

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

ЦЕРВАРИКС — це ад'ювантна рекомбінантна вакцина, виготовлена з високоочищених неінфекційних вірусоподібних часток (ВПЧ) основного капсидного білка L1 вірусу папіломи людини (ВПЛ) онкогенних типів 16 і 18. ВПЧ не містять вірусної ДНК, тому вони не можуть інфікувати клітину, розмножуватися або бути причиною захворювання. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що ефективність вакцин, які містять ВПЧ L1, значною мірою опосередкована гуморальною імунною відповіддю.

За підрахунками ВПЛ-16 і ВПЛ-18 спричиняють приблизно 70 % випадків раку шийки матки, 90 % випадків раку анального каналу, 70 % випадків пов'язаної з ВПЛ інтраепітеліальної неоплазії вульви та піхви високого ступеня злоякісності й 78 % випадків пов'язаної з ВПЛ інтраепітеліальної неоплазії анального каналу високого ступеня злоякісності (AIN 2/3).

Інші онкогенні типи ВПЛ також можуть спричиняти аногенітальний рак (приблизно 30 %). ВПЛ-45, -31 і -33 – це 3 найпоширеніші типи ВПЛ, що не входять до складу вакцини ЦЕРВАРИКС, які виявляють при плоскоклітинній карциномі шийки матки (12,1 %) та аденокарциномі (8,5 %).

Термін «передпухлинні аногенітальні ураження» в розділі «Показання» відповідає цервікальній інтраепітеліальній неоплазії високого ступеня злоякісності (CIN2/3), інтраепітеліальній неоплазії вульви високого ступеня злоякісності (VIN2/3), інтраепітеліальній неоплазії піхви високого ступеня злоякісності (VaIN2/3) та анальний інтраепітеліальній неоплазії (AIN 2/3).

Клінічні дослідження

Клінічна ефективність у жінок віком 15-25 років

Ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС було оцінено у двох контрольованих, подвійних сліпих, рандомізованих клінічних дослідженнях фази II та III, в яких взяли участь 19 778 жінок віком 15-25 років.

У дослідженні II фази (дослідження 001/007) було зараховано лише жінок, які:

- мали негативний результат на ДНК ВПЛ онкогенних типів 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68;
- були серонегативними на ВПЛ-16 і ВПЛ-18 та
- мали нормальний результат цитологічного дослідження

Первинною кінцевою точкою ефективності були випадки інфекції ВПЛ-16 і/або ВПЛ-18. Як додаткову кінцеву точку ефективності оцінювали дванадцятимісячну персистуючу інфекцію.

У дослідження фази III (дослідження 008) було зараховано жінок, які не проходили попередній скринінг на наявність ВПЛ-інфекції, тобто незалежно від вихідного цитологічного та серологічного статусу ВПЛ та його ДНК-статусу.

Первинною кінцевою точкою ефективності була наявність CIN2, пов'язаної з ВПЛ-16 і/або ВПЛ-18 (ВПЛ-16/18). Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) 2-го та 3-го ступеня (CIN2/3) й аденокарцинома шийки матки in situ (AIS) були використані в клінічних дослідженнях як сурогатні маркери раку шийки матки.

Вторинними кінцевими точками були 6- та 12-місячна персистуюча інфекція.

Персистуюча інфекція, яка триває щонайменше 6 місяців, також виявилася релевантним сурогатним маркером раку шийки матки в жінок віком 15-25 років.

Профілактична ефективність проти інфікування ВПЛ-16/18 у популяції, яка не інфікована

онкогенними типами ВПЛ

У дослідженні 001 жінок (N=1 113) вакцинували та оцінювали ефективність до 27-го місяця. Підгрупу жінок (N=776), вакцинованих у дослідженні 001, спостерігали в дослідженні 007 до 6,4 року (приблизно 77 місяців) після введення першої дози (середній період подальшого спостереження 5,9 року). У дослідженні 001 було зареєстровано п'ять випадків 12-місячної персистуючої інфекції ВПЛ-16/18 (4 ВПЛ-16; 1 ВПЛ-18) у контрольній групі та один випадок ВПЛ-16 у групі застосування вакцини. У дослідженні 007 ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС проти 12-місячної персистуючої інфекції ВПЛ-16/18 становила 100 % (95 % ДІ: 80,5; 100). Було зафіксовано шістнадцять випадків персистуючої інфекції ВПЛ-16 і п'ять випадків персистуючої інфекції ВПЛ-18 — усі в контрольній групі.

У дослідженні HPV-023 за учасниками бразильської когорти (N=437) дослідження 001/007 спостерігали в середньому протягом 8,9 року (стандартне відхилення 0,4 року) після введення першої дози. У групі застосування вакцини в дослідженні HPV-023 на момент завершення дослідження не було зафіксовано жодного випадку інфікування або гістопатологічного ураження, пов'язаного з ВПЛ-16 або ВПЛ-18. У групі плацебо було 4 випадки 6-місячної персистуючої інфекції, 1 випадок 12-місячної персистуючої інфекції. Дослідження не мало достатньої потужності, щоб продемонструвати різницю між групою вакцини й групою плацебо для цих кінцевих точок.

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

У дослідженні HPV-008 первинний аналіз ефективності було проведено на когорті згідно з протоколом (когорта АТР: охоплює жінок, які отримали 3 дози вакцини та були ДНК-негативними й серонегативними на 0-му місяці та ДНК-негативними на 6-му місяці для типу ВПЛ, що розглядався в аналізі). Ця когорта включала жінок з нормальним результатом цитологічного дослідження або низьким ступенем злоякісності на вихідному рівні й не охоплювала лише жінок з високим ступенем злоякісності (0,5 % від загальної популяції). Підрахунок випадків CIN2 для когорти АТР було розпочато на 1-й день після введення третьої дози вакцини.

