

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

GARDASIL

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Gardasil, суспензија за инјектирање.

Gardasil, суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц.

Вакцина на Хуман Папиломавирус [Типови 6, 11, 16, 18] (Рекомбинантна, адсорбирана).

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 доза (0.5 ml) приближно содржи:

Хуман Папиломавирус ¹ Тип 6 L1 протеин ^{2,3}	20 микрограми
Хуман Папиломавирус ¹ Тип 11 L1 протеин ^{2,3}	40 микрограми
Хуман Папиломавирус ¹ Тип 16 L1 протеин ^{2,3}	40 микрограми
Хуман Папиломавирус ¹ Тип 18 L1 протеин ^{2,3}	20 микрограми

¹Хуман Папиломавирус = HPV.

²L1 протеин во вид на честички кои наликуваат на вирус, произведени во клетки на квасец (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (врста 1895)) со технологија на рекомбинантна DNA.

³адсорбиран на аморфен алуминиум хидроксифосфат сулфатен адјувант (0,225 милиграми Al).

За целосна листа на ексципиентите види во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Gardasil, суспензија за инјектирање.

Gardasil, суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц.

Пред да се протресе, Gardasil е прозирна течност со бел преципитат. Откако добро ќе се протресе, таа станува бела, заматена течност.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

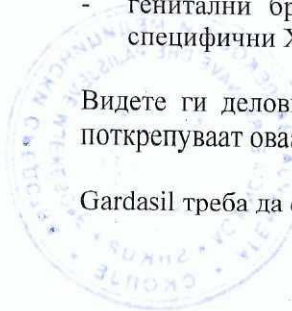
4.1. Терапевтски индикации

Gardasil е вакцина наменета за употреба на возраст над 9 години за превенција од:

- предмалигни генитални лезии (цервикални, вулварни и вагинални), предмалигни анални лезии, канцери на грлото на матката и анални канцери кои причински се поврзуваат со одредени онкогени типови на Хуман Папиломавирус (HPV)
- генитални брадавици (*condyloma acuminata*) кои причински се поврзуваат за специфични ХПВ типови

Видете ги деловите 4.4. и 5.1. за важни информации во врска со податоци кои ја поткрепуваат оваа индикација.

Gardasil треба да се користи во согласност со официјалните препораки.



4.2. Дозирање и начин на апликација

Дозирање

Лица на возраст од 9 до вклучително 13 години

Gardasil може да се аплицира според 2-дозен режим (0.5 ml на 0, 6 месеци) (види дел 5.1).

Ако втората доза од вакцината е аплицирана порано од 6 месеци по првата доза, секогаш треба да се даде трета доза.

Алтернативно на тоа, Gardasil може да се аплицира според 3-дозен (0.5 ml на 0, 2, 6 месеци) режим. Втората доза треба да се аплицира најмалку еден месец по првата доза, а третата доза треба да се аплицира најмалку 3 месеци по втората доза. Сите три се аплицираат во временски период од 1 година.

Лица на возраст од 14 години и постари

Gardasil треба да се аплицира според 3-дозен (0.5 ml на 0, 2, 6 месеци) режим.

Втората доза треба да се аплицира најмалку еден месец по првата доза, а третата доза треба да се аплицира најмалку 3 месеци по втората доза. Сите три дози треба да се аплицираат во временски период од 1 година.

Употребата на Gardasil треба да биде во согласност со официјалните препораки.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на Gardasil кај деца на возраст под 9 години. Нема податоци на располагање (види дел 5.1).

Се препорачува лицата кои примиле прва доза од Gardasil да го реализираат циклусот на вакцинација со Gardasil (види дел 4.4).

Потребата од бустер доза не е потврдена.

Начин на апликација

Вакцината се дава како интрамускуларна инјекција. Најдобро место е делтоидниот предел на горниот екстремитет или високо во предната бочна област на бутот.

Gardasil не смее да се дава интраваскуларно. Не се испитувани ниту субкутаната ниту интрадермалната апликација. Овие начини на апликација не се препорачуваат (види дел 6.6).

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите.

Лицата кај кои се јавиле симптоми на хиперсензитивност по апликација на првата доза на Gardasil, не треба да ги примат наредните дози на Gardasil.

Давањето на Gardasil се одлага за лица кои имаат акутна сериозна фебрилна болест. Меѓутоа, присуството на благи инфекции како што се благи инфекции на горните дишни патишта или зголемена температура од низок степен, не е контраиндикација за имунизација.



4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, треба јасно да се запишат заштитеното име и серискиот број на дадениот продукт.

При одлуката да се вакцинира едно лице треба да се земат во предвид ризикот од претходна изложеност на HPV како и потенцијалната корист од вакцинацијата.

Како и кај сите инјекциони форми на вакцини, треба да биде подготвен адекватен медицински третман, доколку се појават ретки анафилактички реакции по апликацијата на вакцината.

Пред или по било кое вакцинирање може да дојде до појава на синкопа (несвестица), понекогаш придружена со паѓање, особено кај адолесценти како психолошки одговор на инјектирањето со игла. Ова може да биде придружено со неколку невролошки знаци како што се минливо нарушување на видот, парестезија и тонично-клонични грчеви на екстремитетите за време на опоравувањето. Поради тоа, вакцинираните лица треба да се следат околу 15 минути по апликацијата на вакцината. Важно е постапките да се одвиваат на место за да се избегне повреда од онесвестувањето.

Како и кај други вакцини, вакцинацијата со Gardasil не делува протективно кај сите вакцинирани лица.

Gardasil нуди заштита само од заболувања предизвикани од HPV тип 6, 11, 16 и 18, и во ограничен степен од заболувања предизвикани од сродни HPV типови (види дел 5.1). Затоа, мерките на претпазливост против сексуално преносливите болести и понатаму треба да се применуваат.

Gardasil е наменет само за профилактичка употреба и не дејствува врз активните инфекции на HPV или потврдени клинички заболувања. Gardasil нема терапевтско дејство. Поради тоа, вакцината не е индицирана за третман на канцер на грлото на матката, третман на лезии на цервикална, вулварна и вагинална дисплазија од висок степен, или генитални брадавици. Исто така, таа не е наменета за спречување на прогресијата на други утврдени лезии предизвикани со HPV вирус.

Gardasil не спречува лезии кои настанале поради вакцина од типот на HPV кај жени кои веќе биле инфицирани со тој вид на HPV во моментот на вакцинацијата (види дел 5.1).

При употреба на Gardasil кај возрасни жени, треба да се земе предвид варијабилноста на преваленцата на типовите на HPV во различни географски области.

Вакцинацијата не е замена за рутински скрининг на грлото на матката. Со оглед на тоа дека ниедна вакцина не е 100 % ефикасна, и Gardasil не нуди заштита од сите типови на HPV, или од постоечки инфекции од HPV, рутинскиот цервикален скрининг останува исклучително важен и треба да се спроведува согласно локалните препораки.

Направена е проценка на безбедноста и имуногеноста на вакцината кај лица на возраст од 7 до 12 години за кои е познато дека се инфицирани со вирусот на хумана имунодефициенција (ХИВ) (види дел 5.1).

Вакцината може да не предизвика дејство кај лица со намален имунолошки одговор, без оглед дали е тоа поради користење на јака имunosупресивна терапија, поради генетски дефект, или други причини.



Вакцината се дава со посебна претпазливост кај пациенти со тромбоцитопенија или било какво нарушување на коагулацијата, бидејќи може да се јави крварење после интрамускуларната апликација кај овие лица.

Биле спроведени долгорочни студии на следење за да се одреди времетраењето на заштитата. (види дел 5.1).

Не постојат податоци за безбедноста, имуногеноста или ефикасноста со кои ќе се потврди замената за време на вакцинација со Gardasil со други HPV вакцини кои не ги покриваат другите HPV типови. Оттука, важно е да се препишува истата вакцина во текот на целиот режим на дозирање.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза, што би значело дека во основа е “без натриум”.

4.5. Интеракции со други медицински препарати и други видови на интеракции

Во сите клинички испитувања биле исклучени лицата кои примале имуноглобулини или крвни деривати во временски период од 6 месеци пред примање на првата доза на вакцината.

Употреба со други вакцини

Апликацијата на Gardasil во исто време (кај инјектирачките вакцини, но на различно место на инјектирање) со вакцината за хепатитис Б (рекомбинантна), не предизвика интерференција со имунолошкиот одговор кон типовите на HPV. Серопротективниот одговор (процентот на лица кај кои е постигнато серопротективно ниво на анти-HBs ≥ 10 mIU/ml) не е променет (96.5 % при истовремена вакцинација и 97.5 % само со вакцината за хепатитис Б). Геометриската средина на титарот на анти-HBs антитела е пониска при истовремена апликација, но не е утврдена клиничката значајност на оваа опсервација.

