

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕРВАРИКС™

Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини типів 16 та 18

Склад:

доза вакцини 0,5 мл містить:

діючі речовини: 20 мкг вірусу папіломи людини тип 16 L1 протеїн; 20 мкг вірусу папіломи людини тип 18 L1 протеїн;

допоміжні речовини: 3-О-дезацил-4'-монофосфорил ліпід А, алюмінію гідроксид гідратований; натрію хлорид; натрію дигідрофосфат дигідрат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ЦЕРВАРИКС™, вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ), виготовлена з використанням технології рекомбінантної ДНК, AS04 ад'ювантна, адсорбована.

Фармакотерапевтична група. Противірусні вакцини. Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини (типи 16, 18).

Код АТХ J07BM02.

Імунологічні та біологічні властивості.

Механізм дії

Як було доведено, персистенція онкогенних типів ВПЛ є причиною практично всіх випадків цервікального раку шийки матки у всіх регіонах світу.

ЦЕРВАРИКС™ – рекомбінантна вакцина, виготовлена з високоочищених неінфекційних вірусоподібних часток (ВПЧ) основного білка L1 оболонки ВПЛ 16 і 18 типів. Вірусоподібні частки не містять вірусної ДНК, тому вони не можуть інфікувати клітини або бути причиною

раку даної локалізації. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що вірусоподібні частки основного білка L1 вакцини є відповідальними за розвиток гуморальної імунної відповіді та формування клітинної імунної пам'яті.

ЦЕРВАРИКС™ містить ад'ювант AS04, який продемонстрував у клінічних дослідженнях здатність викликати вищий та тривалий рівень імунної відповіді у порівнянні з вакциною, що містить ті ж самі антигени з гідроксидом алюмінію ($\text{Al}(\text{OH})_3$) у якості ад'юванту.

Інвазивний рак шийки матки включає плоскоклітинну цервікальну карциному (84 %) та аденокарциному (16 %, до 20 % в розвинутих країнах за даними програм масових обстежень).

ВПЛ-16 та ВПЛ-18 відповідають приблизно за 70 % раку шийки матки, 90% раку ануса, 70 % пов'язаних з ВПЛ випадків інтраепітеліальної неоплазії вульви (VIN 2/3) та інтраепітеліальної неоплазії піхви (VaIN 2/3) та 78 % пов'язаних з ВПЛ випадків анальної (AIN 2/3) інтраепітеліальної неоплазії високого ступеню в усіх регіонах світу. Інші онкогенні типи ВПЛ (ВПЛ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) також можуть викликати аногенітальний рак. ВПЛ-16, -18, -45 та -31 – це 4 найбільш розповсюджені типи, виявлені у плоскоклітинній цервікальній карциномі (приблизно 76 %) та аденокарциномі (приблизно 91 %).

Дані клінічних досліджень

Докази анамнестичної відповіді (імунної пам'яті)

Призначення бустерної дози в середньому через 6,8 років після першої вакцинації спричинило анамнестичну імунну відповідь на ВПЛ-16 та ВПЛ-18 (при визначенні методом ELISA та методом нейтралізації псевдовіріону) на 7-й день. Через 1 місяць після введення провокуючої дози, середній геометричний титр перевищував такий, що спостерігався через місяць після первинного курсу вакцинації.

Анамнестична відповідь була отримана також і на супутні типи ВПЛ-31 та ВПЛ-45 (методом ELISA).

Профілактична ефективність

Клінічна ефективність у жінок від 15 до 25 років

Ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС™ була оцінена у 2 контрольованих подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях (HPV-001/007 та HPV-008) із залученням загалом 19 778 осіб жіночої статі віком від 15 до 25 років.

Клінічні дослідження HPV-001/007 проводилися у Північній та Латинській Америці. У дослідженнях HPV-023 спостерігалися пацієнти з бразильської когорти досліджень 001/007. Критеріями включення у дослідження були: відсутність ДНК онкогенних ВПЛ типів (ВПЛ-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 та -68) у досліджуваних зразках шийки матки, серонегативність стосовно антитіл до вірусів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 і цитологічні показники в нормі. Такі характеристики були у представників популяції, не інфікованої онкогенними типами ВПЛ до вакцинації.

Клінічні дослідження HPV-008 проводилися у Північній Америці, Латинській Америці, Європі, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні та Австралії. Отримані до вакцинації зразки тестувалися на

наявність ДНК онкогенних ВПЛ (ВПЛ-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 та -68), проводився також серологічний тест на наявність антитіл до вірусів ВПЛ-16 та ВПЛ-18. Жінки проходили вакцинацію незалежно від основних цитологічних показників, ВПЛ та ДНК - статусу. Такі характеристики були у представників популяції, що включала жінок з підтвердженням інфікуванням ВПЛ в минулому та/або в теперішній час.

Як і у будь-яких дослідженнях профілактичної ефективності, особи, первинно інфіковані ВПЛ певного типу, не залучалися до оцінки ефективності цього типу.

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2-го (CIN) та 3-го (CIN2) ступенів використовувалася у дослідженнях як сурогатний маркер цервікального раку. Персистентна інфекція, що тривала не менше 6 місяців, також вважалася сурогатним маркером цервікального раку. Хоча цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1-го (CIN) ступеня не є сурогатним маркером цервікального раку, це захворювання вимагає медичного спостереження.

Ефективність вакцини проти ВПЛ-16/18 у жінок, не інфікованих онкогенними ВПЛ типами (дослідження HPV-001/007/023)

Результати ефективності для гістологічних кінцевих точок, пов'язані з ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18 (ВПЛ-16/18), що спостерігалися у дослідженні HPV-001/007 (у загальній когорті, тобто у жінок, які отримали хоча б одну дозу вакцини), представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Ефективність вакцини у запобіганні випадків CIN2 та CIN1 асоційованих з ВПЛ 16 та 18 типів

Кінцева точка ВПЛ 16/18	ЦЕРВАРИКС™ N = 481	Контроль (сіль алюмінію) N = 470	Ефективність % (95 % ДІ)
	Кількість випадків		
CIN2 ⁽¹⁾	0	9	100 % (51,3; 100)
CIN1 ⁽²⁾	0	15	100 % (73,4; 100)

⁽¹⁾ Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2-го рівня та вище.

⁽²⁾ Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1-го рівня та вище.

Ефективність проти цитологічних відхилень, що викликані ВПЛ-16/18 складала 96,7 % (95 % ДІ (довірчий інтервал): 87,3; 99,6). Ефективність проти персистентної інфекції ВПЛ-16/18 інфекції складала 98,2 % (95 % ДІ: 89,5; 100) та 96,9 % (95 % ДІ: 81,4; 99,9) для 6- та 12-місячного визначення відповідно.

У дослідженні HPV-023, особи (N = 437) спостерігалися протягом 9,4 року (приблизно 113 місяців) після першої дози. У вакцинованій групі нових випадків інфекції або гістопатологічних захворювань, асоційованих з ВПЛ-16/18, не було. У групі плацебо було 4 випадки 6-місячної персистентної інфекції, 1 випадок 12-місячної персистентної інфекції та 1 випадок CIN1, пов'язані з ВПЛ-16/18.