Загалом 74 % жінок, зарахованих у дослідження, не були інфіковані як ВПЛ-16, так і ВПЛ-18 (тобто були ДНК-негативними та серонегативними на момент включення в дослідження).

Було проведено два аналізи дослідження HPV-008: подійно-викликаний аналіз, який проводили після того, як у когорті АТР було зареєстровано щонайменше 36 випадків CIN2, пов'язаних з ВПЛ-16/18, і аналіз наприкінці дослідження.

Ефективність вакцини щодо первинної кінцевої точки CIN2 наприкінці дослідження представлено в таблиці 1. У додатковому аналізі ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС оцінювали щодо CIN3, пов'язаної з ВПЛ-16/18.

Таблиця 1. Ефективність вакцини проти уражень шийки матки високого ступеня злоякісності, пов'язаних з ВПЛ-16/18 (когорта АТР)

Кінцева точка Когорта АТР⁽¹⁾

HPV-16/18	Аналіз наприкінці дослідження ⁽³⁾		
	ЦЕРВАРИКС (n = 7 338) n ⁽²⁾	Контроль (n = 7 305) n	Ефективність, % (95 % ДІ)

CIN2	5	97	94,9 % (87,7;98,4)
CIN3	2	24	91,7 % (66,6;99,1)

N кількість осіб, включених у кожную групу

n = кількість випадків

⁽¹⁾ АТР: охоплює жінок, які отримали 3 дози вакцини, були ДНК-негативними та серонегативними на 0-му місяці та ДНК-негативними на 6-му місяці до відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 або ВПЛ-18)

⁽²⁾ включно з 4 випадками CIN2 та 2 випадками CIN3, в яких у вогнищі ураження було виявлено інший онкогенний тип ВПЛ, одночасно з ВПЛ-16 або ВПЛ-18. Ці випадки виключено з аналізу визначення типів ВПЛ (див. таблицю)

⁽³⁾ середній період подальшого спостереження становив 40 місяців після введення 3-ї дози

В подійно-викликаному аналізі ефективність становила 92,9 % (96,1 % ДІ: 79,9;98,3) проти CIN2 та 80 % (96,1 % ДІ: 0,3;98,1) проти CIN3. Крім цього, було продемонстровано статистично значущу ефективність вакцини проти CIN2, пов'язаної з кожним з ВПЛ-16 та ВПЛ-18 окремо.

При подальшому дослідженні випадків з множинними типами ВПЛ враховували типи ВПЛ, виявлені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) принаймні в одному з двох попередніх цитологічних зразків, на додаток до типів, виявлених в ураженні, щоб розрізнити тип(и) ВПЛ, який(і), найімовірніше, спричинив(-ли) ураження (визначення типу ВПЛ). Цей ретроспективний аналіз виключав випадки (в групі застосування вакцини та контрольній групі), для яких не було встановлено причинно-наслідкового зв'язку з інфікуванням ВПЛ-16 або ВПЛ-18 під час дослідження.

На підставі ретроспективного аналізу визначення типу ВПЛ було зафіксовано 1 випадок CIN2 у групі застосування вакцини проти 92 випадків у контрольній групі (ефективність 98,9 % (95 % ДІ: 93,8;100)) та жодного випадку CIN3 у групі застосування вакцини проти 22 випадків у контрольній групі (ефективність 100 % (95 % ДІ: 81,8;100)) в аналізі наприкінці дослідження.

В подійно-викликаному аналізі ефективність вакцини проти CIN1, пов'язаної з ВПЛ 16/18, у когорті АТР становила 94,1 % (96,1 % ДІ: 83,4;98,5). Ефективність вакцини проти CIN1, пов'язаного з ВПЛ 16/18, у когорті АТР становила 91,7 % (96,1 % ДІ: 82,4;96,7). В аналізі наприкінці дослідження ефективність вакцини проти CIN1, пов'язаної з ВПЛ 16/18, у когорті АТР становила 92,8 % (95 % ДІ: 87,1;96,4).

В аналізі наприкінці дослідження було виявлено 2 випадки VIN2 або VaIN2 у групі вакцини та 7 випадків у контрольній групі в когорті АТР, пов'язаних з ВПЛ-16 або ВПЛ-18. Дослідження не мало достатньої потужності, щоб продемонструвати різницю між групою вакцини й контрольною групою для цих кінцевих точок.

Ефективність вакцини щодо вірусологічних кінцевих точок (6-місячна та 12-місячна персистуюча інфекція), пов'язаних з ВПЛ-16/18, які спостерігалися в когорті АТР наприкінці дослідження, представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Ефективність вакцини проти вірусологічних кінцевих точок, пов'язаних з ВПЛ-16/18 (когорта АТР)

Кінцева точка HPV-16/18	Когорта АТР ⁽¹⁾ Аналіз наприкінці дослідження ⁽²⁾		
	ЦЕРВАРИКС (n = 7 338) n/N	Контроль (n = 7 305) n/N	Ефективність, % (95 % ДІ)
6-місячна персистуюча інфекція	35/7 182	588/7 137	94,3 % (92,0; 96,1)
12-місячна персистуюча інфекція	26/7 082	354/7 038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = кількість осіб, включених у кожную групу

n = кількість випадків

⁽¹⁾ АТР: охоплює жінок, які отримали 3 дози вакцини, були ДНК-негативними та серонегативними на 0-му місяці та ДНК-негативними на 6-му місяці до відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 або ВПЛ-18)

⁽²⁾ середній період подальшого спостереження становив 40 місяців після введення 3-ї дози

Показники ефективності в подійно-викликаному аналізі становили 94,3 % (96,1 % ДІ: 91,5;96,3) проти 6-місячної персистуючої інфекції та 91,4 % (96,1 % ДІ: 89,4; 95,4) проти 12-місячної персистуючої інфекції.