Gardasil може да се аплицира паралелно со комбинирана вакцина (бустер доза) која содржи дифтерија (d) и тетанус (T), и тоа или со пертусис [неклеточна компонента] (ap) и/или полиомиелитис [инактивиран] (IPV) (вакцини dTap, dT-IPV, dTap-IPV), без значајна интерференција со реакцијата на антителата спрема некоја компонента на било која од наведените вакцини. Меѓутоа, кај групата со паралелна апликација беше забележан тренд на понизок анти-HPV GMTs. Клиничката значајност на овие сознанија не е потврдена. Таа се заснова на резултатите од клиничко испитување, во кое комбинирана вакцина на dTap-IPV е аплицирана паралелно со првата доза на Gardasil (види дел 4.8).

Апликација на Gardasil паралелно со други вакцини различни од горенаведените досега не е испитано.

Истовремена употреба со хормонални контрацептиви

Во клиничките студии, 57.5 % од женските субјекти на возраст од 16-26 години и 31.2 % од женските субјекти на возраст од 24 до 45 години кои примиле Gardasil, користеле хормонски контрацептиви за време на периодот на вакцинација. Употребата на хормонски контрацептиви не го нарушува имунолошкиот одговор на вакцинацијата со Gardasil.



4.6. Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Не се извршени посебни студии на вакцината кај бремени жени. Во текот на клиничкиот развоен програм, 3819 женски субјекти (вакцина=1894 наспроти плацебо=1925) беа субјекти со најмалку една бременост. Не беа утврдени значајни разлики во поглед на видот на аномалиите или пак пропорцијата на бремености со несакан исход кај лица третирани со Gardasil и плацебо. Овие податоци од бремени жени (повеќе од 1000 породени и изложени жени) укажуваат дека нема ниту малформации ниту фетална/неонатална токсичност.

Податоците добиени при давање на Gardasil за време на бременост не упатуваат на пореметувања од аспект на безбедноста на лекот. Меѓутоа, овие податоци не се доволни за да се препорача употреба на Gardasil за време на бременост. Поради тоа, се препорачува вакцинацијата да се одложи до завршување на бременоста.

Доење

Кај доилките кои примиле Gardasil или плацебо во периодот на вакцинација во рамките на клиничките истражувања, стапките на несакани дејства кај мајките и доените деца беа споредливи помеѓу групите кои примиле вакцина и групите кои примиле плацебо. Исто така, имуногеноста на вакцината беше споредлива помеѓу доилките и жените кои не доеле во периодот на вакцинирањето.

Според тоа, Gardasil може да се дава на доилки.

Фертилитет

Испитувањата извршени на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во врска со репродуктивната токсичност (види дел 5.3). Не е забележан ефект врз машкиот фертилитет кај стаорци (види дел 5.3).

4.7. Влијание врз способноста за управување возило или ракување со машини

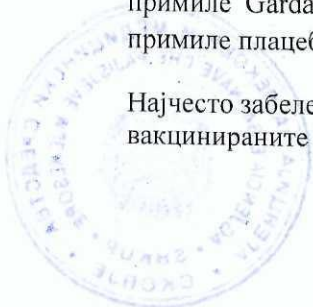
Не се извршени студии за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

А. Преглед на безбедносниот профил

Во 7 клинички испитувања (6 плацебо-контролирани), аплициран е Gardasil или плацебо, и тоа на денот на регистрирањето на лицата, како и околу 2 и 6 месеци подоцна. Кај неколку лица (0.2 %) испитувањето е прекинато поради појава на несакани дејства. Извршена е евалуација на безбедноста, и тоа или врз целата испитаничка група опфатена во студијата (6 студии) или во претходно дефинирана подгрупа (една студија) од целокупната испитаничка група, врз основа на контролниот картон за вакцинација (VRC - vaccination report card), за временски период од 14 дена по секое инјектирање на Gardasil или плацебо. Бројот на лица кои биле следени според контролниот картон за вакцинација бил 10,088 (6995 женски субјекти на возраст од 9-45 години и 3093 машки субјекти на возраст од 9-26 години при регистрацијата), кои примиле Gardasil и 7995 лица (5692 женски субјекти и 2303 машки субјекти) кои примиле плацебо.

Најчесто забележани несакани ефекти биле оние на местото на инјектирање (кај 77.1 % вакцинираните во рок од 5 дена по било која вакцинација по ред) и главоболна (кај 16.6 %).



% од вакцинираните). Овие несакани реакции вообичаено се благи или умерени по интензитет.

Б. Табеларен преглед на несакани реакции

Клинички испитувања

Во Табела 1 се претставени несаканите реакции поврзани со вакцината кои биле забележани помеѓу лицата кои примиле Gardasil, со зачестеност на јавување од најмалку 1.0 % и со поголема зачестеност на јавување отколку кај пациентите кои примиле плацебо. Несаканите дејства се класифицирани според зачестеноста на јавување, како следи:

[Многу чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Невообичаени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); Многу ретки ($< 1/10,000$)].

Сознанија добиени од постпродажната пракса

Табела 1 исто така вклучува и дополнителни несакани реакции кои биле спонтано пријавени во светски рамки за време на постпродажната употреба на Gardasil. Со оглед на тоа што овие настани се пријавени на доброволна основа од страна на популација со нејасна големина, не е можно со сигурност да се процени нивната зачестеност, или пак за сите појави да се утврди причинската поврзаност со изложувањето на дејството на вакцината. Оттука, зачестеноста на овие несакани реакции е класифицирана како "непозната".

Табела 1: Несакани реакции по апликација на Gardasil во Клинички испитувања и постпродажно искуство

Системска класификација на органи	Фреквенција	Несакани реакции
Инфекции и инфестации	Непознато	Целулитис на место на инјектирање*
Пореметувања на крвта и лимфниот систем	Непознато	Идиопатска тромбоцитопенична пурпура*, лимфаденопатија*
Пореметувања на имуниот систем	Непознато	Реакции на хиперсензитивност вклучително анафилактички/анафилактоидни реакции*
Пореметувања на нервен систем	Многу често	Главоболка
	Непознато	Акутен дисеминиран енцефаломиелитис*, Вртоглавица ¹ *, Џулијан-Барев синдром*, синкопа понекогаш придружена со тонично-клонични движења*
Гастроинтестинални пореметувања	Често	Гадење
	Непознато	Повраќање*
Пореметувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво	Често	Болка во екстремитетите
	Непознато	Артралгија*, Миалгија*
Општи пореметувања и состојби на место на апликација	Многу често	На местото на инјектирање: еритем, болка, отекување
	Често	Пирексија На местото на инјектирање: хематом, пруритус
	Непознато	Астенија*, морници*, замор*, слабост*

* Постпродажни несакани реакции (фреквенцијата не може да се процени врз основа на



расположливите податоци)

¹За време на клиничките испитувања, вртоглавица била забележана како честа несакана реакција кај женски лица. Кај машки лица, не била забележана вртоглавица со поголема фреквенција кај лицата кои примале вакцина во однос на оние кои примале плацебо.

Освен тоа, во клиничките испитувања, зачестеноста на појавата на несаканите дејства за кои испитувачот сметаше дека се поврзани со вакцината или плацебото, изнесуваше помалку од 1 %.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:
Многу ретки: бронхоспазам.

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво:

Ретки: уртикарија.

Девет случаи (0.06 %) на уртикарија се забележани во групата која примала Gardasil и 20 случаи (0.15 %) во групата која примала плацебо со адјуванс.

Во клиничките студии, учесниците од испитаничката популација за безбедноста на препаратот, беа задолжени да ја дојават секоја нова медицинска состојба, во периодот на следење. Од 15,706 лица кои примиле Gardasil и 13,617 лица кои примиле плацебо, кај 39 пациенти бил забележан неспецифичен артритис/артропатија и тоа 24 во групата која примала Gardasil и 15 во групата која примала плацебо.

Во едно клиничко испитување извршено врз 843 здрави млади машки и женски субјекти на возраст од 11-17 години, апликацијата на првата доза на Gardasil паралелно со комбинирана (дифтерија, тетанус, пертусис [неклеточна компонента] и полиомиелитис [инактивен] бустер вакцина, покажа позачестена појава на отекување на местото на инјектирање и главоболка, по извршената паралелна апликација. Забележаните разлики беа <10 %, а кај повеќето лица несаканите дејства беа евидентирани со благ до умерен интензитет.

Пријавување на претпоставени несакани реакции

Многу е важно да се пријават претпоставените несакани реакции по ставањето на лекот во промет. Тоа овозможува континуиран надзор на рамнотежата помеѓу користа и ризикот од лекот. Од здравствените лица се очекува да ги пријават претпоставените несакани реакции преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Постојат сознанија за апликација на повисоки дози на Gardasil од препорачаните.

