь, виміряна за допомогою GMT, для Гардасил® 9 була не нижче ніж імунна відповідь на вакцинацію препаратом Гардасил (Таблиця 3). У клінічних дослідженнях від 98,2 % до 100 % осіб, які отримували Гардасил® 9, ставали серопозитивними до антитіл всіх 9 вакцинних типів до 7-го Місяця у всіх групах, що брали участь у дослідженні. У Протоколі 001 значення GMT для ВПЛ типів 6, 11, 16 і 18 були порівнянними у суб'єктів, які отримували вакцину qHPV або Гардасил® 9 протягом щонайменше 3,5 років.

Таблиця 3

Порівняння імунних відповідей (на основі сLIA) на застосування вакцини Гардасил® 9 та вакцини qHPV проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18 у популяції РРІ (Per Protocol Immunogenicity – імуногенність за протоколом)* у дівчат віком від 9 до 15 років та жінок і чоловіків віком від 16 до 26 років

ПОПУЛЯЦІЯ	Гардасил® 9		Вакцина qHPV		Гардасил® 9 / вакцина qHPV	
	N (n)	GMT (95 % ДІ) МОМ [§] /мл	N (n)	GMT (95 % ДІ) МОМ [§] /мл	Співвідношення GMT	(95 % ДІ) [#]
Антитіла до ВПЛ 6						
дівчата віком від 9 до 15 років	300 (273)	1679,4 (1518,9, 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2, 1736,3)	1,07	(0,93, 1,23)
жінки віком від 16 до	6792	893,1	6795	875,2	1,02	(0,99,



26 років	(3993)	(871,7, 915,1)	(3975)	(854,2, 896,8)		1,06) [§]
чоловіки віком від 16 до 26 років	249 (228)	758,3 (665,9, 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0, 690,3)	1,23	(1,04, 1,45) [§]
Антитіла до ВПЛ 11						
дівчата віком від 9 до 15 років	300 (273)	1315,6 (1183,8, 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2, 1576,5)	0,93	(0,80, 1,08)
жінки віком від 16 до 26 років	6792 (3995)	666,3 (649,6, 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2, 851,4)	0,80	(0,77, 0,83) [§]
чоловіки віком від 16 до 26 років	249 (228)	681,7 (608,9, 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5, 865,3)	0,89	(0,76, 1,04) [§]
Антитіла до ВПЛ 16						
дівчата віком від 9 до 15 років	300 (276)	6739,5 (6134,5, 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8, 7625,5)	0,97	(0,85, 1,11) [§]
жінки віком від 16 до 26 років	6792 (4032)	3131,1 (3057,1, 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3, 3232,7)	0,99	(0,96, 1,03) [§]
чоловіки віком від 16 до 26 років	249 (234)	3924,1 (3513,8, 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4, 4247,0)	1,04	(0,89, 1,21) [§]
Антитіла до ВПЛ 18						
дівчата віком від 9 до 15 років	300 (276)	1956,6 (1737,3, 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2, 2057,3)	1,08	(0,91, 1,29) [§]
жінки віком від 16 до 26 років	6792 (4539)	804,6 (782,7, 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2, 697,7)	1,19	(1,14, 1,23) [§]
чоловіки віком від 16 до 26 років	249 (234)	884,3 (766,4, 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0, 915,7)	1,12	(0,91, 1,37) [§]

*Популяція РРІ складалася з осіб, які отримали всі три дози вакцини в межах визначених денних діапазонів без суттєвих відхилень від протоколу дослідження, відповідали визначеним критеріям щодо інтервалу між візитом 6-го та 7-го Місяця, були серонегативними до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ (типи 6, 11, 16 та 18) до отримання першої дози, а серед жінок віком від 16 до 26 років, були негативними до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ за допомогою ПЛР до отримання першої дози та до закінчення одного місяця після введення 3-ї дози (Місяць 7).

[§]МОМ = міліюдиниць Мерк.

[¶]p-значення < 0,001.

[#]Демонстрація неменшої ефективності вимагала, щоб нижня межа 95 % ДІ співвідношення GMT була більшою, ніж 0,67.

ДІ = довірчий інтервал.

GMT = середній геометричний титр.

sLIA= конкурентний імуоферментний аналіз з використанням Luminex.

N = кількість пацієнтів, рандомізованих у відповідні групи вакцинації, які отримали принаймні 1 ін'єкцію.

n = кількість осіб, які взяли участь в аналізі.