Ефективність проти ВПЛ-16/18 у жінок з ознаками інфікування ВПЛ-16 або ВПЛ-18 на момент включення в дослідження.

Не було отримано доказів захисту від захворювань, спричинених типами ВПЛ, до яких особи були позитивними на ДНК ВПЛ на момент включення в дослідження. Однак особи, які до вакцинації вже були інфіковані (з позитивним результатом на ДНК ВПЛ) одним з типів ВПЛ, пов'язаних з вакциною, були захищені від клінічного захворювання, спричиненого іншим типом ВПЛ, пов'язаним з вакциною.

Ефективність проти ВПЛ типів 16 і 18 у жінок, які мали або не мали попередню інфекцію або захворювання.

Когорта повністю вакцинованих (TVC) включала всіх осіб, які отримали принаймні одну дозу вакцини, незалежно від їхнього статусу ДНК ВПЛ, цитології та серологічного статусу на вихідному рівні. До цієї когорти входили жінки, які мали або не мали поточну та/або попередню інфекцію ВПЛ. Підрахунок випадків CIN2 для когорти TVC було розпочато на 1-й день після введення першої дози.

Показники ефективності в когорті TVC були нижчими, оскільки до цієї когорти належали жінки з попередніми інфекціями/ураженнями, що, як очікується, не зазнали впливу від застосування вакцини ЦЕРВАРИКС.

Результати когорти TVC можна вважати наближеним до загальної популяції жінок у віковому діапазоні 15-25 років.

Ефективність вакцини проти уражень шийки матки високого ступеня злоякісності, пов'язаних з ВПЛ-16/18, що спостерігалися в TVC наприкінці дослідження, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Ефективність вакцини проти уражень шийки матки високого ступеня злоякісності, пов'язаних з ВПЛ-16/18 (TVC)

Кінцева точка HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾ Аналіз наприкінці дослідження ⁽²⁾		Ефективність, % (95 % ДІ)
	ЦЕРВАРИКС (n = 8 694)	Контроль (n = 8 708)	
	n	n	
CIN2	90	228	60,7 % (49,6;69,5)
CIN3	51	94	45,7 % (22,9;62,2)

N = кількість осіб, включених у кожную групу

n кількість випадків

⁽¹⁾ TVC: охоплює всіх вакцинованих осіб (які отримали принаймні одну дозу вакцини), незалежно від статусу ДНК ВПЛ, цитології та серологічного статусу на вихідному рівні. Ця когорта охоплює жінок з попередніми інфекціями/ураженнями

⁽²⁾ середній період подальшого спостереження становить 44 місяці після введення 1-ї дози

Ефективність вакцини щодо вірусологічних кінцевих точок (6-місячна та 12-місячна персистуюча інфекція), пов'язаних з ВПЛ-16/18, які спостерігалися в TVC наприкінці дослідження, представлено в таблиці 4.

Таблиця 4. Ефективність вакцини щодо вірусологічних кінцевих точок, пов'язаних з ВПЛ-16/18 (TVC)

Кінцева точка HPV-16/18	TVC ⁽¹⁾ Аналіз наприкінці дослідження ⁽²⁾		Ефективність, % (95 % ДІ)
	ЦЕРВАРИКС	Контрольна група	
	n/N	n/N	
6-місячна персистуюча інфекція	504/8 863	1 227/8 870	60,9 % (56,6;64,8)
12-місячна персистуюча інфекція	335/8 648	767/8 671	57,5 % (51,7;62,8)

N кількість осіб, включених у кожную групу

n кількість випадків

⁽¹⁾ TVC: охоплює всіх вакцинованих осіб (які отримали принаймні одну дозу вакцини), незалежно від статусу ДНК ВПЛ, цитології та серологічного статусу на вихідному рівні

⁽²⁾ середній період подальшого спостереження становить 44 місяці після введення 1-ї дози

Загальний вплив вакцини на захворюваність ВПЛ

У дослідженні HPV-008 було проведено порівняння частоти уражень шийки матки високого ступеня злоякісності між групою плацебо та групою вакцини, незалежно від типу ДНК ВПЛ в ураженні. У когортах TVC і TVC-naïve була продемонстрована ефективність вакцини проти уражень шийки матки високого ступеня злоякісності наприкінці дослідження (таблиця 5).

TVC-naïve — це підгрупа TVC, яка складається з жінок з нормальним результатом

цитологічного дослідження, котрі на вихідному рівні були негативними на ДНК 14 онкогенних типів ВПЛ і серонегативними на ВПЛ-16 і ВПЛ-18.

Таблиця 5. Ефективність вакцини проти уражень шийки матки високого ступеня незалежно від типу ДНК ВПЛ в ураженні

Аналіз наприкінці дослідження ⁽³⁾					
	ЦЕРВАРИКС		Контрольна група		Ефективність, % (95 % ДІ)
	N	Випадки	N	Випадки	
CIN2					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5 466	61	5 452	172	64,9 % (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8 694	287	8 708	428	33,1 % (22,2;42,6)
CIN3					
TVC-naïve ⁽¹⁾	5 466	3	5 452	44	93,2 % (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8 694	86	8 708	158	45,6 % (28,8;58,7)

N кількість осіб, включених у кожную групу

⁽¹⁾ TVC-naïve: охоплює всіх вакцинованих осіб (які отримали принаймні одну дозу вакцини), які мали нормальний результат цитологічного дослідження, були негативними за ДНК ВПЛ 14 онкогенних типів ВПЛ та серонегативними за ВПЛ-16 і ВПЛ-18 на вихідному рівні.