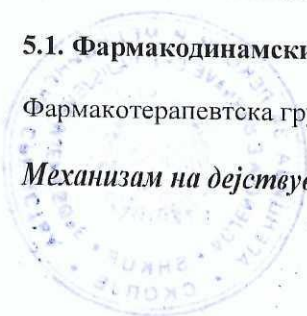
Општо земено, профилот на несакани дејства кои се регистрирани при апликација на поголема доза Gardasil од препорачаната, е еднаков со профилот при апликација на единечни дози на Gardasil.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Вирусни Вакцини, АТС код: J07BM01.

Механизам на дејствување



Gardasil е адјувантна, неинфективна, рекомбинантна квадривалентна вакцина подготвена од високо прочистени честички кои наликуваат на вирус (VLPs) на главниот капсид L1 протеин од HPV тип 6, 11, 16 и 18. VLPs не содржат вирусна DNA и не може да ги заразат клетките, да се репродуцираат и да предизвикаат болест. HPV е инфективен единствено за човекот, но студиите врз животни со аналогни папиломавируси сугерираат дека ефикасноста на вакцината LI VLP е поврзана со развојот на хуморален имунолошки одговор.

Се проценува дека HPV тип 16 и 18 се одговорни за приближно 70 % од канцерите на грлото на матката и 75-80 % од аналните канцери; 80 % од аденокарциномите на самото место (*in situ*) (AIS); 45-70 % од цервикалните интраепителијални неоплазии од висок степен (CIN 2/3); 25 % од цервикалните интраепителијални неоплазии од низок степен (CIN 1); приближно 70 % од вулварните (VIN 2/3) и вагиналните (VaIN 2/3) интраепителијални неоплазии од висок степен поврзани со HPV и 80 % од аналните (AIN 2/3) интраепителијални неоплазии од висок степен поврзани со HPV. HPV 6 и 11 се одговорни за приближно 90 % од гениталните брадавици и 10 % од цервикалните интраепителијални неоплазии од низок степен (CIN 1). CIN 3 и AIS се прифатени како директни прекурсори на инвазивниот канцер на грлото на матката.

Изразот „предмалигна генитална лезија“ во дел 4.1 одговара на цервикална интраепителијална неоплазија од висок степен (CIN 2/3), вулварна интраепителијална неоплазија од висок степен (VIN 2/3) и вагинална интраепителијална неоплазија од висок степен (VaIN 2/3).

Изразот „предмалигна анална лезија“ во дел 4.1 одговара на анална интраепителијална неоплазија од висок степен (AIN 2/3).

Индикацијата е заснована врз демонстрацијата на ефикасност на Gardasil кај жени на возраст од 16 до 45 години и кај мажи на возраст од 16 до 26 години и врз основа на демонстрацијата на имуногеност на Gardasil кај деца на возраст од 9 до 15 години и кај адолесценти.

Клинички студии

Ефикасност кај жени на возраст од 16 до 26 години

Ефикасноста на Gardasil кај женски субјекти на возраст од 16 до 26 години е испитувана во 4, двојно слепи клинички студии со плацебо контрола, засновани на случаен избор, во фаза II и III, во кои биле вклучени вкупно 20,541 женски субјекти, кои се регистрирани и вакцинирани без претходен скрининг за присуство на HPV инфекција.

Оценката на примарната ефикасност е изведена врз основа на присуството на вулварна или вагинална лезија поврзана со вирусот HPV тип 6, 11, 16 или 18 (генитални брадавици, VIN, VaIN), CIN од било кој степен и канцер на грлото на матката (Протокол 013, Future I), CIN 2/3 и AIS и канцер на грлото на матката (Протокол 015, Future II) поврзани со HPV тип 16 или 18, перзистентна инфекција и заболување предизвикано од HPV 6, 11, 16 или 18 (Протокол 007) и перзистентна инфекција (Протокол 005) поврзана со HPV 16. Примарните анализи на ефикасноста во поглед на типовите на HPV од вакцината (HPV тип 6, 11, 16, и 18), се извршени врз основа на според протоколот за ефикасност (т.е. која ги примила сите 3 дози на вакцината во период од 1 година од регистрацијата, без поголеми девијации на протоколот и без лезии предизвикани од релевантните HPV типови пред првата доза од вакцинацијата па се до 1 месец по третата доза на вакцинацијата (Месец 7)).

Резултатите за ефикасноста се презентирани за комбинирана анализа на протоколи



студиите. Ефикасноста во поглед на CIN 2/3 или AIS поврзани со HPV 16/18 се базира на податоците од протоколите 005 (само за тип 16), 007, 013, и 015. Ефикасноста за сите останати цели се базира на протоколите 007, 013, и 015. Средното времетраење на следењето за овие студии беше 4.0, 3.0, 3.0 и 3.0 години за Протокол 005, Протокол 007, Протокол 013 и Протокол 015, поединечно. Средното времетраење на следењето за комбинираниите протоколи (005, 007, 013, и 015) беше 3.6 години. Резултатите од индивидуалните студии ги поддржуваат резултатите од комбинираниите анализи. Gardasil беше ефикасен против HPV заболувањата предизвикани од секој од четирите HPV типови од вакцината. На крајот на студијата, лицата кои беа опфатени во двете студии од фаза III (Протокол -013 и Протокол -015), беа следени во времетраење до 4 години (средна вредност 3,7 години).

Цервикалната Интраепителијална неоплазија (CIN) степен 2/3 (умерен до висок степен на дисплазија) и аденокарцинома на самото место (*in situ*) (AIS) се користени во клиничките испитувања како сурогат маркер за канцер на грлото на матката.

Во долготрајните продолжени студии од Протокол 015, кај 2536 жени на возраст од 16-23 години биле следени за време на вакцинацијата со Gardasil во основната студија. Во ППЕ популацијата на жени, не биле забележани случаи на HPV заболувања (HPV типови 6/11/16/18 поврзани со висок степен на CIN) до приближно 14 години (средно време на следење од 11,9 години). Во оваа студија, долготрајна заштита била статистички прикажана до приближно 12 години.

Ефикасност кај жени кои претходно не биле третирани со релевантните типови на HPV од вакцината

Ефикасноста била мерена почнувајќи од посетата во седмиот месец. Околу 73 % од женските субјекти при регистрацијата биле без лезии (PCR негативни и серонегативни) кон сите 4 HPV типа.

Резултатите за ефикасност во релевантни крајни точки анализирани 2 години по вклучувањето во студијата и на крајот од студијата (средно времетраење на следењето = 3,6 години) кај популацијата предвидена со протоколот, се прикажани во табела 2.

Во дополнителна анализа беше евалуирана ефикасноста на Gardasil во поглед на CIN 3 и AIS поврзани со HPV 16/18.

Табела 2: Анализа на ефикасноста на Gardasil против цервикални лезии од висок степен кај популација според протоколот (ПСП)

	Gardasil	Плацебо	% на ефикасност по 2 години (95 % CI)	Gardasil	Плацебо	% на ефикасност*** на крајот од студијата (95 % CI)
	Број на случаи Број на лица*	Број на случаи Број на лица*		Број на случаи Број на лица*	Број на случаи Број на лица*	
CIN 2/3 или AIS поврзани со HPV 16/18	0 8487	53 8460	100.0 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
CIN 3 поврзан со HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
AIS поврзан со HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

*Број на лица со најмалку една контролна посета по седмиот месец.

**Врз основа на вирусолошките докази, првиот случај на CIN 3 кај пациент хронично инфициран со HPV 52 веројатно е причински поврзан со HPV 52. HPV 16 беше откриен кај само 1 од 14



примероци (во 32,5. месец), но не беше детектиран во ткивото ексцизирано во текот на LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Во вториот случај на CIN 3 идентификуван кај пациент инфициран со HPV 51 на ден 1 (кај 2 од 9 примерока); HPV 16 беше откриен при биопсија во 51. месец (кај 1 од 9 примерока) и HPV 56 беше откриен кај 3 од 9 примерока во 52. месец, во ткиво ексцизирано во текот на LEEP.

***Пациентите беа следени до 4 години (средна вредност 3,6 години).

Забелешка: вредностите и интервалите се прилагодени за времето на следење на лицата.

На крајот на студијата и во комбинираниите протоколи,

Ефикасноста на Gardasil против CIN 1 поврзан со HPV 6, 11, 16, 18, беше 95.9 % (95 % CI: 91.4, 98.4).

Ефикасноста на Gardasil против CIN (1,2,3) или AIS поврзани со HPV 6, 11, 16, 18, беше 96.0 % (95 % CI: 92.3, 98.2).

