

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦЕРВАРИКС /CERVARIX

Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл — 1 доза.

Вакцина рекомбинантная адсорбированная против вируса папилломы человека, содержащая адъювант AS04.



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит:

Действующие вещества:

L1 протеин вируса папилломы человека типа 16 (ВПЧ-16L1)	20 мкг
L1 протеин вируса папилломы человека типа 18 (ВПЧ-18L1)	20 мкг

Адъювант AS04 включает:

3-О-дезацил-4'-монофосфориллипид А	50 мкг
алюминия гидроксид	0,5 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения.

Мутный раствор после встряхивания, при отстаивании разделяющийся на 2 слоя: белый осадок и бесцветную жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Профилактика предраковых аногенитальных поражений (шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала) и рака шейки матки и анального канала, обусловленных определенными онкогенными типами вируса папилломы человека, в возрасте с 9 лет.

Важная информация по данным показаниям представлена в разделах 4.4 и 5.

Вакцина Церварикс должна применяться в соответствии с официальными рекомендациями.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Схемы вакцинации

Рекомендуемая схема вакцинации зависит от возраста.

Возраст на момент введения первой дозы	Схема иммунизации
---	--------------------------

9-14 лет включительно*	Две дозы по 0,5 мл. Введение второй дозы возможно между 5 и 13 месяцами после введения 1-й дозы.
------------------------	--

С 15 лет и старше	3 дозы по 0,5 мл в месяцы 0, 1 и 6**
-------------------	--------------------------------------

*Если вторая доза вакцины назначается ранее 5 месяцев после введения 1-й дозы вакцины, обязательно назначение 3-й дозы.

** При необходимости гибкой схемы вакцинации вторая доза может вводиться между 1 и 2,5 месяцами после введения первой дозы, а третья доза между 5 и 12 месяцами после введения первой дозы.

Необходимость ревакцинации к настоящему времени не установлена (см. раздел 5.1).

Лицам, получившим первую дозу вакцины, рекомендуется завершить курс вакцинации, состоящий из трех доз (см. раздел 4.4).

Применение у детей (< 9 лет)

Вакцина Церварикс не рекомендуется для применения у детей до 9 лет в связи с ограниченным количеством данных о безопасности и иммуногенности вакцины в данной возрастной группе.

Способ введения

Церварикс вводится внутримышечно в область дельтовидной мышцы (см. разделы 4.4 и 4.5).

Церварикс ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутрисосудисто или внутрикожно. Данные о подкожном введении отсутствуют (см. раздел 4.4).

При введении вакцины Церварикс одновременно с другими инъекционными вакцинами вакцины должны вводиться в разные участки тела (см. раздел 4.5).

При хранении вакцины образуется мелкий белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью, что не является ухудшением качества.

Вакцину следует хорошо встряхнуть перед использованием.

Содержимое флакона/шприца с вакциной необходимо до и после встряхивания

6558 - 2017



визуально проверить на отсутствие посторонних частиц и на соответствие описанию физических свойств.