⁽²⁾ TVC: охоплює всіх вакцинованих осіб (які отримали принаймні одну дозу вакцини), незалежно від статусу ДНК ВПЛ, цитології та серологічного статусу на вихідному рівні.

⁽³⁾ середній період подальшого спостереження становить 44 місяці після введення 1-ї дози

За результатами аналізу наприкінці дослідження було встановлено, що застосування вакцини ЦЕРВАРИКС зменшило кількість процедур радикального лікування патології шийки матки (включно з електрохірургічною петльовою ексцизією [LEEP], конусоподібною електроексцизією та лазерними процедурами) на 70,2 % (95 % ДІ: 57,8;79,3) в групі TVC-naïve і на 33,2 % (95 % ДІ: 20,8;43,7) у групі TVC.

Перехресна ефективність

Перехресну ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС щодо гістопатологічних і вірусологічних кінцевих точок (персистуюча інфекція) було оцінено в дослідженні HPV-008 для 12 невакцинних онкогенних типів ВПЛ.

Дослідження не було спрямоване на оцінку ефективності проти захворювань, спричинених окремими типами ВПЛ. Аналіз первинної кінцевої точки був ускладнений множинними коінфекціями в ураженнях CIN2 . На відміну від гістопатологічних кінцевих точок, вірусологічні кінцеві точки менше піддаються впливу множинних інфекцій.

Вакцини проти ВПЛ-31, 33 і 45 продемонстрували стійкий перехресний захист щодо 6-місячної персистуючої інфекції та кінцевих точок CIN2 в усіх досліджуваних когортах.

Ефективність вакцини наприкінці дослідження щодо 6-місячної персистуючої інфекції та CIN2 , пов'язаної з окремими онкогенними типами ВПЛ, що не входять до складу вакцини ЦЕРВАРИКС, представлено в таблиці 6 (когорта АТР).

Таблиця 6. Ефективність вакцини проти онкогенних типів ВПЛ, що не входять до складу вакцини ЦЕРВАРИКС

АТР ⁽¹⁾						
Тип ВПЛ	6-місячна персистуюча інфекція ЦЕРВАРИКС	Контрольна група	Ефективність, % (95 % ДІ)	CIN2 ЦЕРВАРИКС	Контрольна група	Ефективність, % (95 % ДІ)
	n	n		n	n	
Типи, пов'язані з ВПЛ-16 (види А9)						
ВПЛ-3158	247		76,8 % (69,0; 82,9)	5	40	87,5 % (68,3; 96,1)
ВПЛ-3365	117		44,8 % (24,6; 59,9)	13	41	68,3 % (39,7; 84,4)
ВПЛ-3567	56		-19,8 % (<0,0;17,2)	3	8	62,5 % (<0,0;93,6)
HPV-52 346	374		8,3 % (<0,0;21,0)	24	33	27,6 % (<0,0;59,1)
HPV-58 144	122		-18,3 % (<0,0;7,7)	15	21	28,5 % (<0,0;65,7)
Типи, пов'язані з ВПЛ-18 (види А7)						
HPV-39 175	184		4,8 % (<0,0;23,1)	4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
ВПЛ-4524	90		73,6 % (58,1; 83,9)	2	11	81,9 % (17,0; 98,1)
ВПЛ-5973	68		-7,5 % (<0,0;23,8)	1	5	80,0 % (<0,0;99,6)
ВПЛ-68165	169		2,6 % (<0,0;21,9)	11	15	26,8 % (<0,0;69,6)
Інші типи						
ВПЛ-51349	416		16,6 % (3,6; 27,9)	21	46	54,4 % (22,0; 74,2)
ВПЛ-56226	215		-5,3 % (<0,0;13,1)	7	13	46,1 % (<0,0;81,8)
ВПЛ-66211	215		2,3 % (<0,0;19,6)	7	16	56,4 % (<0,0;84,8)

n кількість випадків

⁽¹⁾ АТР: охоплює жінок, які отримали 3 дози вакцини, були ДНК-негативними до відповідного типу ВПЛ на 0-му та 6-му місяцях.

Було розраховано межі довірчого інтервалу щодо ефективності вакцини. Якщо включено значення нуль, тобто коли нижня межа ДІ становить <0, ефективність не вважається статистично значущою.

Ефективність проти CIN3 було продемонстровано лише для ВПЛ-31, і не було отримано доказів захисту проти AIS для жодного з типів ВПЛ.

Клінічна ефективність у жінок віком від 26 років і старше

Ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС було оцінено в подвійному сліпому, рандомізованому клінічному дослідженні фази III (HPV-015), в якому взяли участь 5 778 жінок віком 26–72 роки (медіана: 37,0 року). Це дослідження було проведено в Північній Америці, Латинській Америці, Азійсько-Тихоокеанському регіоні та Європі. Остаточний аналіз було проведено наприкінці дослідження, через 7 років після 1-ї вакцинації.