Ефикасноста на Gardasil против VIN2/3 и VaIN 2/3 поврзани со HPV 6, 11, 16, и 18 беше 100 % (95 % CI: 67.2, 100) и 100 % (95 % CI: 55.4, 100), соодветно.

Ефикасноста на Gardasil против гениталните брадавици поврзани со HPV 6, 11, 16 и 18 беше 99.0 % (95 % CI: 96.2, 99.9).

Во протокол 012, ефикасноста на Gardasil во поглед на перзистентната инфекција дефинирана како времетраење од 6 месеци, [позитивни примероци во текот на две или повеќе последователни посети во интервал од 6 месеци (± 1 месец) или подолго] поврзани со HPV 16 беше 98.7 % (95 % CI: 95.1, 99.8) и 100.0 % (95 % CI: 93.2, 100.0) за HPV 18, поединечно, по извршено следење во времетраење до 4 години (средна вредност од 3,6 години). За перзистентната инфекција дефинирана како времетраење од 12 месеци, ефикасноста против HPV 16 беше 100.0 % (95 % CI: 93.9, 100.0) и 100.0 % (95 % CI: 79.9, 100.0) за HPV 18, соодветно.

Ефикасност кај жени со доказ за инфекција или заболување со HPV 6, 11, 16 или 18 на ден 1.

Нема доказ за заштита од заболување предизвикано од HPV типови од вакцината за кои женските субјекти биле PCR позитивни на ден 1. Женските субјекти кои веќе биле инфицирани со еден или повеќе типови HPV од вакцината, пред вакцинирањето беа заштитени од клиничко заболување предизвикано од преостанатите типови HPV од вакцината.

Ефикасност кај жени со или без претходна инфекција или заболување како резултат на HPV 6, 11, 16 или 18

Модифицирано третираната популација (ITT-популација) опфаќаше женски субјекти, без оглед на нивниот базален HPV статус на ден 1, кои примиле најмалку 1 доза од вакцината и кај кои обработката започнала 1 месец после примањето на дозата. Оваа популација приближно одговара на општата популација на жени во однос на преваленцата на HPV инфекција и болест при вклучувањето. Резултатите се резимираани во Табела 3.

Табела 3: Ефикасност на Gardasil при цервикални лезии од висок степен во модифицираната ITT-популација вклучувајќи жени без оглед на нивниот базален HPV статус

	Gardasil	Placebo	% на ефикасност** по 2 години (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% на ефикасност** на крајот од студијата (95 % CI)
	Број на случаи	Број на случаи		Број на случаи	Број на случаи	
	Број на лица*	Број на лица*		Број на лица*	Број на лица*	



	Gardasil	Placebo	% на ефикасност** по 2 години (95 % CI)	Gardasil	Placebo	% на ефикасност** на крајот од студијата (95 % CI)
	Број на случаи Број на лица*	Број на случаи Број на лица*		Број на случаи Број на лица*	Број на случаи Број на лица*	
CIN 2/3 или AIS поврзани со HPV 16 или 18	122 9831	201 9896	39.0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 поврзан со HPV 16/18	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS поврзан со HPV 16/18	5 9831	11 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0, 87.3)

*Број на лица со најмалку една посета за следење, по 30 дена од Ден 1.

**Процентот на ефикасност е пресметан од комбинираниите протоколи. Ефикасноста за CIN 2/3 или AIS поврзани со HPV 16/18 се базира на податоците од протоколите 005 (само во поглед на крајните точки за 16), 007, 013, и 015. Пациентите беа следени во времетраење до 4 години (средна вредност 3,6 години).

Забелешка: вредностите на крајните точки и интервалите на доверливост се прилагодени за времето на следење на лицата.

Во комбинираниите протоколи, ефикасноста на крајот од студијата беше: 73.3 % (95 % CI: 40.3, 89.4) против VIN 2/3 поврзани со HPV 6, 11, 16 и 18; 85.7 % (95 % CI: 37.6, 98.4) против VaIN 2/3 поврзани со HPV 6, 11, 16 и 18, и 80.3 % (95 % CI: 73.9, 85.3) против гениталните брадавици поврзани со HPV 6, 11, 16 и 18.

Околу 12 % од популацијата опфатена во комбинираната студија имаше абнормален PAP тест кој сугерира CIN во Ден 1. Кај женските субјекти кои имале абнормален PAP тест на Ден 1 и кои претходно не биле инфицирани со типовите на HPV од вакцината на ден 1, ефикасноста на вакцината остана висока. Кај женските субјекти кои имале абнормален PAP тест на Ден 1 и кои веќе биле инфицирани со некој од типовите на HPV од вакцината, не е констатирана ефикасност на вакцината.

Заштита од севкупниот товар на цервикалните HPV заболувања кај жени на возраст од 16 до 26 години

Влијанието на Gardasil врз севкупниот ризик од цервикални HPV заболувања (т.е. заболувања предизвикани од некој тип на HPV) беше евалуирано започнувајќи 30 дена по првата доза кај 17,599 лица вклучени во двете испитувања за ефикасност од фаза III (Протоколи 013 и 015). На крајот од студијата, кај жени кои претходно не биле инфицирани од 14-те вообичаени HPV типови и кои имаа негативен PAP тест на првиот ден, примената на Gardasil ја намали инциденцата на CIN 2/3 или AIS предизвикани од типовите HPV кои се или не се опфатени во вакцината за 42.7 % (95 % CI: 23.7, 57.3) и за 82.8 % (95 % CI: 74.3, 88.8) на генитални брадавици.

Во модифицираната ИТТ-популација, ползата од вакцината во поглед на севкупната инциденца на CIN 2/3 или AIS (предизвикани од било кој тип на HPV) и на генитални брадавици беше многу помала, со намалување од 18.4 % (95 % CI: 7.0, 28.4) до 62.5 % (95 % CI: 54.0, 69.5), соодветно, имајќи предвид дека Gardasil нема влијание во текот на инфекциите или заболувањата присутни во времето на вакцинарањето.



Влијание врз дефинитивните цервикални терапевски постапки

Влијанието на Gardasil врз стапките на дефинитивните цервикални терапевски постапки, без оглед на причинските типови на HPV беше оценато кај 18,150 лица вклучени во Протоколот 007, Протоколите 013 и 015. Кај популацијата која претходно не била инфицирана со HPV (од 14-те вообичаени типови на HPV и имале негативен PAP тест на првиот ден), Gardasil ја намали пропорцијата на жени кои биле подложени на дефинитивна цервикална терапевска постапка (Loop Electro-Excision Procedure или конизација со студен нож) за 41.9 % (95 % CI: 27.7, 53.5), на крајот од студијата. Кај ИТТ-популацијата соодветното намалување беше 23.9 % (95 % CI: 15.2, 31.7).

Ефикасност на вкрстената заштита

Ефикасноста на Gardasil против CIN (било кој степен) и CIN 2/3 или AIS предизвикани од 10 HPV типови кои не се опфатени со вакцината (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), а се структурно поврзани со HPV 16 или HPV 18, беше оценета во комбинираната база на податоци за ефикасност од Фаза III (N=17,599) по следење со средно времетраење од 3,7 години (на крајот од студијата). Измерена е ефикасноста во поглед на крајните точки на заболувањата предизвикани од претходно дефинирани комбинации на HPV типови кои не се опфатени со вакцината. Со студиите не можеше да се процени ефикасноста против заболувањата предизвикани од поединечни типови на HPV.

Примарната анализа беше спроведена кај различни популации тип-специфични, при што беше услов жените да бидат негативни за конкретниот тип што се анализира, но кои може да се позитивни за други HPV типови (96 % од вкупната популација). Со примарната анализа по 3 години не беше утврдена статистичка значајност за сите претходно дефинирани крајни точки. Во Табела 4 се прикажани финалните резултати на крајот на студијата за комбинираната инциденца на CIN 2/3 или AIS кај оваа популација, после следење во просечно времетраење од 3,7 години. За сложените крајни точки беше утврдена статистички значајна ефикасност против заболувањата од HPV типови кои се филогенетски поврзани со HPV 16 (првенствено HPV 31), додека во поглед на HPV типовите кои филогенетски се поврзани со HPV 18 (вклучително и HPV 45) не беше утврдена статистички значајна ефикасност. Во поглед на 10-те индивидуални HPV типови, статистичка значајност беше постигната само за HPV 31.