У дескриптивному факторному аналізі досліджень HPV-001/007/023 ефективність проти

інфікування ВПЛ-16/18 та 6-місячної персистентної інфекції складала 91,0 % (95 % ДІ: 80,3; 96,5) та 96,8 % (95 % ДІ: 80,4; 99,9) відповідно. Незважаючи на ознаки того, що жінки продовжували піддаватися впливу ВПЛ-інфекції, як спостерігалось у контрольній групі, доказів зниження захисту у вакцинованих жінок не було.

Ефективність вакцини у жінок з доведеною наявністю інфекції ВПЛ у минулому та/або теперішньому часі (дослідження HPV-008)

Профілактична ефективність проти ВПЛ-16/18 у жінок, не інфікованих ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18

У дослідженні HPV-008 був проведений первинний аналіз ефективності когорти, яка була вакцинована згідно протоколу (КЗП) (когорта КЗП: включає жінок, які отримали 3 дози вакцини і не були інфіковані відповідним типом ВПЛ на 0-му та 6-му місяці) та загальної когорти вакцинованих -1 (ЗКВ-1) (когорта ЗКВ-1: включає жінок, які отримали хоча б одну дозу вакцини і не були інфіковані відповідним типом ВПЛ на 0-му місяці). Обидві когорти включали жінок з показниками в нормі або цитологічними показниками низького вихідного рівня, виключалися тільки жінки з цитологічними показниками (0,5 %) високого рівня.

Крім того, був проведений аналіз ефективності на більш численній загальній когорті вакцинованих (ЗКВ) та загальній когорті вакцинованих неінфікованих (ЗКВ-Н).

У випробуваннях HPV-008 близько 26 % жінок мали доведену інфекцію ВПЛ-16/18 в минулому та/або у теперішній час, а менше 1 % жінок були ДНК- ВПЛ- позитивними на вихідному рівні відносно типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18.

Остаточний аналіз випробування HPV-008 був ініційований подією, тобто виконувався, коли в когорті КЗП накопичувалося не менше 36 випадків CIN2 , асоційованих з ВПЛ-16/18. Період подальшого спостереження тривав у середньому 39 місяців після першої дози.

Аналіз випробування здійснювався в кінці 4-річного періоду спостереження (тобто через 48 місяців після першої дози) і включав усіх осіб із загальної когорти вакцинованих (ЗКВ).

У визначеному протоколом аналізі ефективність вакцини проти CIN1 та CIN2 , асоційованих з ВПЛ-16/18, була статистично значимою в когортах КЗП та ЗКВ-1.

Подальше дослідження встановило, що кілька випадків CIN3 , CIN1 та CIN2 мали різні онкогенні типи ВПЛ. Щоб відрізнити тип (або типи) ВПЛ, які найімовірніше відповідають за захворювання, від типу (або типів) ВПЛ, асоційованих тимчасово, застосовувалося виділення типу ВПЛ (дослідницький аналіз). Виділення типу ВПЛ – це виявлення типів ВПЛ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) хоча б в одному з двох наданих цитологічних зразків, крім типів, виявлених у захворюванні. На підставі виявлення типу ВПЛ, аналіз виключає випадки (в групі вакцинованих та контрольній групі), які не вважаються причинно асоційованими з інфекціями ВПЛ-16 або ВПЛ-18, набутими під час дослідження. Результати, що спостерігалися в обох аналізах (тобто у визначеному протоколом аналізі та виявленні типів ВПЛ), наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Ефективність вакцини проти CIN1 , CIN2 , CIN3 , асоційованих з ВПЛ-16/18

Кінцева точка ВПЛ-16/18		Остаточний аналіз дослідження					Аналіз на кінцевій стадії дослідження				
		ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (ДІ 96,1 %)	ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (ДІ 95 %)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Аналіз за протоколом (КЗП та ЗКВ-1)											
CIN3	КЗП ⁽¹⁾	7344	2	7312	10	80,0 % (0,3; 98,1)	7338	2	7305	24	91,7 % (66,6; 99,1)
	ЗКВ-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	22	90,9 % (60,8; 99,1)	8068	2	8103	40	95,0 % (80,7; 99,4)
CIN2	КЗП ⁽¹⁾	7344	4	7312	56	92,9 % (79,9; 98,3)	7338	5	7305	97	94,9 % (87,7; 98,4)
	ЗКВ-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	91	94,5 % (86,2; 98,4)	8068	6	8103	135	95,6 % (90,1; 98,4)
CIN1	КЗП ⁽¹⁾	7344	8	7312	96	91,7 % (82,4; 96,7)	7338	12	7305	165	92,8 % (87,1; 96,4)
	ЗКВ-1 ⁽²⁾	8040	11	8080	135	91,8 % (84,5; 96,2)	8068	15	8103	210	92,9 % (88,0; 96,1)
Визначення типу ВПЛ (аналіз дослідження) (КЗП та ЗКВ-1)											
CIN3	КЗП ⁽¹⁾	7344	0	7312	8	100 % (36,4; 100)	7338	0	7305	22	100 % (81,8; 100)
	ЗКВ-1 ⁽²⁾	8040	0	8080	20	100 % (78,1; 100)	8068	0	8103	38	100 % (89,8; 100)
CIN2	КЗП ⁽¹⁾	7344	1	7312	53	98,1 % (88,4; 100)	7338	1	7305	92	98,9 % (93,8; 100)
	ЗКВ-1 ⁽²⁾	8040	2	8080	87	97,7 % (91,0; 99,8)	8068	2	8103	128	98,4 % (94,3; 99,8)
CIN1	КЗП ⁽¹⁾	7344	2	7312	90	97,8 % (91,4; 99,8)	7338	3	7305	154	98,1 % (94,3; 99,6)
	ЗКВ-1 ⁽²⁾	8040	5	8080	128	96,1 % (90,3; 98,8)	8068	6	8103	196	97,0 % (93,3; 98,9)
N = кількість осіб в кожній групі n = кількість випадків ⁽¹⁾ 3 дози вакцини, ДНК-негативні та серонегативні на 0 місяці та ДНК-негативні на 6 місяці відносно відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 або ВПЛ-18) ⁽²⁾ хоча б одна доза вакцини, ДНК-негативні та серонегативні на 0 місяці відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 або ВПЛ-18)											

Крім того, під час остаточного аналізу дослідження в окремих випадках продемонстровано статистично значиму ефективність вакцини проти CIN2, асоційованої з ВПЛ-16 та ВПЛ-18, в обох когортах та кожному аналізі.

Також оцінювалася ефективність вакцини проти персистенції інфекції протягом 6 та 12 місяців та цитопатології ($\geq$ наявність атипових плоских клітин неясного значення (клітин ASCUS)), асоційованих з ВПЛ-16/18. Ефективність вакцини проти кожної кінцевої точки була статистично значимою в обох когортах.