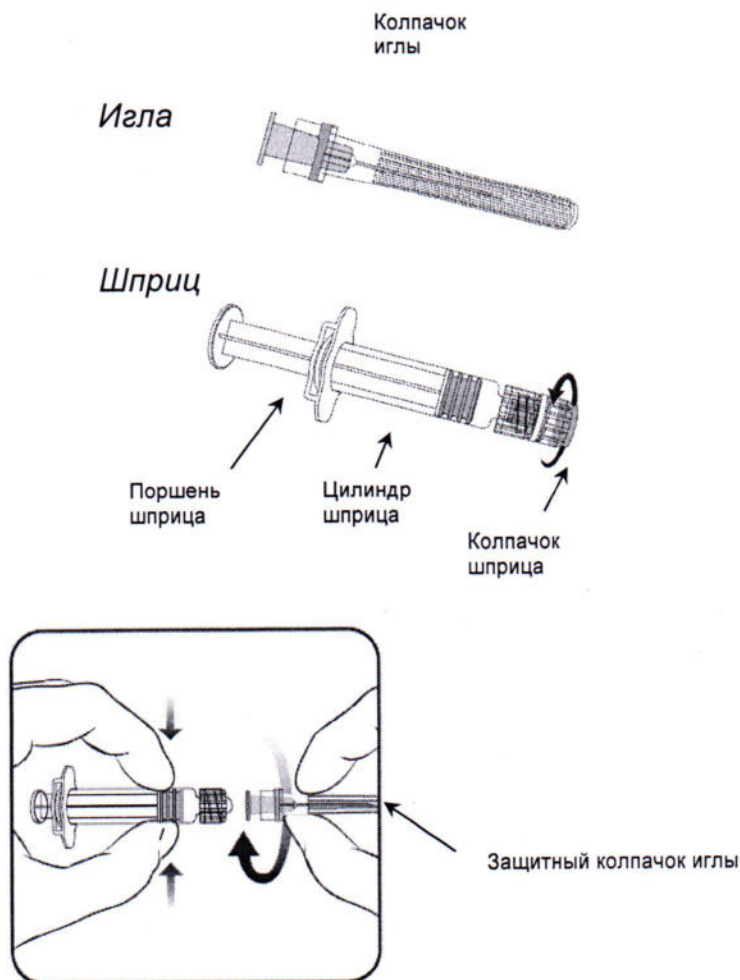
Если вакцина не соответствует приведенному описанию или содержит посторонние частицы, ее следует уничтожить.

Вакцину следует использовать сразу после извлечения из холодильника.

Однако для однократных контейнеров с вакциной была продемонстрирована стабильность в течение 3 дней при хранении при температуре 8-25 °С и в течение одного дня – при температуре 25-37 °С. Если вакцина не была использована в течение данного периода, ее следует уничтожить.

Инструкция по применению вакцины в предварительно заполненном шприце

1. Удерживая цилиндр шприца одной рукой (не следует держать шприц за поршень), открутите колпачок шприца, поворачивая его против часовой стрелки.
2. Чтобы прикрепить иглу к шприцу, приложите ее к шприцу и поворачивайте по часовой стрелке до тех пор, пока она не будет зафиксирована.
3. Уберите колпачок иглы (в отдельных случаях он может быть туго закреплен на игле).
4. Введите вакцину.



Неиспользованная вакцина и остатки упаковочных материалов подлежат уничтожению в соответствии с локальными требованиями.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и в случае других инъекционных вакцин, привитые должны находиться под медицинским наблюдением, и в наличии должны быть все медицинские средства для оказания помощи в случае возникновения редкой анафилактической реакции после введения вакцины.

После любой вакцинации или иногда перед ней возможно возникновение обмороков, в особенности у подростков, как психогенная реакция на инъекцию. Такие обмороки могут сопровождаться некоторыми неврологическими симптомами, такими как временные зрительные расстройства, парестезия и тонико-клонические движения конечностей в процессе фазы восстановления. Перед вакцинацией важно удостовериться, что пациент не получит повреждений в случае обморока.

Введение вакцины Церварикс должно быть отложено у лиц в острый период заболевания, сопровождающийся лихорадочным состоянием. Наличие незначительной инфекции (например, простуда) не является противопоказанием для вакцинации.

Вакцину ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутрисосудисто или внутрикожно. Данные о подкожном введении отсутствуют.

Как и в случае других вакцин, вводимых внутримышечно, Церварикс следует с осторожностью применять при тромбоцитопении или нарушениях свертывающей системы крови, поскольку во время внутримышечного введения возможно возникновение кровотечений.

Как и при введении других вакцин, защитный иммунный ответ может формироваться не у всех вакцинируемых.

Церварикс защищает только от заболеваний, вызванных ВПЧ-16 и ВПЧ-18, и в некоторой степени от заболеваний, вызванных рядом других онкогенных типов ВПЧ (см. раздел «Фармакологические свойства»). Поэтому вакцинируемые должны продолжить соблюдение соответствующих мер предосторожности в отношении

заболеваний, передаваемых половым путем.