Первинною кінцевою точкою була комбінація вірусологічної та гістопатологічної кінцевих точок: 6-місячна персистуюча інфекція і/або CIN1, пов'язані з ВПЛ-16/18. Первинний аналіз ефективності було проведено на когорті АТР для оцінки ефективності

та на когорті TVC, яка охоплювала підгрупу до 15 % жінок з ВПЛ-пов'язаною інфекцією або захворюванням в анамнезі (що визначалося як два або більше послідовні патологічні результати мазків, патологічний результат кольпоскопії, біопсії або лікування шийки матки після патологічного результату мазка або кольпоскопії). Включення цієї підгрупи дозволило оцінити профілактичну ефективність у популяції, що, як вважається, відображає умови реальної клінічної практики, оскільки дорослі жінки — це вікова категорія, що є переважною цільовою групою для скринінгу шийки матки.

Ефективність вакцини на момент завершення дослідження підсумовано в наведеній нижче таблиці.

Немає доказів того, що профілактика персистуючої інфекції, яка триває щонайменше 6 місяців, є релевантним сурогатним маркером профілактики раку шийки матки в жінок віком 26 років і старше.

Таблиця 7 - Ефективність вакцини на момент завершення дослідження в дослідженні HPV-015

	Кінцева точка АТР ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	ЦЕРВАРИКС n/N	Контрольна група n/N	Ефективність, % (96,2 % ДІ)	ЦЕРВАРИКС n/N	Контрольна група n/N	Ефективність, % (96,2 % ДІ)
HPV-16/18						
6М ПІ та/або CIN1	7/1 852	71/1 818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2 768	209/2 778	56,8 % (43,8; 67,0)
6 М ПІ	6/1 815	67/1 786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2 762	180/2 775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2	1/1 852	6/1 818	83,7 % (<0,0; 99,7)	33/2 733	51/2 735	35,8 % (<0,0; 61,0)
ASC-US	3/1 852	47/1 818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2 727	114/2 732	67,3 % (51,4; 78,5)
6М ПІ тільки в осіб, серопозитивних на вихідному рівні	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1 211	65/1 192	38,7 % (6,3; 60,4)
Перехресна ефективність						
ВПЛ-31 6М ПІ	10/2 073	29/2 090	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2 762	71/2 775	29 % (<0,0; 52,5)
ВПЛ-45 6М ПІ	9/2 106	30/2 088	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2 762	60/2 775	63,9 % (38,6; 79,6)
ВПЛ-31 ASC-US	5/2 117	23/2 127	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2 727	55/2 732	38,7 % (2,0; 62,3)
ВПЛ-45 ASC-US	5/2 150	23/2 125	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2 727	38/2 732	66,1 % (32,7; 84,1)

N кількість осіб у кожній групі

n кількість осіб, у яких відмічався мінімум один випадок, у кожній групі

6М ПІ 6-місячна персистуюча інфекція

ДІ довірчий інтервал

ASC-US — клітини плоского епітелію з атипією невідомого походження

⁽¹⁾ 3 дози вакцини, особи, які були ДНК-негативні та серонегативні на 0-му місяці та ДНК-негативні на 6-му місяці щодо відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18)

⁽²⁾ принаймні одна доза вакцини, незалежно від ДНК ВПЛ та серостатусу (крім випадків, коли це зазначено) на 0-му місяці. Включає 15 % пацієнтів з захворюваннями/інфекціями, спричиненими ВПЛ, в анамнезі

Ефективність проти $\geq$ ASC-US (аномальна цитологія), пов'язаною з онкогенними типами ВПЛ, що не входять до складу вакцини ЦЕРВАРИКС, становила 37,2 % (96,2 % ДІ [21,3; 50,1]) (АТР).

Ефективність проти CIN1 незалежно від типу ВПЛ, виявленого у вогнищі ураження, становила 22,9 % (96,2 % ДІ [4,8; 37,7]) (TVC).

Не було отримано доказів захисту проти захворювань, спричинених ВПЛ, у пацієнток віком від 25 років, які були ДНК-позитивними та/або з аномальним результатом цитологічного дослідження на момент включення в дослідження.

Імуногенність

Імунна відповідь на ЦЕРВАРИКС після первинного курсу вакцинації

Для вакцин проти ВПЛ не було визначено мінімального рівня антитіл, пов'язаного із захистом проти CIN 2-го або 3-го ступеня або проти персистуючої інфекції, пов'язаної з вакцинними типами ВПЛ.

Гуморальну відповідь на ВПЛ-16 і ВПЛ-18 було визначено за допомогою типоспецифічного прямого аналізу методом ELISA (версія 2, методика MedImmune, модифікована компанією «ГлаксоСмітКляйн» (GSK)), що, як було показано, корелює з тестом на основі нейтралізації псевдовіріону (PBNA).

Імуногенність, індуковану трьома дозами вакцини Церварикс, було оцінено у 5465 жінок віком 9–55 років і понад 800 чоловіків віком 10–18 років.

За даними клінічних досліджень, у 99 % первинно серонегативних пацієнток відбулася сероконверсія до обидвох 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 вилікувалися від ВПЛ інфекції (природне інфікування). Попередньо серопозитивні та серонегативні особи досягали схожих титрів після вакцинації.