Остаточний аналіз дослідження:

- 6-місячна персистенція інфекції: 94,3 % (91,5; 96,3) в когорті КЗП та 90,2 % (87,3; 92,6) в когорті ЗКВ-1;
- 12-місячна персистенція інфекції: 91,4 % (86,1; 95,0) в когорті КЗП та 85,3 % (79,9; 89,4) в когорті ЗКВ-1;

- цитологічні відхилення ($\geq$ наявність клітин ASCUS): 89,0 % (84,9; 92,1) в когорті КЗП та 86,7 % (82,8; 89,8) в когорті ЗКВ-1.

Аналіз на кінцевій стадії дослідження:

- 6-місячна персистенція інфекції: 94,3 % (92,0; 96,1) в когорті КЗП та 91,0 % (88,5; 93,0) в когорті ЗКВ-1;
- 12-місячна персистенція інфекції: 92,9 % (89,4; 95,4) в когорті КЗП та 88,2 % (84,5; 91,2) в когорті ЗКВ-1;
- цитологічні відхилення ($\geq$ наявність клітин ASCUS): 90,7 % (87,8; 93,1) в когорті КЗП та 88,6 % (85,6; 91,0) в когорті ЗКВ-1.

Під час остаточного аналізу в обох когортах спостерігалася статистично значима ефективність вакцини проти VIN1 (вульварної інтраепітеліальної неоплазії першого ступеня та більш високих ступенів захворювання) або VaIN1 (вагінальної інтраепітеліальної неоплазії 1-го ступеня та більш високих ступенів захворювання), асоційованих з ВПЛ-16/18: 80,0 % (96,1 % ДІ: 0,3; 98,1) в когорті КЗП та 83,2 % (96,1 % ДІ: 20,2; 98,4) в когорті ЗКВ-1. В аналізі кінцевого етапу дослідження ефективність вакцини проти VIN1 або VaIN1, асоційованих з ВПЛ-16/18, складала 75,1 % (95 % ДІ: 22,9; 94,0) в когорті КЗП та 77,7 % (95 % ДІ: 32,4; 94,5) в когорті ЗКВ-1.

Було виявлено 2 випадки VIN2 або VaIN2, пов'язані з ВПЛ-16 або ВПЛ-18 у групі вакцинації, та 7 випадків у контрольній групі в когорті КЗП. Ціллю дослідження не була демонстрація різниці між вакциною та контрольною групою для цих кінцевих точок.

Немає доказів захисту від захворювання, викликаного типами ВПЛ, до яких особи були ДНК - ВПЛ позитивними на момент включення у дослідження. Однак особи, які до вакцинації вже були інфіковані одним з типів ВПЛ, які містяться у вакцині, були захищені від клінічних захворювань, що викликаються іншим типом ВПЛ.

Загальний вплив вакцини на тяжкість захворювань, викликаних ВПЛ

Загальна ефективність вакцини, незалежно від типу ДНК ВПЛ в ураженнях та стратифікована за вихідним статусом ДНК ВПЛ і серостатусом, оцінювалася у дослідженні HPV-008.

У когортах ЗКВ та ЗКВ-Н, які включали усіх вакцинованих жінок, була продемонстрована ефективність вакцини проти CIN3, CIN2 та CIN1 (таблиця 3). В цих когортах також був продемонстрований вплив вакцини ЦЕРВАРИКС™ на зменшення кількості випадків застосування локальної терапії на шийці матки (процедура петльової електроексії, конізація ножова або лазерна) (таблиця 3).

Когорта ЗКВ-Н - це підгрупа когорти ЗКВ, що включала жінок з нормальними показниками цитології, які на вихідному рівні були ДНК- ВПЛ- негативними за 14 онкогенними типами ВПЛ (ВПЛ-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) та серонегативними щодо ВПЛ-16 та ВПЛ-18.

Таблиця 3

Ефективність вакцини незалежно від ДНК ВПЛ типу у захворюванні, незалежно від первинного серостатусу

		Остаточний аналіз дослідження					Аналіз на кінцевій стадії дослідження				
		ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (ДІ 96,1 %)	ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (ДІ 95 %)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3	ЗКВ-Н ⁽¹⁾	5449	3	5436	2	87,0 % (54,9; 97,7)	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
	ЗКВ ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33,4 % (9,1; 51,5)	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
CIN2	ЗКВ-Н ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70,2 % (54,7; 80,9)	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
	ЗКВ ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30,4 % (16,4; 42,1)	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN1	ЗКВ-Н ⁽¹⁾	5449	106	5436	211	50,1 % (35,9; 61,4)	5466	174	5452	346	50,3 % (40,2; 58,8)
	ЗКВ ⁽²⁾	8667	451	8682	577	21,7 % (10,7; 31,4)	8694	579	8708	798	27,7 % (19,5; 35,2)
Локальна церві-кальна терапія	ЗКВ-Н ⁽¹⁾	5449	26	5436	83	68,8 % (50,0; 81,2)	5466	43	5452	143	70,2 % (57,8; 79,3)
	ЗКВ ⁽²⁾	8667	180	8682	240	24,7 % (7,4; 38,9)	8694	230	8708	344	33,2 % (20,8; 43,7)
N = кількість осіб в кожній групі n = кількість випадків (¹) ЗКВ-Н: включає всіх вакцинованих осіб (хто отримав хоча б одну дозу вакцини), які мали нормальні цитологічні показники і були ДНК- ВПЛ - негативними за 14 онкогенними типами ВПЛ і серонегативними за ВПЛ-16 та ВПЛ-18 на вихідному рівні. (²) ЗКВ: включає всіх вакцинованих осіб (хто отримав хоча б одну дозу вакцини)											

Профілактична ефективність проти інфікування онкогенними типами ВПЛ, відмінними від ВПЛ-16 та ВПЛ-18

У дослідженні HPV-008 ефективність вакцини проти 12 онкогенних типів ВПЛ, що не містяться у вакцині (ВПЛ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), оцінювалася у когортах КЗП та ЗКВ-1.

У остаточному аналізі дослідження була продемонстрована статистично значима ефективність вакцини проти CIN2 для усіх типів ВПЛ разом (ВПЛ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), за винятком типів ВПЛ-16 та -18, яка становила 54,0 % (ДІ 96,1 %: 34,0; 68,4) в когорті КЗП 46,0 % (ДІ 96,1 %: 27,0; 60,3) в когорті ЗКВ-1. У аналізі кінцевої стадії дослідження ефективність вакцини проти CIN2 для усіх типів ВПЛ разом, за винятком типів ВПЛ 16 та 18, складала 46,8 % (ДІ 95 %: 30,7; 59,4) в когорті КЗП і 40,8 % (ДІ 95 %: 25,5; 53,1) в когорті ЗКВ-1.

У остаточному аналізі дослідження статистично значима ефективність вакцини проти 6-місячної персистенції інфекції та проти CIN2 спостерігалася за такими окремими типами ВПЛ:

- 6-місячна персистентна інфекція: типи 31, 33, 45 в когорті КЗП; типи 31, 33, 45, 51 в когорті ЗКВ-1.
- CIN2 : типи 31, 51, 58 в когорті КЗП; типи 31, 33, 35, 51 в когорті ЗКВ-1.