Вакцина показана только в целях профилактики и не оказывает влияния на активные ВПЧ-инфекции или имеющееся клиническое заболевание. Вакцина не обладает терапевтическим эффектом. Таким образом, вакцина не показана для лечения рака шейки матки или интраэпителиальной цервикальной неоплазии. Вакцина также не показана для профилактики прогрессирования других имеющихся поражений, вызванных ВПЧ, или ВПЧ-инфекций, имевшихся до начала вакцинации, вызванных вирусами вакцинного или невакцинного типов (см. раздел «Эффективность в отношении ВПЧ-16/18 у женщин с признаками инфекции ВПЧ-16 или ВПЧ-18 на момент включения в исследование»).

Вакцинация не заменяет рутинный цервикальный скрининг. В связи с тем, что ни одна вакцина не является эффективной на 100% и Церварикс не обеспечивает защиту от всех типов ВПЧ или имеющихся ВПЧ-инфекций, рутинный цервикальный скрининг имеет критическое значение и должен проводиться в соответствии с локальными рекомендациями.

Длительность защиты полностью не установлена. Необходимость и временные рамки ревакцинации не определены.

За исключением ограниченных данных иммуногенности у лиц с бессимптомным ВИЧ (см. раздел «Фармакологические свойства»), нет данных по эффективности Церварикс у лиц с нарушенным иммунным ответом на вакцинацию, таких как пациентки, получающие иммуносупрессивную терапию. В этих группах адекватный иммунный ответ может быть не достигнут.

Данных о безопасности, иммуногенности или эффективности в отношении взаимозаменяемости вакцины Церварикс с другими ВПЧ-вакцинами не получено.

Отслеживаемость

Чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных препаратов, необходимо отчетливо указывать наименование и номер серии введенного продукта.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Из всех клинических исследований были исключены лица, которые получали иммуноглобулин или препараты крови в течение трех месяцев перед введением первой дозы вакцины.

Применение с другими вакцинами

6558 - 2017



Вакцина Церварикс может применяться одновременно с комбинированной бустерной вакциной, содержащей компоненты дифтерии (d), столбняка (T) и коклюша [ацеллюлярная] (ра) с или без инактивированным полиомиелитным компонентом (IPV) (вакцины dTpa, dTpa-IPV) в отсутствии клинически значимого влияния любого компонента любой вакцины на выработку антител. Введение вакцины Церварикс через месяц после комбинированной dTpa-IPV вакцины приводило к снижению геометрических значений титров анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 по сравнению с введением только вакцины Церварикс. Клиническая значимость данного явления не известна.

Вакцина Церварикс также может применяться одновременно с конъюгированной вакциной для профилактики менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп A, C, W-135 и Y (MenACWY-TT); с комбинированной вакциной против гепатита A (инактивированной) и гепатита B (содержащей рекомбинантную ДНК) или с вакциной против гепатита B (содержащей рекомбинантную ДНК). При введении вакцины Церварикс одновременно с другими инъекционными вакцинами вакцины должны вводиться в разные участки тела.

Не допускается смешивать вакцину с другими препаратами в одном шприце!

Применение с гормональными контрацептивами

Около 60 % женщин, получавших вакцину Церварикс в клинических исследованиях, принимали пероральные контрацептивы (ПОК). Свидетельства влияния ПОК на эффективность вакцины Церварикс отсутствуют.

Применение с системными иммуносупрессивными лекарственными средствами

См. раздел 4.4.

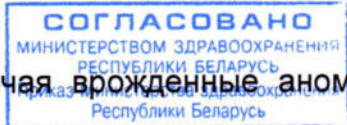
4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Специальных исследований по применению вакцины у беременных женщин не проводилось. Данных применения у беременных женщин, собранных из регистров беременностей, в ходе эпидемиологических исследований и ненамеренного применения в ходе клинических исследований недостаточно для того, чтобы сделать вывод о том, влияет ли иммунизация вакциной Церварикс на риск неблагоприятных исходов беременностей, включая выкидыш.

Однако в ходе программы клинического развития было зафиксировано 10 476 беременностей, включая 5 387 у женщин, которым вводилась вакцина Церварикс. В целом, соотношение женщин с определенными исходами беременности

6558 - 2017



(здоровый ребенок, ребенок с отклонениями, включая врожденные аномалии, преждевременные роды, выкидыш) было одинаковым между группами лечения.