Дослідження щодо підтвердження ефективності Гардасил[®] 9 проти ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58

Ефективність вакцини Гардасил[®] 9 у жінок віком від 16 до 26 років оцінювали в активному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні, з контролем з препаратом порівняння (Протокол 001), в якому прийняли участь 14 204 жінки (Гардасил[®] 9 = 7099; вакцина qHPV = 7105). Спостереження за пацієнтами тривало до 67 місяців після введення дози 3 із середньою тривалістю 43 місяці після введення дози 3.

Гардасил[®] 9 був ефективним при профілактиці персистуючих інфекцій та захворювань, пов'язаних з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 (Таблиця 4). Гардасил[®] 9 також знизив частоту відхилень у результатах тесту Папаніколау (Pap-тест), процедур на шийці матки та зовнішніх статевих органах (наприклад, біопсії), а також процедур радикальної терапії шийки матки, пов'язаних з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 і 58 (Таблиця 4).



Таблиця 4

Аналіз ефективності Гардасил® 9 проти ВПЛ типів 31, 33, 45, 52 та 58 у популяції PPE‡ жінок віком від 16 до 26 років

Кінцева точка захворювання	Гардасил® 9 N=7099		Вакцина qHPV N=7105		% Ефективність** (95 % ДІ)
	n	Кількість випадків*	n	Кількість випадків*	
CIN 2/3, AIS, рак шийки матки, VIN 2/3, VaIN 2/3, рак вульви та рак піхви, пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58 ^a	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
CIN 2/3 або AIS, пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58 ^a	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
CIN2, пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
CIN3, пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3, пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
Персистуюча інфекція ≥ 6 місяців, пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58 ^b	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
Персистуюча інфекція ≥ 12 місяців, пов'язана з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58 ^b	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
Позитивний результат на присутність ASC-US HR-HPV або гірший результат Pap-тесту [#] , пов'язаний з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
Процедури радикальної терапії шийки матки [†] , пов'язані з ВПЛ типів 31, 33, 45, 52, 58	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

‡Популяція PPE складалася з осіб, які отримали всі 3 дози вакцини протягом 1 року після включення в дослідження без суттєвих відхилень від протоколу дослідження, не мали контакту (мали негативний результат ПЛР або були серонегативними) з відповідним(ими) типом(ами) ВПЛ (типи 31, 33, 45, 52, та 58) до отримання першої дози, та які залишаються негативними за результатами ПЛР до відповідного(их) типу(ів) ВПЛ протягом одного місяця після введення дози 3 (7-й Місяць).

N = кількість пацієнтів, рандомізованих у відповідні групи вакцинації, які отримали принаймні одну ін'єкцію.
n = кількість осіб, які взяли участь в аналізі.

^bПерсистуюча інфекція, виявлена у зразках, отриманих під час двох або більше послідовних візитів з інтервалом у 6 місяців (± 1 місяць між візитами).

^cПерсистуюча інфекція, виявлена у зразках, отриманих під час трьох або більше послідовних візитів з інтервалом у 6 місяців (± 1 місяць між візитами).

[#]Тест Папаніколау.

ДІ=довірчий інтервал.

ASC-US = атипові плоскоклітинні клітини з невизначеними ознаками.

HR = високий ризик.

*Кількість пацієнтів, принаймні, з одним контрольним візитом після 7-го Місяця.

**Спостереження за пацієнтами тривало до 67 місяців після введення дози 3 (середня тривалість спостереження становила 43 місяці після введення дози 3).

^aНе було діагностовано випадків раку шийки матки, VIN2/3, раку вульви та піхви в популяції PPE.

[†]Петльова електрохірургічна ексцизія (LEEP) або конізація.

Додаткова оцінка ефективності Гардасил® 9 проти вакцинних типів ВПЛ

Оскільки ефективність вакцини Гардасил® 9 не можна було оцінити порівняно з плацебо, були проведені наступні дослідницькі аналізи.



Оцінка ефективності Гардасил® 9 проти захворювань шийки матки високого ступеня злоякісності, спричинених вакцинними типами ВПЛ у РРЕ

Ефективність вакцини Гардасил® 9 проти CIN 2 і гірше, пов'язаних з вакцинними типами ВПЛ, порівняно з вакциною qHPV становила 94,4 % (95 % ДІ 78,8, 99,0) з 2/5952 проти 36/5947 випадків. Ефективність вакцини Гардасил® 9 проти CIN 3, пов'язаної з вакцинними типами ВПЛ, порівняно з вакциною qHPV становила 100 % (95 % ДІ 46,3, 100,0) з 0/5952 проти 8/5947 випадків.