У аналізі кінцевої стадії дослідження спостерігалася більша кількість випадків та нижча межа ДІ 95 % вище нуля для типів 31, 33, 45 і 51 відносно 6-місячної персистенції інфекції та CIN2 в когортах КЗП і ЗКВ-1. Для CIN2 нижча межа ДІ 95 % вище нуля також спостерігалася для типу ВПЛ-39 в когорті КЗП і типу ВПЛ-66 в когорті ЗКВ-1.

Клінічна ефективність у жінок віком від 26 років

Ефективність ЦЕРВАРИКС™ оцінювалася у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні фази III (HPV-015) із залученням загалом 5778 жінок віком 26-72 років (в середньому 37 років). Це дослідження проводилося у Північній Америці, Латинській Америці, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні та Європі. Остаточний аналіз було здійснено після завершення дослідження через 7 років після введення першої дози ЦЕРВАРИКС™.

Первинною кінцевою точкою була комбінація вірусологічної та гістопатологічної кінцевих точок: 6-місячна персистуюча інфекція та/або CIN1, пов'язані з ВПЛ-16/18. Первинні аналізи ефективності проводилися на когорті КЗП для визначення ефективності та ЗКВ, які включали субпопуляцію до 15 % жінок з інфекцією або захворюванням, пов'язаним з ВПЛ, в анамнезі. Ефективність вакцини після завершення дослідження, наведена у таблиці 4.

Таблиця 4

Ефективність вакцини після завершення дослідження HPV-015

Кінцева точка	КПЗ ⁽¹⁾			ЗКВ ⁽²⁾		
	ЦЕРВАРИКС™	Контроль	% ефективності (96,2 % ДІ)	ЦЕРВАРИКС™	Контроль	% ефективності (96,2 % ДІ)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
ВПЛ-16/18						
6М ПІ та/або CIN1	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6М ПІ	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60,0 % (46,4; 70,4)
ASC-US	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)
Перехресна ефективність						
ВПЛ-31 6М ПІ	10/2073	29/2090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/2775	29,0 % (<0; 52,5)
ВПЛ-45 6М ПІ	9/2106	30/2088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/2775	63,9 % (38,6; 79,6)
ВПЛ-31 ASC-US	5/2117	23/2127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/2732	38,7 % (2,0; 62,3)
ВПЛ-45 ASC-US	5/2150	23/2125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/2732	66,1 % (32,7; 84,1)
N кількість осіб у кожній групі n кількість осіб, у яких відмічався мінімум один випадок, в кожній групі 6М ПІ 6-місячна персистентна інфекція ДІ = довірчий інтервал ASC-US = атипові клітини з невизначеними ознаками (аномальна цитологія) ⁽¹⁾ З дози вакцини, ДНК-негативні та серонегативні на 0-му місяці та ДНК-негативні на 6-му місяці відносно відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18). ⁽²⁾ Хоча б одна доза вакцини, незважаючи на ВПЛ, ДНК та серологічний статус на 0-му місяці. Включає 15 % пацієнтів з захворюваннями/інфекціями, викликаними ВПЛ, в анамнезі.						

Клінічна ефективність проти анальної превалуючої інфекції у жінок віком 18-25 років

Дослідження ефективності проти анальної превалюючої інфекції з візитом на 4 році. Ефективність вакцини проти ВПЛ-16/18 та проти невакцинних типів ВПЛ-31/33/45 представлена у таблиці 5. Інфекцію шийки матки у тих самих жінок оцінювали з метою порівняння.

Таблиця 5.

Ефективність проти анальної та цервікальної превалюючої інфекції з ВПЛ-16/18 та ВПЛ-31/33/45 у дослідженні ВПЛ-009.

		Кількість жінок	Кількість ВПЛ-16/18 інфекцій	Ефективність вакцини ВПЛ-16/18 (95 % ДІ)		Кількість жінок	Кількість ВПЛ-31/33/45 інфекцій	Ефективність вакцини ВПЛ-31/33/45 (95 % ДІ)
Повна когорта*	Анус							
	Група ВПЛ	2103	47	62,0% (47,1; 73,1)	Група ВПЛ	2103	55	49,4% (30,3; 63,6)
	Конт-роль-на група	2107	124		Конт-роль-на група	2107	109	
	Шийка матки							
	Група ВПЛ	2103	40	76,4% (67,0; 83,5)	Група ВПЛ	2103	76	45,2% (27,7; 58,7)
	Конт-роль-на група	2107	170		Конт-роль-на група	2107	139	
Обмежена когорта**	Анус							
	Група ВПЛ	1003	8	83,6% (66,7; 92,8)	Група ВПЛ	1629	31	61,8% (42,8; 75,0)
	Конт-роль-на група	986	48		Конт-роль-на група	1684	84	
	Шийка матки							
	Група ВПЛ	1003	10	87,9% (77,4; 94,0)	Група ВПЛ	1629	49	51,3% (31,9; 65,5)
	Конт-роль-на група	986	81		Конт-роль-на група	1684	104	
Група ВПЛ: група провакцинована вакциною ЦЕРВАРИКС™.								
Контрольна група: група провакцинована модифікованою вакциною Хаврикс (вакциною проти гепатиту А).								
*Повна когорта включала всіх жінок з наявними результатами гістологічного дослідження слизової анусу.								
** Обмежена когорта для визначення ефективності проти ВПЛ-16/18 інфекції включала осіб з повної когорти з відсутністю доказів превалюючої цервікальної ВПЛ-16 та ВПЛ-18 інфекції або ВПЛ-16 та ВПЛ-18 антитіл перед вакцинацією, які отримали три дози вакцини ВПЛ або вакцини контролю. Обмежена когорта для визначення ефективності проти ВПЛ-31/33/45 інфекції включала жінок з повної когорти з відсутністю доказів превалюючої цервікальної інфекції ВПЛ-31, 33, 45 перед вакцинацією, які отримали три дози вакцини ВПЛ або вакцини контролю.								

Імуногенність, індукована вакциною

Гуморальна імунна відповідь на ВПЛ-16 та ВПЛ-18 вимірювалася за допомогою типоспецифічного імуносорбентного ферментного аналізу ELISA, дані якого корелювали з тестами нейтралізації (включаючи тест на основі нейтралізації псевдовіріону, розроблений Національним інститутом раку США). В клінічних дослідженнях було продемонстровано трансудацію антитіл з сироватки в цервікальну слизову оболонку.

Імуногенність, індукована трьома дозами вакцини ЦЕРВАРИКС™, оцінювалася у 5 000 жінок віком від 9 до 55 років і у понад 800 чоловіків віком від 10 до 18 років.

За даними клінічних досліджень у 99,9 % первинно серонегативних осіб відбулася сероконверсія до обох типів ВПЛ-16 та -18 через місяць після третьої дози. Середній геометричний титр (GMT) поствакцинального імуноглобуліну був набагато вищий за титр, що спостерігався у жінок, які були раніше інфіковані, але звільнилися від ВПЛ - інфекції (природне інфікування). Попередньо серопозитивні та серонегативні особи досягали схожих титрів після вакцинації.