Табела 4: Резултати за CIN 2/3 или AIS кај лица кои се негативни на одредени типови HPV[†] (резултати на крајот на студијата)

Негативни на ≥ 1 HPV тип				
Сложена крајна точка	Gardasil	Плацебо	% на ефикасност	95 % CI
	случаи	случаи		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43.2 %	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25.8 %	4.6, 42.5
10 типови HPV кои не се опфатени со вакцината	162	211	23.0 %	5.1, 37.7
Типови поврзани со HPV-16 (A9 видови)	111	157	29.1 %	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6 %	26.2, 74.1 [†]
HPV 33	29	36	19.1 %	<0, 52.1 [†]
HPV 35	13	15	13.0 %	<0, 61.9 [†]
HPV 52	44	52	14.7 %	<0, 44.2 [†]
HPV 58	24	35	31.5 %	<0, 61.9 [†]
Типови поврзани со HPV-18 (A7 видови)	34	46	25.9 %	<0, 53.5 [†]
HPV 39	15	24	37.5 %	<0, 69.5 [†]



Негативни на ≥ 1 HPV тип				
Сложена крајна точка	Gardasil случаи	Плацебо случаи	% на ефикасност	95 % CI
HPV 45	11	11	0.0 %	<0, 60.7 [†]
HPV 59	9	15	39.9 %	<0, 76.8 [†]
A5 видови (HPV 51)	34	41	16.3 %	<0, 48.5 [†]
A6 видови (HPV 56)	34	30	-13.7 %	<0, 32.5 [†]
[†] Студиите не можеа да ја утврдат ефикасноста против заболувањата предизвикани од поединечни типови на HPV. [‡] Ефикасноста се базираше на намалувањата на CIN 2/3 или AIS поврзани со HPV 31 [§] Ефикасноста се базираше на намалувањата на CIN 2/3 или AIS поврзани со HPV 31, 33, 52 и 58 Вклучува HPV типови кои не се опфатени со вакцината - 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, идентификувани преку истражување				

Ефикасност кај жени на возраст од 24 до 45 години

Ефикасноста на Gardasil кај женски субјекти на возраст од 24 до 45 години е испитана во една клиничка студија со плацебо контрола, двојно-слепа, заснована на случаен избор, извршена во фаза III (Протокол 019, FUTURE III), во која беа опфатени вкупно 3,817 женски субјекти, кои беа регистрирани и вакцинирани без претходна проверка за присуство на инфекција од HPV.

Примарните крајни цели во однос на ефикасноста опфаќаа комбинирана инциденца од перзистентна инфекција на HPV 6, 11, 16 или 18 и комбинирана инциденца на перзистентна инфекција на HPV 16 или HPV 18 (6-месечно присуство), генитални брадавици, лезии на вулвата и вагината, CIN од било кој степен, AIS и канцер на грлото на матката. Средното времетраење на наредниот период на студијата беше 4,0 години.

Во долготрајните продолжени студии од Протокол 019, кај 685 жени на возраст од 24-45 години биле следени за време на вакцинацијата со Gardasil во основната студија. Во ППЕ популацијата на жени, не биле забележани случаи на HPV заболувања (HPV типови 6/11/16/18 поврзани со CIN од било кој степен и генитални брадавици) до 10,1 години (средно времетраење на следење од 8,7 години).

Ефикасност кај жени кои претходно не биле третирани со релевантните типови на HPV од вакцината

Примарните анализи на ефикасноста беа извршени врз популација според протоколот за ефикасност („ППЕ“) (т.е. сите 3 вакцинации во период од 1 година од регистрирањето, без суштински отстапувања од протоколот и без претходен третман со релевантните типови на HPV од вакцината пред апликацијата на 1. доза и до 1 месец по апликацијата на 3. доза (7. месец)). Ефикасноста беше измерена почнувајќи од посетата во 7. месец. Во целина, 67 % од лицата беа без претходен третман (PCR негативни и серонегативни) на сите 4 типови на HPV при регистрацијата).

Ефикасноста на Gardasil во однос на комбинирана инциденца на перзистентна инфекција од HPV 6, 11, 16 или 18, генитални брадавици, лезии на вулвата и вагината, CIN од било кој степен, AIS и канцер на грлото на матката, беше 88,7 % (95 % CI: 78.1, 94.8).

Ефикасноста на Gardasil во однос на комбинирана инциденца на перзистентна инфекција од HPV 16 или 18, генитални брадавици, лезии на вулвата и вагината, CIN од било кој степен, AIS и канцер на грлото на матката, беше 84.7 % (95 % CI: 67.5, 93.7).



Ефикасност кај жени со и без претходна инфекција или заболување поради присуство на HPV 6, 11, 16 или 18

Популацијата од "Full Analysis Set" (исто така позната и како ИТТ-популација) опфаќаше женски субјекти без оглед на основата на нивниот HPV статус на 1. ден, кои примија најмалку една вакцинација и кај кои сметањето на случајот започна на 1. ден. Оваа популација е слична на општата популација на жени во однос на преваленцата на HPV инфекција или заболување при регистрирањето.

Ефикасноста на Gardasil во однос на комбинирана инциденца на перзистентна инфекција HPV 6, 11, 16 или 18, генитални брадавици, лезии на вулвата и вагината, CIN од било кој степен, AIS и канцер на грлото на матката, беше 47,2 % (95 % CI: 33.5, 58.2).

Ефикасноста на Gardasil во однос на комбинирана инциденца на перзистентна инфекција од HPV 16 или 18, генитални брадавици, лезии на вулвата и вагината, CIN од било кој степен, AIS и канцер на грлото на матката беше 41.6 % (95 % CI: 24.3, 55.2).

Ефикасност кај жени (од 16 до 45 години) со доказ за претходна инфекција со HPV типови како од вакцината (серопозитивни) кои повеќе не можат да се детектираат во моментот на почеток со вакцинацијата (PCR негативни)

Во анализите по вакцинација кај лица (кои примиле најмалку една вакцина) со доказ за претходна инфекција со HPV типови како од вакцината (серопозитивни) кои повеќе не можат да се детектираат во моментот на почеток со вакцинацијата (PCR негативни), ефикасноста на Gardasil во спречување на состојби поради рекурентност на истиот HPV тип била 100 % (95 % CI: 62.8, 100.0; 0 споредено со 12 случаи [n = 2572 од собраните испитувања кај млади жени]) против CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 предизвикани од HPV тип 6, 11, 16, и 18, и генитални брадавици кај жени од 16 до 26 години. Ефикасноста била 68.2 % (95 % CI: 17.9, 89.5; 6 споредено со 20 случаи [n= 832 од испитувања комбинирани кај млади и возрасни жени]) против перзистентната инфекција предизвикана од HPV тип 16 и 18 кај жени од 16 до 45 години.

Ефикасност кај мажи од 16 до 26 години

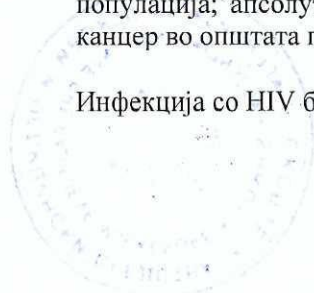
Ефикасноста била евалуирана против надворешни генитални брадавици, пенисни/перинеални/перианални интраепителијални неоплазии (PIN) од степен 1/2/3 и перзистентни инфекции.

Ефикасноста на Gardasil кај машки субјекти на возраст од 16 до 26 години е испитана во една клиничка студија со плацебо контрола, двојно-слепа, заснована на случаен избор, извршена во фаза III (Протокол 020), во која беа опфатени вкупно 4,055 машки субјекти, кои беа регистрирани и вакцинирани без претходна проверка за присуство на инфекција од HPV. Средното времетраење на следењето било 2.9 години.

Била проценувана ефикасноста против анални интраепителијални неоплазии (AIN степен 1/2/3) и анален канцер, и интра-анални перзистентни инфекции во една подгрупа од 598 мажи (Gardasil=299, плацебо=299) во Протокол 020 кои сами се идентификувале дека имаат односи со мажи (MSM).

MSM биле од поголем ризик за анална HPV инфекција споредено со општата популација; апсолутната корист од вакцинацијата во однос на превенција од анален канцер во општата популација се очекува да биде многу ниска.

Инфекција со HIV била критериум за исклучување (види исто дел 4.4).



Ефикасност кај мажи кои претходно не биле третирани со релевантните типови на HPV од вакцината

Примарните анализи на ефикасноста во поглед на типовите на HPV од вакцината (HPV тип 6, 11, 16, и 18), се извршени врз популацијата според протоколот за ефикасност (т.е. која ги примила сите 3 дози на вакцината во период од 1 година од регистрацијата, без поголеми девијации на протоколот и без лезии предизвикани од релевантните HPV типови пред првата доза од вакцинацијата и до 1 месец по третата доза на вакцинацијата (Месец 7)). Ефикасноста била мерена почнувајќи од посетата во седмиот месец. Вкупно 83 % од мажите (87 % од хетеросексуални субјекти и 61% од MSM субјекти) при регистрацијата биле без лезии (PCR негативни и серонегативни) кон сите 4 HPV типа.