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного вредного воздействия на фертильность, беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать введения вакцины Церварикс во время беременности.

Беременным женщинам или женщинам, планирующим беременность, рекомендуется отложить или прервать вакцинацию до разрешения беременности.

Кормление грудью

В клинических исследованиях не оценивалось воздействие Церварикс на детей, находящихся на грудном вскармливании, в случае вакцинации матерей.

Применение вакцины Церварикс в период лактации возможно только в случае превышения ожидаемой пользы над риском.

Фертильность

Данных не получено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований о влиянии вакцины на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами не проводилось. Однако некоторые побочные реакции, перечисленные в разделе 4.8, могут временно влиять на способность управлять автомобилем или механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Краткий обзор профиля безопасности

В клинических исследованиях, включавших девочек и женщин в возрасте с 10 до 72-х лет (возраст 79,2% из которых на момент включения в исследование составил 10-25 лет), вакцину Церварикс вводили 16 142 пациенткам, в то время как 13 811 получали препарат контроля. В течение всего периода исследования проводили мониторинг серьезных побочных реакций, развившихся у пациенток. В предварительно определенной группе лиц (Церварикс = 8130, препарат контроля = 5 786) побочные реакции регистрировались в течение 30 дней после каждой инъекции. В двух клинических исследованиях с участием мужчин в возрасте от 10 до 18 лет, 2617 мужчин получили Церварикс, после чего они находились под активным наблюдением для оценки безопасности вакцины.

6558 - 2017



Наиболее частой побочной реакцией после вакцинации была боль в месте введения, наблюдаемая после введения 78% всех доз. В большинстве случаев данная реакция характеризовалась от легкой до средней степени тяжести и была непродолжительной.

Нежелательные реакции, которые были определены как по крайней мере возможно связанные с вакцинацией, были перечислены в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$).

Данные клинических исследований:	
Инфекции и инвазии	
Нечасто:	инфекции верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	головная боль
Нечасто:	головокружение
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто:	симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто:	зуд, сыпь, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень часто:	миалгия
Часто:	артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто:	реакции в месте введения, включающие боль, покраснение, припухлость; чувство усталости
Часто:	лихорадка ($\geq 38\ ^\circ\text{C}$)
Нечасто:	прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение и парестезии.
Данные постмаркетингового наблюдения	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Частота не известна:*	лимфаденопатия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Частота не	аллергические реакции (включая анафилактические и

известна:*	анафилактические реакции), отек Квинке.
Нарушения со стороны нервной системы	
Частота не известна:*	обморочные состояния и вегетососудистые реакции на инъекцию, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями (см. раздел «Меры предосторожности»).

*В связи с тем, что нижеуказанные побочные реакции указывались в спонтанных сообщениях, не представляется возможным достоверно оценить их частоту.

В клинических исследованиях схожий профиль безопасности наблюдался у пациентов с предшествующей или текущей ВПЧ-инфекцией по сравнению с пациентами, ДНК ВПЧ-негативными или серонегативными к антителам ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

4.9. Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

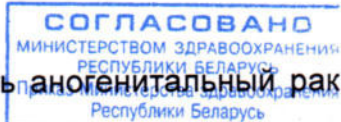
Фармакотерапевтическая группа: Вакцины для профилактики вирусных инфекций. Вакцина для профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека.

Код АТХ: J07BM02.

Механизм действия

Церварикс представляет собой адъювантную неинфекционную рекомбинантную вакцину, произведенную на основе высокоочищенных вирусоподобных частиц основного L1 белка оболочки вирусов папилломы человека онкогенных типов 16 и 18. Так как вирусоподобные частицы не содержат вирусной ДНК, они не могут инфицировать клетки, вызывать или воспроизводить заболевание. Исследования на животных продемонстрировали, что эффективность L1 ВПЧ вакцин в значительной степени обусловлена развитием гуморального иммунного ответа. Считается, что вирусы папилломы человека 16 и 18 типов ответственны за возникновение около 70 % случаев рака шейки матки, 90% случаев рака анального канала, 70% случаев вызванной ВПЧ интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища высокой степени и 78% случаев вызванной ВПЧ интраэпителиальной неоплазии анального канала (AIN 2/3) высокой степени.