Імуногенність у осіб жіночої статі віком від 15 до 25 років

У клінічному дослідженні HPV 001/007 імунна відповідь проти ВПЛ-16 та ВПЛ-18 вивчалася протягом 76 місяців після першої дози вакцини у осіб жіночої статі, яким на момент вакцинування виповнилося 15-25 років. У дослідженні HPV-023 вивчення імунної відповіді у підгрупі популяції з дослідження HPV-001/007 тривало до 9,4 року після першої дози.

У дослідженні HPV-023 100 % жінок були серопозитивними відносно обох типів, ВПЛ-16 та ВПЛ-18, за даними аналізу ELISA або тесту на основі нейтралізації псевдовіріону (PBNA), до 9,4 року після першої вакцинації.

Середній геометричний титр (GMT) поствакцинального імуноглобуліну проти ВПЛ-16 та ВПЛ-18 мав найвищий рівень на 7-й місяць та зменшувався до рівня плато з 18-го місяця і, з несуттєвими відхиленнями, до кінця періоду спостереження (113 місяців). На 113-му місяці середні геометричні титри як для ВПЛ-16, так і для ВПЛ-18 були все ще в 10 разів вище, ніж титри, що спостерігалися у жінок, які раніше були інфіковані, але звільнилися від ВПЛ (природне інфікування), а 100 % жінок були серопозитивними по обох антигенах.

У дослідженні HPV-008 імуногенність до 48-го місяця була подібна до імунної відповіді, що спостерігалася у дослідженні HPV-001/007. Аналогічний кінетичний профіль спостерігався з нейтралізуючими антитілами.

Порівняння даних ефективності вакцини ЦЕРВАРИКС™, продемонстрованої у осіб жіночої статі віком від 15 до 25 років та інших вікових груп

За даними сукупного аналізу (HPV-029, -030 та -048) у 99,7 % та 100 % дівчаток віком 9 років після третьої дози (на 7-й місяць) відбулася сероконверсія до типів ВПЛ-16 та 18 відповідно, а середні геометричні титри були в 1,4 та 2,4 рази вище порівняно з віковими групами жіночої статі від 10 до 14 років та від 15 до 25 років відповідно.

У двох клінічних дослідженнях (HPV-012; HPV-013), проведених за участю дівчаток та підлітків віком від 10 до 14 років, у всіх осіб після третьої дози (на 7-й місяць) відбулася сероконверсія до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18, а середні геометричні титри були щонайменше удвічі вищі порівняно з особами жіночої статі віком від 15 до 25 років.

У клінічному дослідженні (HPV-070), проведеному за участю дівчат віком від 9 до 14 років, які дотримувалися графіку 2-ї дози (0, 6 місяців або 0, 12 місяців), усі особи були серопозитивними до обох типів ВПЛ-16 та 18 через один місяць після другої дози. Імунна відповідь після 2 доз в дівчат віком від 9 до 14 років виявилася не меншою, ніж імунна відповідь після 3 доз в жінок віком від 15 до 25 років.

На підставі даних з імуногенності був зроблений висновок про ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС™ у дівчат віком від 9 до 14 років.

Тривалість імунної відповіді у жінок віком від 26 років

У дослідженні фази III (HPV-015) із залученням жінок віком від 26 років сероконверсія у всіх пацієнток відбулася через місяць після третьої дози. За період спостереження 84 місяці, а саме через 78 місяців після завершення повного курсу вакцинації, 99,3 % та 95,9 % первинно серонегативних жінок залишалися серопозитивними до ВПЛ-16 та ВПЛ-18 відповідно. Титри антитіл досягли піка на 7 місяці, потім поступово знижувалися до 18 місяця та стабілізувалися до 84 місяця.

В іншому клінічному дослідженні (HPV-014), проведеному серед жінок віком від 15 до 55 років (229 - віком 15-25 років, 226 - віком 26-45 років та 211 - віком 46-55 років), всі жінки були серопозитивні до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 після третьої дози (у місяць 7). Однак, титри антитіл були нижчі у групі пацієнток віком від 26 до 55 років порівняно з жінками віком від 15 до 25 років. Пацієнтки (142 - віком 15-25 років, 172 - віком 26-45 років та 156 - віком 46-55 років), які закінчили дослідження HPV-014 та отримали 3-дозну схему вакцинації, проходили спостереження протягом 10 років у продовженому дослідженні HPV-060. Через десять років після введення першої дози 100 % пацієнток у групі від 15 до 25 років, 99,2 % пацієнток у групі від 26 до 45 років та 96,3 % пацієнток у групі від 46 до 55 років все ще були серопозитивними до ВПЛ-16, а 99,2 %, 93,7 % та 83,8 % – до ВПЛ-18 відповідно. У всіх вікових групах титри антитіл залишалися у 5-32 рази вищими для ВПЛ-16 та у 3-14 разів вищими для ВПЛ-18, ніж у жінок, які звільнилися від ВПЛ-інфекції (природне інфікування).

Порівняння імуногенності вакцини ЦЕРВАРИКС™ та вакцини для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18

У дівчат віком від 9 до 14 років.

Порівняльне дослідження з використанням вакцини ЦЕРВАРИКС™ за 2-дозною схемою на 0 та 6 місяці введення та вакцини для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів за 2-дозною схемою введення на 0 та 6 місяці та за стандартною 3-дозною схемою введення на 0, 2 та 6 місяці (дослідження HPV-010) серед жінок віком від 9 до 14 років, продемонструвало за методом ELISA більшу ефективність імунної відповіді, викликаной вакциною ЦЕРВАРИКС™ для нейтралізуючих антитіл до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 (таблиця 6).

Таблиця 6

Оцінка більшої ефективності імунної відповіді проти типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 з використанням вакцини ЦЕРВАРИКС™ (2-дозна схема введення в 0 та 6 місяців) у порівнянні з вакциною для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ 6, 11, 16, 18 типів (2-дозна схема введення в 0 та 6 місяців та 3-дозна схема введення в 0, 2 та 6 місяців) через 1 та 6 місяців після останньої дози (загальна група вакцинованих).

	Антитіло	N	GMT	N	GMT	Відношення GMT (Cervarix / квадрівалентна вакцина) 95% ДІ (НМ; ВМ)
7-й місяць		ЦЕРВАРИКС™ 0, 6 місяці	Квадрівалентна вакцина 0, 6 місяці			

	Проти типу ВПЛ-16	357	8256	353	4886	1,7 (1,5; 1,9)
	Проти типу ВПЛ-18	357	5268	353	1166	4,5 (4,0; 5,1)
		ЦЕРВАРИКС™ 0, 6 місяці		Квадрівалентна вакцина 0, 2, 6 місяці		
	Проти типу ВПЛ-16	357	8256	351	4789	1,7 (1,5; 1,9)
	Проти типу ВПЛ-18	357	5268	351	1636	3,2 (2,8; 3,7)
12-й місяць		ЦЕРВАРИКС™ 0, 6 місяці		Квадрівалентна вакцина 0, 6 місяці		
	Проти типу ВПЛ-16	355	2217	347	1260	1,8 (1,5; 2,0)
	Проти типу ВПЛ-18	355	1296	347	261	5,0 (4,3; 5,7)
		ЦЕРВАРИКС™ 0,6 місяці		Квадрівалентна вакцина 0, 2, 6 місяці		
	Проти типу ВПЛ-16	355	2217	348	1567	1,4 (1,2; 1,6)
	Проти типу ВПЛ-18	355	1296	348	469	2,8 (2,4; 3,2)
GMT = середній геометричний титр антитіл за методом ELISA N = кількість суб'єктів з наявними поствакцинальними результатами 95% ДІ = 95% довірчий інтервал GMT відношення (модель Anova - загальна дисперсія); НМ = нижня межа, ВМ = верхня межа; р-величина = 0,0001 Зв'язок між рівнями антитіл та клінічною ефективністю залишається остаточно нез'ясованим.						