Вплив Гардасил® 9 на біопсію шийки матки та радикальну терапію, пов'язану з вакцинними типами ВПЛ у РРЕ

Ефективність вакцини Гардасил® 9 проти біопсії шийки матки, пов'язаної з вакцинними типами ВПЛ, порівняно з вакциною qHPV, становила 95,9 % (95 % ДІ 92,7, 97,9) з 11/6016 проти 262/6018 випадків. Ефективність препарату Гардасил® 9 проти радикальної терапії шийки матки (включаючи петльову електрохірургічну ексцизію [LEEP] або конізацію), пов'язаної з вакцинними типами ВПЛ, порівняно з вакциною qHPV, становила 90,7 % (95 % ДІ 76,3, 97,0) у 4/6016 порівняно з 43/6018 випадками.

Довготривалі дослідження ефективності

Проводяться спостереження за підгрупою суб'єктів протягом 10–14 років після вакцинації вакциною Гардасил® 9 на предмет оцінки безпеки, імуногенності та ефективності проти клінічних захворювань, пов'язаних з типами ВПЛ, що містяться у вакцині.

У довгострокових розширених клінічних дослідженнях Протоколів 001 та 002 ефективність спостерігалася у популяції РРЕ. Популяція РРЕ складалася з осіб:

- які отримали всі 3 дози вакцини протягом 1 року з моменту включення в дослідження, без суттєвих відхилень від протоколу дослідження,
- які були серонегативними до відповідного(их) вакцинного(их) типу(ів) ВПЛ до введення першої дози та серед жінок віком від 16 до 26 років, які були негативними за результатами ПЛР до відповідного(их) вакцинного(их) типу(ів) ВПЛ до введення першої дози та до закінчення одного місяця після введення 3-ї дози (Місяць 7).

У реєстровому дослідженні Протоколу 001 не спостерігалася жодного випадку цервікальної внутрішньоепітеліальної неоплазії високого ступеня градації (CIN), пов'язаної з вакцинними типами ВПЛ, протягом 9,5 років після введення 3-ї дози (середня тривалість спостереження становила 6,3 року) у жінок (n = 1448) віком від 16 до 26 років на момент щеплення вакциною Гардасил® 9.

У розширеному дослідженні Протоколу 002 не спостерігалася жодного випадку внутрішньоепітеліальної неоплазії високого ступеня градації або генітальних кондилом протягом 11,0 років після введення 3-ї дози (середня тривалість спостереження становила 10,0 років) у дівчат (n = 872) та протягом 10,6 років після введення 3-ї дози (середня тривалість спостереження становила 9,9 років) у хлопчиків (n = 262), яким на момент щеплення вакциною Гардасил® 9 було від 9 до 15 років. Показники захворюваності на персистуючі інфекції за період 6 місяців, пов'язані з вакцинними типами ВПЛ, у дівчат та хлопчиків, що спостерігалися під час дослідження, становили 52,4 та 54,6 на 10 000 пацієнто-років відповідно та знаходилися в межах діапазонів показників захворюваності, очікуваних у вакцинованих когортах аналогічного віку (на основі результатів попередніх досліджень ефективності вакцини Гардасил® 9 та вакцини qHPV).



Імуногенність

Мінімальний титр антитіл до ВПЛ, який забезпечує захисну ефективність, не визначений. Для оцінки імуногенності до кожного типу ВПЛ вакцини використовували типоспецифічні імунологічні аналізи з типоспецифічними стандартами. У цих аналізах вимірювали кількість антитіл проти нейтралізуючих епітопів для кожного типу ВПЛ. Вимірювальні шкали для цих аналізів є унікальними для кожного типу ВПЛ; таким чином, порівняння значень між типами та даними, отриманими шляхом проведення інших методів, є некоректним.