Аналната интраепителијална неоплазија (AIN) степен 2/3 (умерена дисплазија или дисплазија од висок степен) била употребена во клиничките испитувања како сурогат маркер за анален канцер.

Резултатите за ефикасност во релевантни крајни точки анализирани на крајот од студијата (средно времетраење на следењето = 2,4 години) кај популацијата предвидена со протоколот, се прикажани во табела 5. Ефикасноста кон PIN од степен 1/2/3 не била покажана.

Табела 5: Анализа на ефикасноста на Gardasil против надворешни цервикални лезии кај популација според протоколот (ПСП) на мажи од 16 до 26 години

Крајна точка	Gardasil		Плацебо		% ефикасност (95 %CI)
	N	Број на случаи	N	Број на случаи	
Надворешни генитални лезии поврзани со HPV тип 6/11/16/18					
Надворешни генитални лезии	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Генитални брадавици	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

*Субјекти од ПСП кои ги примиле сите 3 дози на вакцината во период од 1 година од регистрацијата, немале поголеми девијации на протоколот и биле без лезии предизвикани од релевантните HPV тип(ови) пред првата доза од вакцинацијата и до 1 месец по третата доза на вакцинацијата (Месец 7)

Анализите на крајот на студијата за анални лезии кај MSM популацијата (средно времетраење на следење било 2.15 години), превентивниот ефект против AIN степен 2/3 поврзан со HPV типовите 6, 11, 16 и 18 бил 74.9 % (95 % CI 8.8, 95.4; 3/194 наспроти 13/208) и против AIN степен 2/3 поврзан со HPV типовите 16 и 18 бил 86.6 % (95 % CI 0.0, 99.7; 1/194 наспроти 8/208).

Времетраењето на превенцијата против анален канцер во моментот е непознато. Во долгорочното продолжение на студијата од Протокол 020, кај 917 машки субјекти на возраст од 16 до 26 години за време на вакцинацијата со Gardasil во основната студија, биле следени кај PPE машка популација, не биле забележани случаи на HPV типови 6/11 поврзани со генитални брадавици, HPV 6/11/16/18 надворешни генитални лезии или HPV 6/11/16/18 висок степен на AIN кај MSM во тек на 11,5 години (средно времетраење на следење од 9,5 години).

Ефикасност кај мажи со или без претходна инфекција или заболување како резултат на HPV 6, 11, 16 или 18

Популацијата од "Full Analysis Set" опфаќаше машки субјекти без оглед на основната нивниот HPV статус на 1. ден, кои примија најмалку една вакцинација, и кај кои сметањето на случајот започна на 1. ден. Оваа популација е слична на општата популација на мажи во однос на преваленцата на HPV инфекција или заболување при регистрацијата.



Ефикасноста на Gardasil во однос на надворешни генитални брадавици поврзани со HPV тип 6, 11, 16 или 18 беше 68.1 % (95 % CI: 48.8, 79.3).

Ефикасноста на Gardasil во однос на AIN степен 2/3 поврзани со HPV 6, 11, 16 и 18, и AIN степен 2/3 поврзани со HPV 16 и 18 кај MCM подгрупата била 54.2 % (95 % CI: -18.0, 75.3; 18/275 наспроти 39/276) и 57.5 % (95 % CI: 1.8, 83.9; 8/275 наспроти 19/276 случаи), поединечно.

Заштита од севкупниот товар на HPV заболувања кај мажи на возраст од 16 до 26 години

Влијанието на Gardasil врз севкупниот ризик од надворешни генитални лезии беше евалуирано по првата доза кај 2,545 лица вклучени во испитувањето за ефикасност од Фаза III (Протокол 020). Помеѓу мажи кои претходно не биле инфицирани од 14-те вообичаени HPV типови, примената на Gardasil ја намали инциденцата на надворешни генитални лезии предизвикани од типовите HPV кои се или не се опфатени во вакцината за 81.5 % (95 % CI: 58.0, 93.0). Во популацијата од "Full Analysis Set" (FAS), ползата од вакцината во поглед на севкупната инциденца на надворешните генитални лезии беше помала, со намалување од 59.3 % (95 % CI: 40.0, 72.9) имајќи предвид дека Gardasil нема влијание врз текот на инфекциите или заболувањата присутни во времето на вакцинирањето.

Влијание врз биопсија и дефинитивните терапевтски постапки

Влијанието на Gardasil врз стапките на биопсија и терапија на надворешните генитални лезии, без оглед на причинските типови на HPV беше оценето кај 2,545 лица вклучени во Протоколот 020. На крајот на студијата, кај популацијата која претходно не била инфицирана со HPV (од 14-те вообичаени типови на HPV), Gardasil ја намали пропорцијата на мажи кои биле подложени на биопсија за 54.2 % (95 % CI: 28.3, 71.4) и кои биле лекувани за 47.7 % (95 % CI: 18.4, 67.1). во ФАС популацијата, соодветната редукција била 45.7 % (95 % CI: 29.0, 58.7) и 38.1 % (95 % CI: 19.4, 52.6).

Имуногеност

Анализи за одредување на имунолошкиот одговор

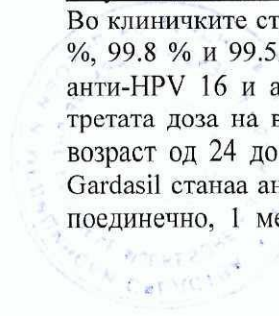
Не е одредено минималното ниво на антитела поврзано со протективното дејство на HPV вакцината.

Имуногеноста на Gardasil беше испитана врз 20,132 (Gardasil n=10,723; плацебо n=9,409) девојчиња и жени на возраст од 9 до 26 години; кај 5,417 (Gardasil n=3,109; плацебо n=2,308) момчиња и мажи на возраст од 9 до 26 години, како и 3,819 жени на возраст од 24 до 45 години (Gardasil n=1,911; плацебо n=1,908).

Имуногеноста на секој тип од вакцината е одреден со тип-специфични имуноанализи и компетитивна имуноанализа заснована на Луминекс (cLIA), со примена на тип-специфичен стандард. На овој начин се мерат антителата насочени кон неутрализирање на епитопите за секој посебен тип на HPV.

Имунолошки одговор кон Gardasil - 1 месец по 3. доза

Во клиничките студии врз женски субјекти на возраст од 16 до 26 години 99.8 %, 99.8 %, 99.8 % и 99.5 % од лицата кои примиле Gardasil биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни поединечно, 1 месец по приматењето на третата доза на вакцината. Во клиничката студија извршена врз женски субјекти на возраст од 24 до 45 години, 98.4 %, 98.1 %, 98.8 % и 97.4 % од лицата кои примиле Gardasil станаа анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни поединечно, 1 месец по апликацијата на 3. доза. Во клиничката студија кај мажи



субјекти на возраст од 16 до 26 години 98.9 %, 99.2 %, 98.8 %, и 97.4 % од лицата кои примиле Gardasil биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни поединечно, 1 месец по примањето на третата доза на вакцината. Gardasil индуцираше високи анти-HPV геометриски средни титри (GMTs) 1 месец по апликацијата на 3. доза, кај сите тестираните возрасни групи.

Како што се очекуваше за женските субјекти на возраст од 24 до 45 години (Протокол 019), регистрираните титри на антитела беа пониски од оние кај женските субјекти на возраст од 16 до 26 години.

Нивото на анти-HPV кај лицата третирани со плацебо и оние кои немале HPV инфекција (серопозитивни и PCR негативни) беше значително пониско отколку оние кои беа индуцирани со вакцината. Понатаму, нивото на анти-HPV (GMTs) кај вакцинираните лица останало на или над пресекот на серостатусот во текот на подолг временски период по извршеното клиничко испитување во фаза III (види подолу под дел *Перзистентност на имунолошкиот одговор на Gardasil*).

Споредување на ефикасноста на Gardasil помеѓу млади возрасни жени и млади адолесцентки

Во една клиничка студија (Протокол 016) се врши споредување на имуногеноста на Gardasil кај 10- до 15-годишни женски субјекти со ефикасноста кај 16- до 23-годишни адолесцентки и млади жени. Во групата која примила вакцина, еден месец по апликација на третата доза, 99,1-100 % биле серопозитивни на сите серотипови на вакцина.

Во табела 6 се споредени резултатите добиени 1 месец по апликација на третата доза анти-HPV 6, 11, 16 и 18 кај 9- до 15-годишни женски субјекти со оние кај 16- до 26-годишни млади жени.