У жінок віком від 18 до 45 років.

Порівняльне дослідження не меншої ефективності з використанням комерційної вакцини для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18 (дослідження HPV-010) серед жінок віком 18 - 45 років продемонструвало не меншу ефективність імунної відповіді, викликані вакциною ЦЕРВАРИКС™ для нейтралізуючих антитіл до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 у всіх вікових групах упродовж максимум трьох років після першої вакцинації (таблиця 7).

Таблиця 7

Оцінка не меншої ефективності* з точки зору титрів нейтралізуючих антитіл між вакциною ЦЕРВАРИКС™ та вакциною для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, до ВПЛ-16 та ВПЛ-18 у місяць 7 та місяць 60 (КЗП) у дослідженні HPV-010

			ЦЕРВАРИКС™		Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18		Коефіцієнт GMT ЦЕРВАРИКС™/вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18
		Вік (років)	N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
Місяць 7	ВПЛ-16	18-26	104	36792	103	10053	3,7 (2,6; 5,2)
		27-35	90	23908	85	4958	4,8 (3,3; 7,1)
		36-45	96	17301	83	7634	2,3 (1,5; 3,4)
	ВПЛ-18	18-26	118	16487	131	2258	7,3 (5,1; 10,4)
		27-35	102	9502	101	1043	9,1 (6,0; 13,9)
		36-45	110	9845	91	1439	6,8 (4,6; 10,2)
Місяць 60	ВПЛ-16	18-26	35	4118	40	530	7,8 (4,3; 14,0)
		27-35	43	1925	29	346	5,6 (3,0; 10,2)
		36-45	46	1784	47	765	2,3 (1,3; 4,3)
	ВПЛ-18	18-26	39	1523	52	126	12,1 (6,6; 22,1)
		27-35	54	967	36	74	13,0 (7,6; 22,2)
		36-45	55	817	51	105	7,8 (4,5; 13,3)
ED ₅₀ = очікувана доза розведення сироватки, що забезпечує зменшення сигналу на 50 % порівняно з контролем без сироватки GMT середнє геометричне титру антитіла N кількість пацієнтів з поствакцинальними результатами Не менша ефективність була продемонстрована, коли нижня межа 97,6 % ДІ або 95 % ДІ була вище 0,5 * Більша імунна відповідь, викликана вакциною ЦЕРВАРИКС™, була також продемонстрована за період до 60-го місяця для нейтралізуючих антитіл ВПЛ-16 та ВПЛ-18 у всіх вікових групах. Зв'язок між рівнями антитіл та клінічною ефективністю залишається остаточно не з'ясованим.							

Імуногенність у ВІЛ-інфікованих жінок

Безпека та імуногенність вакцини ЦЕРВАРИКС™ оцінювались у двох клінічних дослідженнях:

1. У дослідженні HPV-020, проведеному в Південній Африці, 22 пацієнтки неінфіковані ВІЛ та 42 ВІЛ-інфіковані пацієнтки (клінічна стадія ВООЗ 1; когорта КЗП на імуногенність) отримували ЦЕРВАРИКС™.

2. Дослідження HPV-019, порівняльне дослідження вакцини ЦЕРВАРИКС™ та чотиривалентної вакцини проти ВПЛ було проведено серед 289 жінок (КЗП = 157) неінфікованих ВІЛ та серед 257 (КЗП= 166) ВІЛ-інфікованих жінок віком 15-25 років у Бразилії, Естонії, Індії та Таїланді. На етапі включення у дослідження, ВІЛ-інфіковані жінки в обох дослідженнях повинні були:

- бути безсимптомними незалежно від їхньої попередньої клінічної стадії ВІЛ;

- мати невизначуване вірусне навантаження (тобто вірусне навантаження <400 копій/ мл) принаймні протягом шести місяців у разі антиретровірусної терапії (АРТ) (у дослідженні HPV-020) або протягом принаймні одного року у разі високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) (у дослідженні HPV-019);

- не мати діагностований активний туберкульоз (ТБ) та не бути на терапії туберкульозу;
- мати кількість клітин CD4 > 350 клітин/мм³ (тільки у дослідженні HPV-019).

В обох дослідженнях сероконверсія на 7-му місяці у ВІЛ-інфікованих пацієнток, які отримували ЦЕРВАРИКС™, становила 100% для обох антигенів у КЗП. У дослідженні HPV-019 серопозитивність через 24 місяці після вакцинації ЦЕРВАРИКС™ становила 100% для антитіл проти ВПЛ-16 та > 96% для антитіл проти ВПЛ-18 із рівнем середньої геометричної концентрації (СГК) більше ніж у 12 разів, ніж відповідь на природну інфекцію ВПЛ. В обох дослідженнях СГТ антитіл у ВІЛ-інфікованих виявився нижчим, ніж у ВІЛ-негативних суб'єктів (неперекриваючий 95% довірчий інтервал). У дослідженні HPV-019 вакцина ЦЕРВАРИКС™ мала перевагу щодо імунних відповідей (співвідношення нейтралізуючих антитіл СГТ) щодо антигенів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 порівняно з чотиривалентною вакциною проти ВПЛ на 7-му місяці у ВІЛ-інфікованих пацієнток. Клінічна значимість цих спостережень невідома. Не існує даних клінічної ефективності щодо захисту від стійких інфекцій або передракових уражень серед ВІЛ-інфікованих жінок. Спостережуваний профіль реактогенності та безпеки ЦЕРВАРИКС™ у ВІЛ-інфікованих жінок відповідав відомому профілю безпеки у здорових жінок (див. розділ «Побічні реакції»).

Імуногенність у чоловіків віком від 10 до 18 років.

Імуногенність у чоловіків оцінювали за результатами 2 клінічних досліджень HPV-011 (N=173) та HPV-040 (N=556). Отримані дані показали порівнянну імуногенність у чоловіків та жінок. У дослідженні HPV-011 всі чоловіки були серопозитивними до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 та рівні GMT були не нижче тих, що спостерігали у жінок віком від 15 до 25 років у дослідженні HPV-012.

Клінічні характеристики

Показання.

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ показана для профілактики персистентної інфекції, передпухлинних уражень аногенітальної зони (шийки матки, вульви, піхви та ануса) та раку шийки матки і ануса, що спричиняються певними онкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ) (див. розділ «Особливості застосування» та «Імунологічні і біологічні властивості»), у осіб жіночої та чоловічої статі з 9-тирічного віку.

Протипоказання.