6558 - 2017



Другие онкогенные типы ВПЧ также могут вызывать **аногенитальный рак** (около 30%). ВПЧ 45, -31 и -33 являются тремя наиболее частыми невакцинными типами ВПЧ, которые обнаруживаются в плоскоклеточной карциноме шейки матки (12,1%) и аденокарциноме (8,5 %).

Термин «предраковые аногенитальные поражения», использующийся в разделе «Показания», означает интраэпителиальную неоплазию шейки матки высокой степени (CIN2/3), интраэпителиальную неоплазию вульвы высокой степени (VIN2/3), интраэпителиальную неоплазию влагалища высокой степени (VaIN2/3) и интраэпителиальную неоплазию анального канала высокой степени (AIN 2/3)

Клинические исследования

Клиническая эффективность у женщин в возрасте 15-25 лет

Эффективность вакцины Церварикс была оценена в двух контролируемых двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях фазы II и III, включавших 19 778 женщин в возрасте 15-25 лет.

Исследование фазы II (исследование 001/007) включало только женщин, которые отвечали следующим критериям:

- отсутствие ДНК онкогенных типов ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68;
- серонегативность к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 и
- цитологические показатели в норме.

Основным показателем эффективности являлся случай инфицирования ВПЧ-16 и (или) ВПЧ-18. В качестве дополнительного показателя эффективности оценивалась инфекция, персистирующая в течение 12 месяцев.

Исследование фазы III (исследование 008) включало женщин без предварительного определения наличия инфекции ВПЧ, т.е. независимо от исходной цитологии, а также серологического и ДНК-статуса по отношению к ВПЧ на момент включения в исследование.

Основным показателем эффективности была CIN2 +, связанная с ВПЧ-16 и (или) ВПЧ-18 (ВПЧ-16/18). CIN2/3- и аденокарцинома шейки матки in situ (AIS) были использованы в клинических исследованиях как суррогатные маркеры рака шейки матки.

Дополнительные показатели эффективности включали инфекцию, персистирующую в течение 6 и 12 месяцев.

Инфекция, персистирующая в течение не менее 6 месяцев, также является суррогатным маркером рака шейки матки у женщин в возрасте с 15 до 25 лет.

6558 - 2017



Профилактическая эффективность в отношении инфекции ВПЧ-16/18 у популяции, ранее неинфицированной онкогенными типами ВПЧ

В ходе исследования 001 были вакцинированы 1113 женщин, и эффективность вакцины оценивалась в течение 27 месяцев. Часть женщин (N=776), вакцинированных в ходе исследования 001, наблюдались в исследовании 007 в течение 6,4 лет (приблизительно 77 месяцев) после получения первой дозы (средний период последующего наблюдения – 5,9 лет). В контрольной группе было выявлено пять случаев инфекции ВПЧ-16/18 (4 ВПЧ-16; 1 ВПЧ-18), персистирующей в течение 12 месяцев, и один случай ВПЧ-16 в вакцинированной группе исследования 001. В исследовании 007 эффективность вакцины Церварикс в отношении инфекции ВПЧ-16/18, персистирующей в течение 12 месяцев, составила 100% (доверительный интервал 95%: 80,5; 100). Наблюдалось шестнадцать случаев персистирующей инфекции ВПЧ-16 и пять случаев персистирующей инфекции ВПЧ-18, все в контрольной группе.

В исследовании HPV-023 лица из бразильской когорты (N=437) исследования 001/007 наблюдались в течение в среднем 8,9 лет (стандартное отклонение 0,4 года) после получения первой дозы. После завершения исследования не наблюдалось случаев инфекции или гистопатологических изменений, связанных с ВПЧ-16 или ВПЧ-18 в вакцинированной группе исследования HPV-023. В группе плацебо наблюдалось 4 случая инфекции, персистирующей в течение 6 месяцев, и 1 случай инфекции, персистирующей в течение 12 месяцев. Исследование не было направлено на демонстрацию разницы между вакцинированной группой и группой плацебо в отношении данных показателей эффективности.