Імунна відповідь на Гардасил® 9 на 7-му Місяці

Імуногенність вимірювали за (1) відсотком осіб, які були серопозитивними щодо антитіл проти відповідного вакцинного типу ВПЛ, та (2) середнім геометричним титром (GMT). Гардасил® 9 індукував стійкі відповіді антитіл проти ВПЛ 6, ВПЛ 11, ВПЛ 16, ВПЛ 18, ВПЛ 31, ВПЛ 33, ВПЛ 45, ВПЛ 52 та ВПЛ 58, за результатами вимірювань на 7-му Місяці, у Протоколах 001, 002, 004, 005, 007 та GDS01C/Протоколі 009. У клінічних дослідженнях від 99,2 % до 100 % осіб, які отримували Гардасил® 9, стали серопозитивними до антитіл всіх 9 вакцинних типів до 7-го Місяця у всіх групах, що брали участь у дослідженні. Значення GMT були вищими у дівчат та хлопчиків, ніж у жінок віком від 16 до 26 років, та вищими у хлопчиків, ніж у дівчат та жінок. Як і очікувалося для жінок віком від 27 до 45 років (Протокол 004), значення GMT були нижчими, ніж у жінок віком від 16 до 26 років. Відповіді антитіл до ВПЛ на 7-му Місяці у дівчат/хлопчиків віком від 9 до 15 років були порівнянними з відповідями антитіл до ВПЛ у жінок віком від 16 до 26 років в об'єднаній базі даних досліджень імуногенності для Гардасил® 9.

На основі такого поєднання імуногенності зроблено висновок про ефективність Гардасил® 9 у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 15 років.

У Протоколі 003 значення GMT антитіл до ВПЛ на 7-му Місяці серед хлопчиків та чоловіків (ГЧ) віком від 16 до 26 років були порівнянними зі значеннями GMT антитіл до ВПЛ серед дівчат та жінок віком від 16 до 26 років для вакцинних типів ВПЛ. Також спостерігалася висока імуногенність у ЧСЧ віком від 16 до 26 років, хоча і нижча, ніж у ГЧ, аналогічно вакцині qHPV. У Протоколі 020/GDS07C значення GMT антитіл до ВПЛ на 7-му Місяці у хлопчиків та чоловіків (ГЧ) віком від 16 до 26 років були порівнянними зі значеннями GMT антитіл до ВПЛ у хлопчиків та чоловіків (ГЧ) віком від 16 до 26 років, яким вводили вакцину qHPV проти ВПЛ типів 6, 11, 16 та 18. Ці результати підтверджують ефективність вакцини Гардасил® 9 у чоловічій популяції.

У Протоколі 004 значення GMT антитіл до ВПЛ на 7-му Місяці у жінок віком від 27 до 45 років були не меншими, ніж значення GMT антитіл до ВПЛ серед дівчат та жінок віком від 16 до 26 років щодо ВПЛ типів 16, 18, 31, 33, 45, 52 та 58 із співвідношеннями GMT між 0,66 та 0,73. У подальшому аналізі для ВПЛ типів 6 та 11 співвідношення GMT становили 0,81 та 0,76 відповідно. Ці результати підтверджують ефективність вакцини Гардасил® 9 у жінок віком від 27 до 45 років.

Стійкість імунної відповіді на застосування вакцини Гардасил® 9

При довгостроковому подальшому розширеному клінічному дослідженні Протоколів 001 та 002 спостерігалася збереження антитільної відповіді:

- протягом не менше 5 років у жінок віком від 16 до 26 років на момент щеплення вакциною Гардасил® 9, залежно від типу ВПЛ, від 78 до 100 % суб'єктів були



серопозитивними; однак ефективність зберігалася у всіх суб'єктів незалежно від статусу серопозитивності для будь-якого вакцинного типу ВПЛІ до кінця дослідження (до 67 місяців після введення дози 3, середня тривалість спостереження становила 43 місяці після введення дози 3),

- протягом не менше 10 років у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 15 років на момент щеплення вакциною Гардасил[®] 9; залежно від типу ВПЛІ, від 81 до 98 % суб'єктів були серопозитивними.

Ознаки анамнестичної (імунна пам'ять) відповіді

Ознаки анамнестичної відповіді спостерігалися у вакцинованих жінок, які до вакцинації були серопозитивними до відповідного типу(ів) ВПЛІ. Крім того, у жінок (n = 150), які отримали 3 дози вакцини Гардасил[®] 9 в рамках Протоколу 001 та повторну дозу через 5 років, спостерігалася швидка і сильна анамнестична відповідь, яка перевищувала значення GMT антитіл проти ВПЛІ, що спостерігалися через 1 місяць після введення дози 3.

Застосування вакцини Гардасил[®] 9 у осіб, які раніше були вакциновані вакциною qHPV

У Протоколі 006 оцінювалася імуногенність вакцини Гардасил[®] 9 у 921 дівчини та жінки (віком від 12 до 26 років), які раніше були вакциновані вакциною qHPV. Для суб'єктів, щеплених вакциною Гардасил[®] 9 після отримання 3-х доз вакцини qHPV, існував інтервал щонайменше 12 місяців між завершенням щеплення вакциною qHPV та початком щеплення вакциною Гардасил[®] 9 за схемою з 3-х доз (часовий інтервал становив приблизно від 12 до 36 місяців).