Стійкість імунної відповіді на ЦЕРВАРИКС

У дослідженні 001/007, у якому взяли участь жінки віком 15–25 років на момент вакцинації, було оцінено імунну відповідь проти ВПЛ-16 і ВПЛ-18 до 76 місяців після введення першої дози вакцини. У дослідженні 023 (підгрупа дослідження 001/007) імунну відповідь продовжували оцінювати до 113 місяців. Для 92 осіб у групі застосування вакцини були отримані дані про імуногенність в інтервалі [M107-M113] після введення першої дози вакцини з медіаною подальшого спостереження 8,9 року. З цих осіб 100 % (95 % ДІ: 96,1;100) залишалися серопозитивними щодо ВПЛ-16 і ВПЛ-18 за результатами аналізу за методом ELISA. GMT поствакцинального імуноглобуліну як для ВПЛ-16, так і для ВПЛ-18 досягали піка на 7-му місяці, а потім знижувалися до плато з 18-го місяця до інтервалу [M107-M113], при цьому GMT ВПЛ-16 і ВПЛ-18 за результатами аналізу за методом ELISA принаймні в 10 разів перевищували GMT за результатами аналізу за методом ELISA, що спостерігалися у жінок, які вилікувалися від природної ВПЛ-інфекції.

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

В іншому клінічному дослідженні (дослідження 014), проведеному за участю жінок віком 15–55 років, після введення третьої дози (на 7-му місяці) у всіх пацієнток відбулася сероконверсія ВПЛ 16 і 18 типів. Однак GMT були нижчими в жінок віком понад 25 років. 470 учасниць (142 віком 15–25 років, 172 віком 26–45 років і 156 віком 46–55 років), які завершили участь у дослідженні HPV-014 й отримали 3-дозову схему лікування, перебували під подальшим спостереженням протягом 10 років у додатковому дослідженні HPV-060. За десять років після введення першої дози 100 % учасниць у віковій групі 15–25 років, 99,2 % у віковій групі 26–45 років та 96,3 % у віковій групі 46–55 років залишалися серопозитивними щодо ВПЛ-16, а також 99,2 %, 93,7 % та 83,8 % щодо ВПЛ-18, відповідно. У всіх вікових групах GMT були вищими щонайменше в 5–32 рази для ВПЛ-16 і в 3–14 разів для ВПЛ-18, ніж у жінок, які вилікувалися від природної інфекції обидвома вірусами.

Дані про анамнестичну відповідь (іmunну пам'ять)

У дослідженні 024 (підгрупа дослідження 001/007) 65 учасницям було введено провокаційну дозу вакцини ЦЕРВАРИКС із середнім інтервалом у 6,8 року після введення першої дози вакцини. Анамнестична імунна відповідь на ВПЛ-16 і ВПЛ-18 (визначена за допомогою аналізу за методом ELISA) спостерігалася через один тиждень і один місяць після введення провокаційної дози, причому GMT через місяць після введення провокаційної дози перевищували ті, що спостерігалися через місяць після первинної вакцинації 3-ма дозами вакцини.

Екстраполяція ефективності вакцини ЦЕРВАРИКС з молодих дорослих жінок на підлітків

В об'єднаному аналізі (HPV-029,-30 і -48), у 99,7 % та 100 % дівчаток віком 9 років після третьої дози (на 7-му місяці) відбулася сероконверсія ВПЛ типів 16 і 18, відповідно, з GMT щонайменше в 1,4 раза та 2,4 раза вищими в порівнянні з жінками віком 10–14 років і 15–25 років, відповідно.

У двох клінічних дослідженнях (HPV-012 та -013), проведених за участю дівчаток віком 10–14 років, у всіх учасниць після введення третьої дози (на 7-му місяці) відбулася сероконверсія ВПЛ типів 16 і 18, при цьому GMT були щонайменше у 2 рази вищими в порівнянні з жінками віком від 15 до 25 років.

У клінічних випробуваннях (HPV-070 і HPV-048), проведених за участю дівчаток віком 9–14 років, які отримували 2 дози (0, 6 місяців або 0, 12 місяців), і молодих жінок віком 15–25 років, які отримували ЦЕРВАРИКС за стандартною схемою 0, 1, 6 місяців, у всіх пацієнток спостерігалася сероконверсія ВПЛ 16 і 18 типів за один місяць після другої дози. Імунна відповідь після 2 доз у дівчаток віком 9–14 років не поступалася відповіді після 3 доз у жінок віком 15–25 років.

На підставі цих даних про імуногенність можна дійти висновку про ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС у дівчаток віком 9–14 років.

Тривалість імунної відповіді у жінок віком 26 років і старше

У дослідженні фази III (HPV-015) за участю жінок віком 26 років і старше у всіх учасниць відбулася сероконверсія через місяць після введення третьої дози вакцини. Через 84 місяці, тобто через 78 місяців після завершення повного курсу вакцинації, 99,3 % та 95,9 % початково серонегативних жінок залишалися серопозитивними на антитіла до ВПЛ-16 та ВПЛ-18, відповідно. Усі початково серопозитивні жінки залишалися серопозитивними як на антитіла до ВПЛ-16, так і на антитіла до ВПЛ-18. Титри антитіл досягли піку на 7 місяці, потім поступово знижувалися до 18 місяця та стабілізувалися до 84-го місяця.

Імуногенність у чоловіків віком 10–18 років

Імуногенність у чоловіків було оцінено у 2 клінічних випробуваннях HPV-011 (N=173) і HPV-040 (N=556). Дані показали порівнянну імуногенність у чоловіків і жінок. У дослідженні HPV-011 у всіх учасників спостерігалася сероконверсія ВПЛ-16 і ВПЛ-18, а рівні GMT не поступалися тим, що спостерігалися у жінок віком 15–25 років у дослідженні HPV-012.

Екстраполяція клінічної ефективності на ураження та рак анального каналу

Не було проведено досліджень ефективності вакцини ЦЕРВАРИКС щодо передпухлинних уражень анального каналу. Однак дослідження проведені за участю дівчаток віком 9–14 років (дослідження HPV-071) та жінок віком 18–45 років (дослідження HPV-010), продемонстрували стабільно вищу імунну відповідь при застосуванні вакцини ЦЕРВАРИКС, ніж при застосуванні препарату порівняння, для якого дані щодо ефективності проти передпухлинних уражень анального каналу є переконливими та свідчать про захист.