ЦЕРВАРИКС™ не можна призначати особам з відомою підвищеною чутливістю до діючих речовин або до будь-якого компонента вакцини (див. розділ «Склад»).

Тяжкі ускладнення від попередньої дози вакцини ЦЕРВАРИКС™ у вигляді анафілактичної реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші форми взаємодії

У всіх клінічних дослідженнях не приймали участі особи, які отримали імуноглобулін або препарати крові протягом 3 місяців до введення першої дози вакцини.

Застосування з іншими вакцинами

ЦЕРВАРИКС™ може одночасно застосовуватись з будь-якою з нижченаведених вакцин: вакциною для профілактики дифтерії, правця та кашлюку (ацелюлярний компонент) зі зменшеним вмістом антигенів (dTpa), інактивованою поліовірусною вакциною (IPV) та комбінованою вакциною dTpa-IPV, кон'югованою вакциною проти правця (MenACWY-TT) менінгококової інфекції серотипів A, C, W-135,Y, вакциною (інактивованою) для профілактики гепатиту A (НерА), вакциною (рекомбінантною) для профілактики гепатиту B (НерВ) та комбінованою вакциною для профілактики гепатитів A та B (НерА-НерВ).

Застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ одночасно із вакциною ТВІНРИКС™ (комбінованою вакциною для профілактики гепатитів A та B) не виявило клінічно значущого взаємовпливу на вироблення антитіл до антигенів папіломавірусу людини та гепатиту A. Середній геометричний титр антитіл до гепатиту B був нижчим при одночасному застосуванні, але клінічна значимість цього спостереження невідома, оскільки показники серопротекції залишились незмінними. Кількісне відношення вакцинованих, у яких рівень антитіл до гепатиту B ≥ 10 МО/мл, становило 98,3 % при одночасній вакцинації, та 100 % при вакцинації вакциною ТВІНРИКС™ окремо. Подібні результати спостерігались при одночасному застосуванні ЦЕРВАРИКС™ з вакциною ЕНДЖЕРИКС™-B, коли 97,9% вакцинованих досягли рівня антитіл до гепатиту B ≥ 10 МО/мл, порівняно з 100% при вакцинації вакциною ЕНДЖЕРИКС™-B окремо.

Якщо ЦЕРВАРИКС™ вводиться одночасно з іншими вакцинами для ін'єкційного введення, препарати обов'язково потрібно вводити в різні ін'єкційні ділянки.

-

Застосування з гормональними контрацептивами

Приблизно 60 % жінок, які отримували ЦЕРВАРИКС™ у клінічних дослідженнях, застосовували гормональні контрацептиви. Свідчень того, що гормональні контрацептиви можуть впливати на ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС™, немає.

Застосування з системними імуносупресивними препаратами

Як і при застосуванні інших вакцин, може очікуватися, що у хворих, які лікуються імуносупресивними препаратами, адекватна реакція на вакцину може бути не отримана.

Особливості застосування.

Відповідно до стандартів медичної практики, рекомендовано перед щепленням збирати анамнез пацієнта (особливо щодо наявності наслідків попереднього щеплення і можливого виникнення побічних реакцій) і проводити клінічне обстеження.

Як і при застосуванні інших ін'єкційних вакцин, місця проведення щеплень мають бути забезпечені медичними засобами та лікарськими препаратами для надання медичної допомоги у разі виникнення рідкісних проявів анафілактичних реакцій. Тому пацієнти

повинні бути під наглядом не менше 30 хвилин після вакцинації.

Синкопе (непритомність) може виникати після або навіть до вакцинації як психогенна відповідь на ін'єкцію голкою. Це може супроводжуватись кількома неврологічними симптомами, такими як візуальний розлад, парестезії і тоніко-клонічні рухи кінцівок під час відновлення. Тому важливо забезпечити умови для уникнення можливого травматизму пацієнта при втраті свідомості.

Введення вакцини ЦЕРВАРИКС™ слід відкласти для осіб з лихоманкою. Проте присутність незначних інфекцій, таких як застуда, не повинно призводити до відкладення вакцинації.

ЦЕРВАРИКС™ ні в якому разі не можна вводити внутрішньосудинно або внутрішньошкірно. Дані стосовно підшкірного введення вакцини ЦЕРВАРИКС™ відсутні.

Як і для інших вакцин, що застосовуються внутрішньом'язово, ЦЕРВАРИКС™ потрібно призначати з обережністю пацієнтам із тромбоцитопенією або будь-яким порушенням згортання крові, оскільки у цих осіб може виникнути кровотеча після внутрішньом'язового введення.

Як і для інших вакцин, захисна імунна відповідь може бути отримана не у всіх вакцинованих.

ЦЕРВАРИКС™ є профілактичною вакциною. Вона не призначена для запобігання прогресуванню наявних на момент вакцинації захворювань, викликаних ВПЛ. ЦЕРВАРИКС™ не забезпечує захист проти всіх онкогенних типів ВПЛ (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»). ЦЕРВАРИКС™ забезпечує захист тільки проти захворювань викликаних ВПЛ типів 16 та 18 та в деякій мірі проти захворювань викликаних деякими іншими онкогенними типами ВПЛ (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»). Тому, слід дотримуватись відповідних заходів безпеки для запобігання захворювань, що передаються статевим шляхом.

Вакцинація є первинною профілактикою і не скасовує регулярних профілактичних оглядів і скринінгу на рак шийки матки (SVC) (вторинної профілактики), не усуває загрози щодо впливу ВПЛ та не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом.

Окрім наявних даних щодо застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ пацієнткам з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), в яких не відмічаються симптоми (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»), дані щодо застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ пацієнткам з порушеною імунною реакцією, наприклад, пацієнткам, які отримують імуносупресивне лікування, відсутні. Для цієї групи хворих очікувана імунологічна відповідь після вакцинації може бути не отримана.

Тривалість захисної реакції повністю не встановлена. Подовжена захисна ефективність спостерігалась протягом 9,4 року після застосування першої дози. Довготривалі дослідження з вивчення тривалості захисної ефективності вакцини продовжуються (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Даних з безпеки, імуногенності та ефективності щодо взаємозамінності вакцини ЦЕРВАРИКС™ з іншими ВПЛ-вакцинами не отримано.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Спеціальних досліджень з вивчення застосування вакцини у вагітних не проводилось.

Дані щодо вагітних жінок, отримані у рамках клінічних випробувань, з реєстрів вагітностей і епідеміологічних досліджень, свідчать про те, що застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ не змінює ризик розвитку патології у новонароджених, включаючи вроджені дефекти. Даних недостатньо, щоб зробити висновок про те, чи впливає застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ на ризик мимовільного абортів.

Проте, в ході програми клінічних досліджень, було зареєстровано в цілому 10,476 вагітностей, включаючи 5,387 вагітностей у жінок вакцинованих ЦЕРВАРИКС™. Загалом, результати вагітностей (наприклад, новонароджені без патологій, новонароджені з патологіями, включаючи вроджені дефекти, передчасні пологи і мимовільні аборти) були ідентичними між групами вакцинованих та невакцинованих жінок.