Серопозитивність до вакцинних типів ВПЛІ у популяції за протоколом становила від 98,3 до 100 % до 7-го Місяця в осіб, які отримували Гардасил[®] 9. Значення GMT до ВПЛІ типів 6, 11, 16, 18 були вищими, ніж у популяції, яка раніше не отримувала вакцину qHPV в інших дослідженнях, тоді як GMT до ВПЛІ типів 31, 33, 45, 52 і 58 були нижчими. Клінічне значення цього спостереження невідоме.

Імуногенність у ВІЛ-інфікованих осіб

Клінічні дослідження препарату Гардасил[®] 9 у ВІЛ-інфікованих осіб не проводилися. Дослідження з вивчення безпеки та імуногенності вакцини qHPV було проведено за участю 126 ВІЛ-інфікованих осіб віком від 7 до 12 років з вихідним рівнем CD4 % \geq 15 та щонайменше 3 місяцями високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для осіб з рівнем CD4 % < 25 (з них 96 осіб отримували вакцину qHPV). Сероконверсія за всіма чотирма антигенами спостерігалася у більше, ніж 96 % пацієнтів. Рівні GMT 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[®] 9 при дводозовій схемі вакцинації у осіб віком від 9 до 14 років

У Протоколі 010 оцінювалася відповідь антитіл до 9 типів ВПЛІ після щеплення вакциною Гардасил[®] 9 у наступних когортах: дівчата та хлопчики віком від 9 до 14 років, які отримували 2 дози з інтервалом 6 місяців або 12 місяців (+/- 1 місяць); дівчата віком від 9



до 14 років, які отримували 3 дози (у 0, 2, 6 місяців); та жінки віком від 16 до 26 років, які отримували 3 дози (у 0, 2, 6 місяців).

Через місяць після введення останньої дози за призначеною схемою від 97,9 % до 100 % суб'єктів у всіх групах стали серопозитивними до антитіл проти 9 вакцинних типів ВПЛ. Рівні GMT були вищими у дівчат та хлопчиків, які отримали 2 дози вакцини Гардасил® 9 (у віці 0, 6 місяців або 0, 12 місяців), ніж у дівчат та жінок віком від 16 до 26 років, які отримали 3 дози вакцини Гардасил® 9 (у віці 0, 2, 6 місяців) для кожного з 9 вакцинних типів ВПЛ. На основі імуногенної проміжної стратегії зроблено висновок про ефективність 2-х дозової схеми застосування вакцини Гардасил® 9 у дівчат і хлопчиків у віці від 9 до 14 років.

У цьому ж дослідженні у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років значення GMT через один місяць після останньої дози вакцини були чисельно нижчими для деяких типів вакцини після 2-х дозової схеми, ніж після схеми з 3-х доз (тобто, ВПЛ типів 18, 31, 45 та 52 через 0, 6 місяців та ВПЛ типу 45 через 0, 12 місяців). Клінічна значущість цих результатів невідома.

У дівчат та хлопчиків, які отримували 2 дози з інтервалом 6 або 12 місяців (+/- 1 місяць), стійкість відповіді антитіл спостерігалась до 36-го Місяця; залежно від типу ВПЛ, від 81 % до 99 % дівчат та хлопчиків, які отримували 2 дози з інтервалом 6 місяців, та від 88 % до 100 % дівчат та хлопчиків, які отримували 2 дози з інтервалом 12 місяців, були серопозитивними. Через 36 Місяців значення GMT у дівчат та хлопчиків віком від 9 до 14 років, які отримували 2 дози з інтервалом 6 місяців (+/- 1 місяць), не поступалися значенням GMT у жінок віком від 16 до 26 років, які отримували 3 дози вакцини Гардасил® 9.

У клінічному дослідженні було продемонстровано стійкість відповіді антитіл протягом щонайменше 10 років у дівчат віком від 9 до 13 років, які отримали 2 дози вакцини qHPV. Тривалість захисту при застосуванні схеми з 2-х доз препарату Гардасил® 9 не встановлена.

Вагітність

Специфічні дослідження застосування вакцини Гардасил® 9 у вагітних жінок не проводилися. Вакцина qHPV використовувалася як активний контроль під час програми клінічної розробки вакцини Гардасил® 9.