Профилактическая эффективность против ВПЧ-16/18 у женщин, ранее неинфицированных ВПЧ-16 и (или) ВПЧ-18

В исследовании HPV-008 первичный анализ эффективности выполнялся у когорты согласно протоколу (КСП: женщины, получившие 3 дозы вакцины, с отрицательной серологией и ДНК в месяце 0 и отрицательным результатом по ДНК для типов ВПЧ, рассматриваемых в ходе анализа, в месяце 6). Данная когорта включала женщин с нормальной цитологией или изменениями низкой степени на момент включения в исследование и исключала женщин с цитологическими изменениями высокой степени (0,5% общей популяции). Отсчёт случаев для КСП начался со дня 1 после получения третьей дозы вакцины.

В целом, 74% женщин, включенных в исследование, были ранее не инфицированы ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (т.е. были серонегативны и ДНК-негативны).

В исследовании HPV-008 были проведены два анализа: **событийный анализ**, выполняемый в когорте КСП, когда выявлено не менее 36 случаев CIN2+, связанных с ВПЧ-16/18, и анализ в конце исследования.

Эффективность вакцины по основному показателю эффективности CIN2+ в конце исследования представлена в Таблице 1. В дополнительном анализе оценивалась эффективность вакцины Церварикс против CIN3+, связанной с ВПЧ-16/18.

Таблица 1: Эффективность вакцины против поражений шейки матки высокой степени, связанных с ВПЧ-16/18 (КСП)

Показатель эффективности ВПЧ-16/18	КСП ⁽¹⁾		
	Анализ в конце исследования ⁽³⁾		
	Церварикс (N = 7338)	Контроль (N = 7305)	% эффективности (доверительный интервал (ДИ): 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = количество женщин в каждой группе
n = количество случаев

(1) КСП: включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, серонегативных и ДНК-негативных в месяце 0 и ДНК-негативных к соответствующим типам ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18) в месяце 6.

(2) Включая 4 случая CIN2+ и 2 случая CIN3+, где были установлены поражения другого онкогенного типа ВПЧ, совместно с поражениями ВПЧ-16 или ВПЧ-18. Эти случаи исключались из анализа оценки типа ВПЧ (см. ниже).

(3) Средний период наблюдения – 40 месяцев после дозы 3.

В событийном анализе эффективность составила 92,9% (ДИ 96,1%: 79,9;98,3) против CIN2+ и 80% (ДИ 96,1%: 0,3;98,1) против CIN3+. Помимо этого, отдельно была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины против CIN2+, связанной с ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Дальнейший анализ случаев нескольких типов ВПЧ включал типы ВПЧ, определённые с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) хотя бы в одном из двух предоставленных образцов цитологии, в дополнение к типам, выявленным в поражении, с целью определения типа (типов) ВПЧ, вызвавших поражение (выделение типа ВПЧ). Данный post-hoc анализ исключал случаи (в вакцинированной и контрольной группах), которые не считались причинно связанными с инфекциями ВПЧ-16 или ВПЧ-18, приобретенными во время

6558 - 2017



исследований.

На основании post-hoc анализа выявления типа ВПЧ, в результате анализа, проведённого в конце исследования, был установлен 1 случай CIN2+ в вакцинированной группе по сравнению с 92 случаями в контрольной группе (эффективность 98,9% (ДИ 95%: 93,8;100)), а также отсутствие случаев CIN3+ в вакцинированной группе и 22 случая в контрольной группе (эффективность 100% (ДИ 95%: 81,8;100)).

Событийный анализ показал эффективность вакцины в когорте КСП против CIN1, связанной с ВПЧ 16/18, равную 94,1% (ДИ 96,1%: 83,4;98,5). Эффективность вакцины в когорте КСП против CIN1+, связанной с ВПЧ 16/18, составила 91,7% (ДИ 96,1%: 82,4;96,7). Согласно анализу, проведённому в конце исследования, эффективность вакцины в когорте КСП против CIN1, связанной с ВПЧ 16/18, составила 92,8% (ДИ 95%: 87,1;96,4).