Імуногенність у ВІЛ-інфікованих жінок

У двох клінічних дослідженнях було оцінено безпеку та імуногенність вакцини ЦЕРВАРИКС:

1. У дослідженні HPV-020, проведеному в Південно-Африканській Республіці, ЦЕРВАРИКС було введено 22 ВІЛ-неінфікованим і 42 ВІЛ-інфікованим учасницям (клінічна стадія 1 ВООЗ; когорта АТР для оцінки імуногенності).
2. Дослідження HPV-019, порівняльне дослідження вакцини ЦЕРВАРИКС і чотиривалентної вакцини проти ВПЛ, було проведено за участю 289 (когорта АТР = 157) ВІЛ-неінфікованих та 257 (когорта АТР 166) ВІЛ-інфікованих жінок віком 15–25 років у Бразилії, Естонії, Індії, та Таїланді.

Щоб відповідати критеріям участі в обидвох дослідженнях, ВІЛ-інфіковані особи повинні були: не мати симптомів захворювання, незалежно від попередньої клінічної стадії; мати невизначуване вірусне навантаження (тобто, вірусне навантаження < 400 копій/мл) протягом щонайменше шести місяців, якщо вони приймають антиретровірусну терапію (АРТ) (HPV-020) або високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) протягом щонайменше одного року (HPV-019); не мати активної форми туберкульозу (ТБ) або не перебувати на протитуберкульозній терапії; тільки в

дослідженні HPV-019 — мати кількість CD4 клітин > 350 клітин/мм³.

В обидвох дослідженнях сероконверсія на 7-му місяці у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ЦЕРВАРИКС, становила 100 % для обох антигенів у когорті АТР. У дослідженні HPV-019 серопозитивність на 24-му місяці після вакцинації ЦЕРВАРИКС становила 100 % для антитіл до ВПЛ-16 та >96 % для антитіл до ВПЛ-18 з рівнем середньої геометричної концентрації (ГМС), що більш ніж у 12 разів перевищувало відповідь на природне інфікування ВПЛ. В обидвох дослідженнях ГМС антитіл у ВІЛ-інфікованих осіб були нижчими, ніж у ВІЛ-негативних осіб (95 % довірчий інтервал, що не перекривається). У дослідженні HPV-019 на 7-му місяці у ВІЛ-інфікованих осіб було продемонстровано кращу імунну відповідь (співвідношення нейтралізуючих антитіл до антигенів ВПЛ-16 і ВПЛ-18) при застосуванні вакцини ЦЕРВАРИКС в порівнянні з чотиривалентною вакциною проти ВПЛ. Клінічне значення цих спостережень залишається невідомим. Відсутні дані про клінічну ефективність щодо захисту від персистуючої інфекції або передпухлинних уражень у ВІЛ-інфікованих жінок.

Реактогенність і профіль безпеки вакцини ЦЕРВАРИКС у ВІЛ-інфікованих жінок відповідали відомому профілю безпеки у здорових жінок (див. розділ «Побічні реакції»).

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дослідження не виявили особливу небезпеку для людей ґрунтуючись на звичайних дослідженнях з фармакології безпеки, гострої токсичності та токсичності за повторних введень, вивчення місцевої переносимості, дослідження репродуктивної токсичності, ембріотоксичної дії та постнатальної токсичності (до завершення лактації).

Дані серологічних досліджень на щурах свідчать про перенесення антитіл до ВПЛ-16 та ВПЛ-18 через грудне молоко у період лактації. Проте, невідомо чи вакцино-індуковані антитіла екскретуються в грудне молоко людини.

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»).

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 можна одночасно застосовувати з комбінованою бустерною вакциною для профілактики дифтерії (d), правця (T) та кашлюку (ацелюлярний компонент) (ра) з або без інактивованого поліємієліту (IPV), (dTpa, dTpa-IPV вакцини), без клінічно значущого впливу на відповідь антитіл до будь-якого компоненту вакцини. Послідовне введення комбінованої dTpa-IPV вакцини з подальшим введенням вакцини ЦЕРВАРИКС через один місяць, як правило знижує середньо геометричні показники титру антитіл до ВПЛ-16 та ВПЛ-18 порівняно з введенням вакцини ЦЕРВАРИКС окремо. Клінічне значення цього спостереження не відоме.

Також вакцина ЦЕРВАРИКС може бути застосована одночасно з менінгококовою вакциною проти серотипів A, C, W-135, Y кон'югованою на правцевому анатоксині (MenACWY-TT); з комбінованою вакциною (інактивованою) для профілактики гепатиту A та гепатиту B (rDNA) ТВІНРИКС або з вакциною для профілактики гепатиту B (rDNA) ЕНДЖЕРИКС-B.

Застосування вакцини ЦЕРВАРИКС одночасно із вакциною ТВІНРИКС 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

Див. розділ «Особливості застосування».

Особливості застосування.

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 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 захворюванням, що передаються статевим шляхом.