Вплив вакцини ЦЕРВАРИКС™ на ембріональне/фетальне, перинатальне і післяпологове виживання і розвиток оцінювали у щурів. Ці експериментальні дослідження не виявили прямих або непрямих несприятливих ефектів на фертильність, вагітність, ембріональний розвиток, пологи або післяпологовий розвиток.

Жінкам, які завагітніли або намагаються завагітніти, рекомендується відкласти вакцинацію до завершення вагітності.

Лактація

У клінічних дослідженнях вплив вакцини ЦЕРВАРИКС™ на дітей у разі її застосування матерям, які годували дітей грудним молоком, не вивчався.

ЦЕРВАРИКС™ слід призначати у період годування груддю лише тоді, коли можлива користь від вакцинації буде перевищувати можливий ризик.

За даними серологічних досліджень на щурах можна припустити перенесення антитіл до ВПЛ 16 та ВПЛ 18 через грудне молоко під час лактації. Однак невідомо, чи екскретуються індуковані вакциною антитіла в грудне молоко людини.

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

Дослідження щодо впливу вакцини ЦЕРВАРИКС™ на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводились. Проте деякі побічні реакції можуть тимчасово впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування і дози.

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ показана для внутрішньом'язової ін'єкції у ділянку дельтоподібного м'яза (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Разова доза вакцини становить 0,5 мл і є однаковою для дітей та дорослих.

Графік вакцинації залежить від віку особи.

Починаючи з 9-річного віку та до 14 років на момент першої ін'єкції, ЦЕРВАРИКС™ можна застосовувати відповідно до дводозового або тридозового графіка.

Починаючи з 15-річного віку рекомендується лише тридозовий графік вакцинації.

Перша вакцинація	Графік вакцинації	Гнучкість графіка вакцинації за необхідності
Від 9 до 14 років включно	Дві дози по 0,5 мл.: 0, 5 - 13 місяців (дивіться розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).	Друга доза вводиться в період між 5 та 13 місяцями після першої дози.
Від 15 років	Три дози по 0,5 мл.: 0, 1, 6 місяців.	Друга доза вводиться в період між 1 та 2,5 місяцями після першої дози. Третя доза вводиться в період між 5 та 12 місяцями після першої дози

Незалежно від віку особи у разі введення другої дози у період до 5 місяців після першої дози, завжди призначається третя доза.

Хоча необхідність введення бустерної дози не встановлена, після застосування такої дози спостерігалась анамнестична відповідь (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»).

Особам, які отримали першу дозу вакцини ЦЕРВАРИКС™, рекомендовано завершити курс щеплення вакциною ЦЕРВАРИКС™ (див. розділ «Особливості застосування»).

Щеплення на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів Міністерства Охорони Здоров'я України у галузі вакцинопрофілактики.

Діти.

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ не рекомендується для застосування дітям віком до 9 років у зв'язку з обмеженими даними щодо безпеки та імуногенності у цій віковій групі (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Передозування.

Повідомлень про випадки передозування не було.

Побічні реакції.

Дані клінічних досліджень

У клінічних дослідженнях приблизно 45 000 доз вакцини ЦЕРВАРИКС™ було введено приблизно 16 000 жінок віком від 9 до 72 років та близько 7 800 доз було введено приблизно 2 600 чоловікам віком від 10 до 18 років. Ці суб'єкти знаходились під спостереженням для оцінки безпеки застосування вакцини.

Найпоширенішою реакцією, що спостерігалася після введення вакцини, був біль у місці ін'єкції, який виникав після введення 78 % усіх доз. Більшість цих реакцій мали помірний або низький ступінь прояву і швидко зникали.

Побічні реакції, що можуть бути пов'язані з вакцинацією, розподілені за частотою на такі групи:

Дуже часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)

Рідко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

Інфекції та інвазії

Нечасто: інфекції верхніх дихальних шляхів.

Порушення нервової системи

Дуже часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення.

Шлунково-кишкові порушення

Часто: шлунково-кишкові порушення, включаючи нудоту, блювання, діарею і біль у животі.

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: зуд/свербіж, висипання, кропив'янка.

Порушення скелетно-м'язової системи і сполучної тканини

Дуже часто: міалгія.

Часто: артралгія.

Загальні порушення та реакції в місці введення

Дуже часто: реакції в місці введення, включаючи біль, почервоніння, набряк, втома.

Часто: лихоманка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).

Нечасто: інші реакції в місці введення, такі як ущільнення, місцева парестезія.

Дані постмаркетингового застосування

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи

Нечасто: лімфаденопатія.

Порушення з боку імунної системи

Рідко: алергічні реакції (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції), ангіоневротичний набряк (набряк Квінке).

Порушення з боку нервової системи

Рідко: непритомність або вазовагальна реакція на ін'єкційне введення, що інколи супроводжується тоніко-клонічними рухами (див. розділ «Особливості застосування»).

Звітування про побічні реакції.

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

Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиком пов'язаним із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції.

Термін придатності. 5 років. Дата закінчення терміну зберігання вакцини зазначена на етикетці та упаковці.

Рекомендації щодо застосування/використання. При зберіганні у шприці/флаконі може утворитися білий осад з прозорим безбарвним супернатантом. Це не є ознакою псування.

Перед застосуванням вакцини вміст шприца/флакона, як перед струшуванням, так і після нього, необхідно оглянути візуально, перевірити на наявність будь-яких сторонніх часток і/або ознак порушення фізичних властивостей.

У разі виявлення будь-яких дефектів необхідно знищити дану упаковку з вакциною.

Перед використанням вакцину необхідно добре струсити.

Техніка з використання вакцини у попередньо наповненому шприці

Захисний ковпачок

 Голка

Шприц



Кришечка
шприца



1. Тримавши циліндр шприца в одній руці (уникати тримання за поршень) відкрити кришечку шприца, повертаючи її проти годинникової стрілки.
2. Приєднати голку до шприца, повертаючи її за годинниковою стрілкою, доки голка не буде повністю зафіксована (див. малюнок).
3. Зняти захисний ковпачок з голки (інколи він може зніматись із зусиллям).
4. Ввести вакцину шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.

Невикористаний препарат і матеріали відходу необхідно утилізувати відповідно до вимог чинного законодавства.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (в холодильнику). Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Не заморожувати. Не використовувати, якщо вакцина була заморожена.

ЦЕРВАРИКС™ слід застосувати одразу після виймання з холодильника.

Однак, у випадку тимчасового зберігання вакцини поза холодильником, експериментальні дані показали, що монодоза вакцини залишається стабільною, коли зберігається при температурі від 8 до 25 °C до 3-х діб, при температурі від 25 до 37 °C – до 1 доби.

Вакцину ЦЕРВАРИКС™ необхідно транспортувати згідно з правилами холодового ланцюга.

Несумісність.

Через відсутність досліджень сумісності, цей лікарський препарат не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами.

Упаковка.

По 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці (скло типу 1) з поршнем і ковпачком (бутилова гума) у комплекті з голкою або у флаконі (скло типу 1) із пробкою (бутилова гума).

По 1 попередньо наповненому шприцу з голкою (в блістері) або по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Бельгія / GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgium.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія / Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Belgium.