Під час клінічної розробки вакцини Гардасил® 9 2586 жінок (1347 у групі Гардасил® 9 проти 1239 у групі вакцини qHPV) повідомили про щонайменше одну вагітність. Типи аномалій або частка вагітностей з несприятливим результатом у осіб, які отримали вакцину Гардасил® 9 або вакцину qHPV, були порівнянними та відповідали загальній популяції (див. розділ «Застосування під час вагітності та годування груддю»).

Профілактика ювенільного рецидивуючого респіраторного папіломатозу (ЮРРП, JoRRP - juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis) шляхом вакцинації дівчат та жінок дідородного віку

ЮРРП викликається інфекцією верхніх дихальних шляхів, переважно ВПЛ типів 6 та 11, що передається вертикальним шляхом (від матері до дитини) під час пологів. Спостережні дослідження в США та Австралії показали, що впровадження вакцини qHPV з 2006 року призвело до зниження захворюваності на ЮРРП на популяційному рівні.

5.2. Фармакокінетичні властивості.

Не застосововно.



5.3. Доклінічні дані з безпеки.

Повторне дослідження токсичності доз на щурах, яке включало оцінку токсичності одноразової дози та місцевої переносимості, не виявило особливої небезпеки для людини. Гардасил® 9, який вводили самкам щурів, не впливав на здатність до спарювання, фертильність або розвиток ембріона/плода.

Гардасил® 9, який вводили самкам щурів, не впливав на розвиток, поведінку, репродуктивну функцію або фертильність потомства. Антитіла проти всіх 9 типів ВПЛ передавалися потомству під час вагітності та лактації.

6. Фармацевтична інформація:

6.1. Допоміжні речовини.

Натрію хлорид

L-гістидин

Полісорбат 80

Бура

Вода для ін'єкцій.

Щодо ад'юванта, див. розділ «Якісний і кількісний склад».

6.2. Основні випадки несумісності.

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

6.3. Термін придатності.

3 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

Зберігати в холодильнику (при температурі від 2 °C до 8 °C).

Не заморожувати. Зберігати попередньо наповнений шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Гардасил® 9 слід застосувати якомога швидше після вилучення з холодильника.

Дані зі стабільності свідчать, що компоненти вакцини стабільні протягом 96 годин при зберіганні при температурі від 8 °C до 40 °C або протягом 72 годин при зберіганні при температурі від 0 °C до 2 °C. Після закінчення цього періоду Гардасил® 9 слід використати або утилізувати. Ця інформація призначена для медичних працівників тільки у випадку тимчасового відхилення температурного режиму.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

По 0,5 мл суспензії у попередньо наповненому шприці (скло) з обмежувачем ходу поршня (силіконізований бромбутиловий еластомер із покриттям FluroTec) та ковпачком (синтетична ізопрен-бромбутилова суміш).

По 1 попередньо наповненому шприцу з 2 голками або по 10 попередньо наповнених шприців з 2 голками для кожного шприца в картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.



6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу.

- До струшування Гардасил® 9 може виглядати як прозора рідина з білим осадом.
- Перед застосуванням добре збовтати попередньо наповнений шприц для отримання суспензії. Після ретельного перемішування вакцина має вигляд білої каламутної рідини.
- Перед застосуванням візуально перевірте суспензію на наявність механічних часток та зміни кольору. За наявності механічних часток та/або при зміні кольору вакцину слід утилізувати.
- Виберіть відповідну голку для забезпечення внутрішньом'язового (в/м) введення залежно від розміру та ваги пацієнта.
- В упаковках з голками на один шприц надається дві голки різної довжини.
- Приєднайте голку шляхом накручування за годинниковою стрілкою, поки вона не буде зафіксована на шприці. Введіть всю дозу відповідно до стандартного протоколу.
- Введіть негайно внутрішньом'язово (в/м), бажано в дельтовидний м'яз плеча або передньолатеральну ділянку верхньої частини стегна.
- Вакцину слід застосовувати в тому вигляді, в якому вона постачається. Слід використовувати рекомендоване дозування в повному об'ємі.

Будь-яку невикористану вакцину або відпрацьовані матеріали слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. Власник реєстраційного посвідчення.

Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмбХ
Трібшенштрассе 60, 6005 Люцерн, Швейцарія

Виробник лікарського засобу.

Мерк Шарп і Доум Б.В.
Ваардервег 39, Хаарлем 2031 БН, Нідерланди

8. Номер реєстраційного посвідчення.**9. Дата першої реєстрації лікарського засобу.****10. Дата останнього перегляду.**