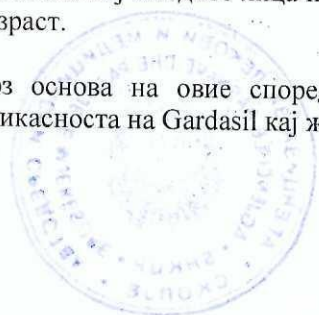
Табела 6: Имуногеност помеѓу женски субјекти на возраст од 9-15 години и млади жени на возраст од 16-26 години (популација според протокол) базирано на титарот на антитела измерен со cLIA

	Женски субјекти на возраст од 9-15 години (Протоколи 016 и 018)		Женски субјекти на возраст од 16-26 години (Протоколи 013 и 015)	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Geometric mean titre = Геометриска средна вредност на титар во mMU/ml (mMU = мили-Merck единици)

Анти-HPV одговорот во седмиот месец кај женските субјекти на возраст од 9-15 години беше неинфериорен во однос на реакцијата кај млади жени на возраст од 16-26 години, чијашто ефикасност беше утврдена во студиите од фаза III. Имуногеноста беше поврзана со возраста и во седмиот месец нивото на анти-HPV беше значително повисоко кај младите лица на возраст под 12 години, отколку кај оние постари од оваа возраст.

Врз основа на овие споредби на имуногеноста, може да се донесе заклучок за ефикасноста на Gardasil кај женски субјекти на возраст од 9-15 години.



Во долготрајните продолжени студии од Протокол 018, биле следени 369 девојчиња на возраст од 9-15 години за време на вакцинацијата со Gardasil во основната студија. Во ППЕ популацијата, не биле забележани случаи на HPV заболувања (HPV типови 6/11/16/18 поврзани со CIN од било кој степен и генитални брадавици) во тек на 10,7 години (средно времетраење на следење од 10,0 години).

Споредување на ефикасноста на Gardasil помеѓу млади возрасни мажи и момчиња

Три клинички студии (Протокол 016, 018 и 020) биле употребени за споредување на имуногеноста на Gardasil кај 9- до 15-годишни момчиња со ефикасноста кај 16- до 26-годишни млади мажи. Во групата која примила вакцина, еден месец по апликација на третата доза, 97.4 до 99.9 % биле серопозитивни на сите серотипови на вакцина.

Во табела 7 се споредени резултатите од GMTs од 1 месец по апликација на третата доза анти-HPV 6, 11, 16 и 18 кај 9- до 15-годишни момчиња со оние кај 16- до 26-годишни млади мажи.

Табела 7: Имуногеност помеѓу момчиња на возраст од 9-15 години и млади мажи на возраст од 16-26 години (популација според протокол) базирано на титарот на антитела измерен со cLIA

	Момчиња на возраст од 9 до 15 години		Млади мажи на возраст од 16 до 26 години	
	n	GMT (95 % CI)	n	GMT (95 % CI)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Geometric mean titre = Геометриска средна вредност на титар во mMU/ml (mMU = мили-Merck единици)

Анти-HPV одговорот во седмиот месец кај момчињата на возраст од 9-15 години беше неинфериорен во однос на реакцијата кај млади мажи на возраст од 16-26 години, чијашто ефикасност беше утврдена во студиите од фаза III. Имуногеноста беше поврзана со возраста и во седмиот месец нивото на анти-HPV беше значително повисоко кај помладите лица.

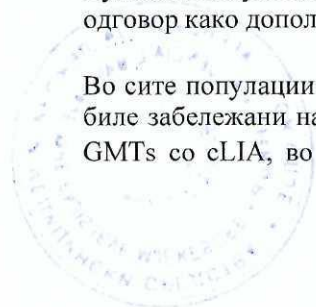
Врз основа на овие споредба на имуногеноста, може да се донесе заклучок за ефикасноста на Gardasil кај машки субјекти на возраст од 9-15 години.

Во долготрајните продолжени студии од Протокол 018, биле следени 326 момчиња на возраст од 9-15 години за време на вакцинацијата со Gardasil во основната студија. Во ППЕ популацијата, не биле забележани случаи на HPV заболувања (HPV типови 6/11/16/18 поврзани со надворешни генитални лезии) во тек на 10,6 години (средно времетраење на следење од 9,9 години).

Перзистентност на имунолошкиот одговор на Gardasil

Една подгрупа на лица вклучени во студиите од фаза III беше следена долг временски период за безбедност, имуногеност и ефикасност. Одредување на вкупни IgG со Луминекс имуноанализата (IgG LIA) беше користено за проценка на присуство на имун одговор како дополнување на cLIA.

Во сите популации (жени на возраст од 9-45 години, мажи на возраст од 9-26 години), биле забележани највисоки анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 на GMTs со cLIA, во седмиот месец. Потоа, дошло до намалување на GMTs од 24-48.



месец и потоа главно се стабилизираше. Забележано е времетраење на имунитетот по серија од три дози до 14 години после вакцинацијата.

Момчиња и девојчиња вакцинирани со Gardasil на возраст од 9-15 години во основната студија од Протокол 018 биле следени во продолжение на студијата. Во зависност од типот на HPV, 60-96 % и 78-98 % од лицата биле серопозитивни на cLIA и IgG LIA, поединечно, 10 години по вакцинацијата (види Табела 8).

Табела 8: Податоци за долготрајна имуногеност (популација според протокол) врз основа на процент на серопозитивни лица измерени со cLIA и IgG LIA (Протокол 018) по 8 години, кај момчиња и девојчиња на возраст од 9-15 години

	cLIA		IgG LIA	
	n	% на серопозитивни лица	n	% на серопозитивни лица
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

Женски субјекти вакцинирани со Gardasil на возраст од 16-23 години во основната студија од Протокол 015 биле следени во продолжение на студијата. Четиринаесет години по вакцинација, 91 %, 91 %, 98 % и 52 % биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни во cLIA, поединечно и 98%, 98 %, 100 % и 94 % биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни во IgG LIA, поединечно.

Женски субјекти вакцинирани со Gardasil на возраст од 24-45 години во основната студија од Протокол 019 биле следени во продолжение на студијата. Десет години по вакцинација, 79 %, 85 %, 94 % и 36 % биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни во cLIA, поединечно и 86 %, 79 %, 100 % и 13 % биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни во IgG LIA, поединечно.

Машките субјекти вакцинирани со Gardasil на возраст од 16 до 26 години во основната студија од Протокол 020 биле следени во продолжение на студијата. Десет години по вакцинација, 79 %, 80 %, 95 % и 40 % биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни во cLIA, поединечно и 92 %, 92 %, 100 % и 92 % биле анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 серопозитивни во IgG LIA, поединечно.

Во овие студии, лицата кои биле серонегативни за анти-HPV 6, анти-HPV 11, анти-HPV 16 и анти-HPV 18 во cLIA, сè уште беа заштитени од клиничко заболување по период на следење од 14 години, за жени на возраст од 16-23 години; период од 10 години за жени на возраст од 24-45 години, и 10 години за мажи на возраст од 16-26 години.

Докази за Анамнестички (Имунолошка Меморија) Одговор

Докази за анамнестички одговор се забележуваат кај вакцинирани жени кои биле серопозитивни на релевантни типови на HPV пред вакцинацијата. Освен тоа, една подгрупа на вакцинираните жени кои примиле испитна (тест) доза на Gardasil по 5 години од започнување на вакцинацијата, покажаа брза и силна анамнестичка реакција која ја надминува геометриската средна вредност на титар (GMTs) за анти-HPV регистрирана 1 месец по апликација на третата доза.

ХИВ инфицирани лица



Спроведено е академска студија во која се документира безбедноста и имуногеноста на Gardasil кај 126 ХИВ инфицирани лица на возраст од 7 до 12 години (од кои 96 примиле Gardasil). Сероконверзија на сите четири антигени се јави кај повеќе од деведесет и шест проценти од субјектите. Вредностите на GMT биле нешто пониски од оние пријавени кај не-ХИВ инфицирани лица на иста возраст во други испитувања. Клиничката релевантност на послабот одговор е непозната. Безбедносниот профил бил сличен на не-ХИВ инфицираните лица во други испитувања. CD4 % или плазматската ХИВ РНА не биле засегнати од вакцинацијата.

Имунолошки одговор на Gardasil кај примената на 2-дозниот режим кај лица на возраст од 9-13 години

Клиничкото испитување покажало дека кај девојчињата кои примиле 2 дози од HPV вакцина на растојание од 6 месеци, одговорите на антителата на 4 HPV типа еден месец по последната доза биле неинфериорни во однос на тие кај младите жени кои примиле 3 дози од вакцината во период од 6 месеци.

Во месецот 7, популација според протоколот, имунолошкиот одговор кај девојчиња на возраст од 9-13 години (n=241) кои примиле 2 дози од Gardasil (на 0, 6 месеци) бил неинфериорен и бројно повисок во однос на имунолошкиот одговор кај жени на возраст од 16-26 години (n=246) кои примиле 3 дози од Gardasil (на 0, 2, 6 месеци).