Анализ в конце исследования выявил 2 случая VIN2+ или VaIN2+, связанных с ВПЧ-16 или ВПЧ-18, в группе вакцинации и 7 случаев в контрольной группе в когорте КСП. Исследование не было нацелено на выявление различий для данного показателя между контрольной группой и группой вакцинации.

Эффективность вакцины по вирусологическим показателям (инфекция, персистирующая в течение 6 и 12 месяцев), связанным с ВПЧ-16/18, в когорте КСП в конце исследования, приведена в Таблице 2.

Таблица 2: Эффективность вакцины по вирусологическим показателям, связанным с ВПЧ-16/18 (КСП)

Показатель эффективности ВПЧ-16/18	КСП ⁽¹⁾		
	Анализ в конце исследования ⁽³⁾		
	Церварикс (N = 7338)	Контроль (N = 7305)	% эффективности (ДИ: 95%)
	n/N	n/N	
Инфекция, персистирующая в течение 6 месяцев	35/7182	588/7137	94,3% (92,0;96,1)
Инфекция, персистирующая в течение 12 месяцев	26/7082	354/7038	92,9% (89,4;95,4)
N = количество женщин в каждой группе n = количество случаев			
(1) КСП: включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, серонегативных и ДНК-негативных в месяце 0 и ДНК-негативных к соответствующим типам ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18) в месяце 6.			
(2) Средний период наблюдения – 40 месяцев после дозы 3.			

Эффективность в событийном анализе составила 94,3% (ДИ 96,1%; 91,5; 96,3) в отношении инфекции, персистирующей в течение 6 месяцев, и 91,4% (ДИ 96,1%; 89,4; 95,4) в отношении инфекции, персистирующей в течение 12 месяцев.

Эффективность в отношении ВПЧ-16/18 у женщин с инфекцией ВПЧ-16 или ВПЧ-18 на момент включения в исследование

Нет свидетельств защиты от заболеваний, вызванных типами ВПЧ, к которым женщины на момент включения в исследование были ДНК ВПЧ-серопозитивными. Однако лица, уже инфицированные (ДНК ВПЧ-положительные) одним из вакцинных типов ВПЧ до вакцинации, были защищены от клинических заболеваний, вызываемых другим типом ВПЧ вакцины.

Эффективность против ВПЧ типа 16 и 18 у женщин, уже имевших или не имевших инфекцию или заболевание

Общая когорта вакцинированных (ОКВ) включала всех субъектов, получивших не менее одной дозы вакцины, независимо от статуса ДНК ВПЧ, цитологии и серологического статуса на этапе включения. Эта когорта включала женщин, ранее и (или) в данный момент имевших или не имевших инфекцию ВПЧ. Отсчёт случаев для ОКВ начался со дня 1 после получения первой дозы.

В ОКВ показатели эффективности ниже, поскольку эта когорта включает женщин с имевшимися инфекциями/поражениями, на которые не распространяется действие вакцины Церварикс.

ОКВ приблизительно соответствует общей популяции женщин в возрасте 15-25 лет.

Эффективность вакцины против поражений шейки матки тяжёлой степени, связанных с ВПЧ-16/18, в ОКВ в конце исследования, приведена в Таблице 3.

Таблица 3: Эффективность вакцины против поражений шейки матки тяжёлой степени, связанных с ВПЧ-16/18 (ОКВ)

Показатель эффективности ВПЧ-16/18	ОКВ ⁽¹⁾		
	Анализ в конце исследования ⁽²⁾		
	Церварикс (N = 8694)	Контроль (N = 8708)	% эффективности (ДИ: 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6; 69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9; 62,2)
N = количество женщин в каждой группе n = количество случаев (¹) ОКВ: включает всех вакцинированных женщин (получивших не менее одной дозы вакцины), независимо от статуса ДНК ВПЧ, цитологии и			

серологического статуса на этапе включения. Эта когорта включает женщин с имеющимися инфекциями / заболеваниями.
(2) Средний период наблюдения – 44 месяца после дозы 1.