Вакцина ЦЕРВАРИКС призначена лише для профілактики і не впливає на наявні ВПЛ інфекції або клінічні захворювання. ЦЕРВАРИКС не забезпечує захист проти всіх онкогенних типів ВПЛ (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»). Вакцина ЦЕРВАРИКС не має терапевтичного ефекту. Тому вакцина ЦЕРВАРИКС не призначена для лікування раку шийки матки або цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN). Також вакцина ЦЕРВАРИКС не призначена для запобігання прогресуванню інших встановлених уражень, які пов'язані з ВПЛ або вже наявних на момент вакцинації захворювань, викликаних ВПЛ (див. розділ «Імунологічні та біологічні властивості»)

Вакцинація не замінює регулярного скринінгу на рак шийки матки (SVC). Оскільки жодна вакцина не є 100% ефективною, а вакцина ЦЕРВАРИКС не надає захист проти всіх типів ВПЛ та не захищає від наявних ВПЛ-інфекцій, слід дотримуватись рекомендацій щодо регулярного скринінгу на рак шийки матки.

Тривалість захисту, який надає вакцина ЦЕРВАРИКС, не повністю встановлена. Час та необхідність введення бустерної дози не встановлені.

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

може бути не отримана.

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.

Відстежуваність

З метою покращення відстежуваності медичних імунобіологічних препаратів, у відповідних формах медичної облікової документації щодо щеплення медичний працівник має чітко зазначати торговельну назву та номер серії медичного імунобіологічного препарату, який було застосовано.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Спеціальних досліджень з вивчення застосування вакцини у вагітних не проводилось.

Дані щодо вагітних жінок, які отримані у рамках клінічних досліджень, з реєстрів вагітностей і епідеміологічних досліджень, не є достатніми, щоб зробити висновок чи застосування вакцини ЦЕРВАРИКС впливає на ризик несприятливих результатів вагітності включаючи мимовільний аборт.

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.

Дослідження на тваринах не показали прямого або непрямого несприятливого впливу на фертильність, вагітність, ембріональний розвиток, пологи або післяпологовий розвиток.

Як запобіжний захід, рекомендується уникати застосування вакцини ЦЕРВАРИКС під час вагітності. Жінкам, які завагітніли або намагаються завагітніти, рекомендується відкласти або перервати 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.

Фертильність

Дані щодо впливу на фертильність відсутні

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.

Графік вакцинації залежить від віку особи. Вік на час першої вакцинації	Графік імунізації
Від 9 до 14 років включно*	Дві дози по 0,5 мл. 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**

* У разі введення другої дози у період до 5 місяців після першої дози, завжди призначається третя доза.

**Якщо необхідна гнучкість у графіку вакцинації, друга доза може бути введена в період між 1 та 2,5 місяцями після першої дози, а третя доза - у період між 5 та 12 місяцями після першої дози.

Необхідність введення бустерної дози не встановлена (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.

Спосіб введення

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»)

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

Якщо вакцина ЦЕРВАРИКС вводиться в той самий час, що і інша ін'єкційна вакцина, вакцини мають бути введені в різні ділянки. (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

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 таку упаковку з вакциною.

Перед використанням вакцину необхідно добре струсити.

Техніка використання попередньо наповненого шприца:



Тримайте шприц за циліндр, не за поршень.

Відкрутіть кришечку шприца, повертаючи її проти годинникової стрілки.



Щоб приєднати голку, з'єднайте втулку з адаптером Люер-Лок і поверніть на чверть оберту за годинниковою стрілкою, доки голка не буде повністю зафіксована.

Не витягайте поршень з циліндру шприца. Якщо це сталося, не вводьте вакцину.

Будь-який невикористаний препарат або матеріали відходу необхідно утилізувати відповідно до вимог чинного законодавства.

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, проведених за участю дівчат та жінок віком від 10 до 72 років (79,2% з яких були віком від 10 до 25 років на час залучення в дослідження), вакцина ЦЕРВАРИКС була введена 16 142 жінкам, а 13 811 знаходились під спостереженням. За цими суб'єктами спостерігали на наявність серйозних побічних реакцій протягом всього періоду дослідження. У попередньо визначеної підгрупи суб'єктів (група ЦЕРВАРИКС = 8 130 проти групи контролю = 5 786) побічні реакції спостерігалися протягом 30 днів

після кожної ін'єкції. В двох клінічних дослідженнях з залученням осіб чоловічої статі віком від 10 до 18 років, 2 617 особам було застосовано вакцину ЦЕРВАРИКС з подальшим активним спостереженням щодо безпеки.

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 ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Дані отримані в рамках клінічних досліджень		
Інфекції та інвазії	Нечасто	Інфекції верхніх дихальних шляхів
Порушення з боку 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	Свербіння/свербіж, висипання, кропив'янка
Порушення з боку 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	Невідомо*	Лімфаденопатія
Порушення з боку імунної системи	Невідомо*	Алергічні реакції (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції), ангіоневротичний набряк (набряк Квінке)
Порушення з боку нервової системи	Невідомо*	Непритомність або вазовагальна реакція на ін'єкційне введення, що інколи супроводжується тоніко-клонічними рухами (див. розділ «Особливості застосування»)

*Оскільки ці побічні реакції були рапортовані спонтанно, неможливо достовірно оцінити їх частоту.

У клінічних дослідженнях подібний профіль безпеки спостерігався у суб'єктів, які мали в минулому або мають зараз ВПЛ в порівнянні до суб'єктів негативних до онкогенних ВПЛ ДНК

або серонегативних до ВПЛ-16 та ВПЛ-18 антитіл.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua>.

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

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. Якщо вакцина не використана до кінця цього періоду, її необхідно знищити.

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) у комплекті з голкою або у флаконі (скло типу 1).

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

Кришечка та гумова пробка поршня попередньо наповненого шприца та пробка флакона виготовлені з синтетичної гуми.

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.

Заявник та/або представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oaх70065@gsk.com.