При контролата на 36 месеци, GMT (Геометриска средна вредност на титар) кај девојчињата (2 дози, n=86) останала неинфериорна во однос на GMT кај жените (3 дози, n=86) за сите 4 HPV типа.

Во истата студија, кај девојчињата на возраст од 9-13 години, имунолошкиот одговор по 2-дозниот режим бил бројно понизок отколку по 3-дозниот режим (n=248 во месецот 7; n=82 во месецот 36). Клиничката релевантност на овие наоди не е позната.

Пост хок анализите биле спроведени на 120 месечно следење кај девојчиња (2 дози, n = 35; 3 дози, n = 38) и жени (3 дози, n = 30). Соодносот на GMT (девојчиња кои примиле 2 дози/жени кои примиле 3 дози) се движел од 0,99 до 2,02 за сите 4 типови на ХПВ. Соодносот на GMT (девојчиња кои примиле 2 дози/девојки кои примиле 3 дози) се движеле од 0,72 до 1,21 за сите 4 типови на ХПВ. Долната граница на 95 % CI од сите GMT коефициенти остана > 0,5 до месец 120 (освен за ХПВ тип 18 кај девојчиња кои примиле 2 дози/ девојчиња кои примиле 3 дози).

Стапките на серопозитивност кај девојчињата и жените беа > 95 % за ХПВ 6, 11 и 16, а стапките на серопозитивност за ХПВ 18 беа > 80 % кај девојчињата кои примиле 0,2 дози, > 90 % кај девојчињата кои примиле 3 дози и > 60 % кај жени кои примиле 3 дози во cLIA.

Превенција на појава на јувенилна рекурентна респираторна папиломатоза (JoRRP) преку вакцинација на девојчиња и жени со репродуктивен потенцијал

JoRRP е причинета од инфекција на горните дишни патишта првенствено со ХПВ типовите 6 и 11, стекнати вертикално (од мајка на дете) за време на породувањето. Опсервациските студии во САД и Австралија покажале дека воведувањето на Gardasil од 2006 година довело до намалување на инциденцата на JoRRP на ниво на население.

5.2 Фармакокинетички особености

Не е применливо.



5.3. Предклинички податоци за безбедност

Токсиколошките студии по апликација на една доза и по апликација на повеќекратна доза, како и студиите на локалната подносливост, не покажаа некои особено штетни ефекти за човекот.

Gardasil индуцираше специфична реакција на антителата против HPV типовите 6, 11, 16 и 18 кај бремени стаорци, и тоа како по апликација на една, така и по апликација на повеќекратни интрамускуларни инјекции. Антителата против сите 4 типови на HPV се пренесоа на новородените и тоа за време на гестацијата, а веројатно и за време на доењето. Нема знаци за влијание на вакцината на развојот на плодот, однесувањето, репродуктивните способности или плодноста на новородените.

Gardasil аплициран кај машки стаорци со целосна човекова доза (120 mcg вкупен протеин) немале ефекти врз репродуктивните способности вклучувајќи го фертилитетот, бројот на сперматозоиди и подвижноста на сперматозоидите и немало раст или појава на хистопатолошки промени на тестисите поврзани со вакцината и немало ефекти врз тежината на тестисите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Експципиенси

Натриум хлорид, хистидин, полисорбат 80, боракс и вода за инјекции.

За адјувансите, види дел 2.

6.2. Некомпатибилности

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински препарат не треба да се меша со други медицински препарати.

6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Gardasil, суспензија за инјектирање:

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

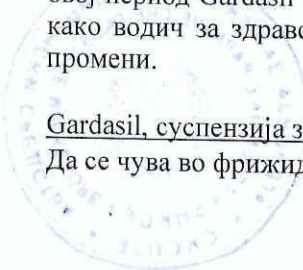
Да не се замрзнува. Вијалата да се чува во надворешното пакување, заради заштита од светлина.

Gardasil треба да се аплицира што е можно поскоро по вадењето од фрижидер.

Податоците од студиите за стабилност покажуваат дека компонентите на вакцината се стабилни во тек на 96 часа кога се чуваат на температури од 8°C до 40°C. На крајот од овој период Gardasil треба да се искористи или да се фрли. Овие податоци се наменети како водич за здравствените работници само во случај на привремени температурни промени.

Gardasil, суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).



Да не се замрзнува. Претходно наполнетиот шприц да се чува во надворешното пакување, заради заштита од светлина.
Gardasil треба да се аплицира што е можно поскоро по вадењето од фрижидер.

Податоците од студиите за стабилност покажуваат дека компонентите на вакцината се стабилни во тек на 96 часа кога се чуваат на температури од 8°C до 40°C. На крајот од овој период Gardasil треба да се искористи или да се фрли. Овие податоци се наменети како водич за здравствените работници само во случај на привремени температурни промени.

6.5. Вид и содржина на пакувањето

Gardasil, суспензија за инјектирање:

0.5 ml суспензија во вијала (стакло) со затворач („FluroTec“ обложен хлоробутил еластомер или Teflon обложен хлоробутил еластомер) и пластично "flip-off" капаче (алуминиумска заштитна трака) во пакување од 1 или 10 вијали.

Gardasil, суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

0.5 ml суспензија во претходно наполнет шприц (стакло) со чеп (силиконизиран „FluroTec“ обложен бромобутил еластомер или необложен хлоробутил еластомер) и капаче за врвот (бромобутил) без штитник за иглата, со две игли - големина на пакувањето 1 или 10.

Сите големини на пакувањето не се пуштени во промет.

6.6 Специјални мерки на претпазливост за отстранување и друг вид ракување

Gardasil, суспензија за инјектирање:

- Gardasil пред да се протресе е просирна течност со бел преципитат.
- Добро да се протресе пред употреба за да стане суспензија. Откако добро ќе се протресе, таа станува бела, заматена течност.
- Да се прегледа суспензијата визуелно пред употреба заради евентуално присуство на видливи честички и промена на боја. Вакцината се фрла ако се присутни честички и/или ако настанала промена на бојата.
- Извлечете доза од 0,5 ml од вакцината од еднодозната вијала употребувајќи стерилна игла и шприц.
- Веднаш инјектирајте преку интрамускулен (IM) пат, по можност во делтоидната област на надлактицата или во погорната антеролатерална област на бутот.
- Вакцината треба да се употреби како што е доставена. Треба да се употреби целата препорачана доза на вакцина.

Секоја неупотребена вакцина или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалната регулатива.

Gardasil, суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

- Gardasil пред да се протресе е просирна течност со бел преципитат.
- Добро да се протресе претходно наполнетиот шприц пред употреба за да стане суспензија. Откако добро ќе се протресе, таа станува бела, заматена течност.



- Да се прегледа суспензијата визуелно пред употреба заради евентуално присуство на видливи честички и промена на боја. Вакцината се фрла ако се присутни честички и/или ако настанала промена на бојата.
- Пакувањето содржи 2 игли со различна должина, одберете ја соодветната игла за интрамускулно (IM) инјектирање соодветно на големината и тежината на пациентот.
- Прикачете ја иглата со вртење во правец на стрелките на часовникот, сè додека таа не се прицврсти безбедно на шприцот. Аплицирајте ја целата доза според стандарден протокол.
- Веднаш инјектирајте преку интрамускулен (IM) пат, по можност во делтоидната област на надлактицата или во погорната антеролатерална област на бутот.
- Вакцината треба да се употреби како што е доставена. Треба да се употреби целата препорачана доза на вакцина.

Секоја неупотребена вакцина или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Мерк Шарп & Дохме ИДЕА ГмбХ Луцерн Швајцарија – Претставништво Скопје
ул. Филип Втори Македонски бр.3, Сорава Центар 3ти кат,
1000 Скопје, Р. Северна Македонија тел. 3217 268

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Gardasil, суспензија за инјектирање:

11-3670/1 за пакување од 1 вијала x 0,5 ml/ кутија

11-3669/1 за пакување од 10 вијали x 0,5 ml/ кутија

Gardasil, суспензија за инјектирање во претходно наполнет шприц:

11-3672/1 за пакување од 1 наполнет инјекциски шприц x 0,5 ml + 2 игли без штитник/кутија

11-3671/1 за пакување од 10 еднодозни наполнети инјекциски шприца x 0,5 ml + 2 игли без штитник/ кутија

9. ДАТА НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво одобрение: 20.02.2008

Датум на обнова: 08.08.2018

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2023

Деталните информации за овој медицински производ се достапни на веб-страницата на Европската агенција за лекови: <http://www.ema.europa.eu>.