Эффективность вакцины по вирусологическим показателям (инфекции, персистирующие в течение 6 и 12 месяцев), связанным с ВПЧ-16/18, в ОКВ в конце исследования, приведена в Таблице 4.

Таблица 4: Эффективность вакцины по вирусологическим показателям, связанным с ВПЧ-16/18 (ОКВ)

Показатель эффективности ВПЧ-16/18	ОКВ ⁽¹⁾		
	Анализ в конце исследования ⁽²⁾		
	Церварикс n/N	Контроль n/N	% эффективности (ДИ: 95%)
Инфекция, персистирующая в течение 6 месяцев	504/8863	1227/8870	60,9% (56,6;64,8)
Инфекция, персистирующая в течение 12 месяцев	335/8648	767/8671	57,5% (51,7;62,8)
N = количество женщин в каждой группе n = количество случаев (1) ОКВ: включает всех вакцинированных женщин (получивших не менее одной дозы вакцины), независимо от статуса ДНК ВПЧ, цитологии и серологического статуса на этапе включения. (2) Средний период наблюдения – 44 месяца после дозы 1.			

Общее влияние вакцины на тяжесть заболеваний шейки матки, вызванных ВПЧ

В ходе исследования HPV-008 сравнивалась частота возникновения поражений шейки матки тяжёлой степени в группах, получавших плацебо и вакцину, независимо от типа ДНК ВПЧ в поражениях. В когортах ОКВ и ОКВ-naïve (ранее неинфицированных) эффективность вакцины была продемонстрирована в конце исследования в отношении поражений шейки матки тяжёлой степени (Таблица 5). Когорта ОКВ-naïve включала женщин с нормальными показателями цитологии, ДНК ВПЧ-негативных по 14 онкогенным типам ВПЧ и серонегативных к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 на этапе включения.

Таблица 5: Эффективность вакцины против поражений шейки матки тяжёлой степени, независимо от типа ДНК ВПЧ

	Анализ в конце исследования ⁽³⁾		
	Церварикс	Контроль	% эффективности

	N	Случаев	N	Случаев	(ДИ: 95%)
CIN2+					
OKB-naïve⁽¹⁾	5466	61	5452	172	64,9% (52,7;74,2)
OKB⁽²⁾	8694	287	8708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
OKB-naïve⁽¹⁾	5466	3	5452	44	93,2% (78,9;98,7)
OKB⁽²⁾	8694	86	8708	158	45,6% (28,8;58,7)

N = количество женщин в каждой группе

(1) OKB-naïve: включает всех вакцинированных женщин (получивших не менее одной дозы вакцины) с нормальными показателями цитологии, ДНК ВПЧ-негативных по 14 онкогенным типам ВПЧ и серонегативных к ВПЧ-16 и -18 на этапе включения.

(2) OKB: включает всех вакцинированных субъектов (получивших не менее одной дозы вакцины), независимо от статуса ДНК ВПЧ, цитологии и серологического статуса на этапе включения.

(3) Средний период наблюдения – 44 месяца после дозы 1.

Как показал анализ в конце исследования, вакцина Церварикс сокращает количество процедур, направленных на лечение шейки матки (включая петлевую электроконизацию шейки матки, криоконизацию шейки матки и лазерные процедуры) на 70,2% (ДИ 95%: 57,8;79,3) в когорте OKB-naïve и на 33,2% (ДИ 95%: 20,8;43,7) в OKB.

Перекрёстная эффективность

Перекрёстная эффективность вакцины Церварикс в отношении гистопатологических и вирусологических показателей (персистирующая инфекция) была оценена в исследовании HPV-008 для 12 невакцинных онкогенных типов ВПЧ. Исследование не было направлено на оценку эффективности против заболеваний, вызванных отдельными типами ВПЧ. Анализ по основным показателям эффективности был затруднён в связи с наличием нескольких сопутствующих инфекций в поражениях CIN2+. В отличие от гистопатологических показателей эффективности, вирусологические показатели эффективности менее искажены наличием нескольких инфекций.

ВПЧ-31, 33 и 45 показали устойчивую перекрёстную защиту против инфекции, персистирующей в течение 6 месяцев, и CIN2+ во всех когортах.

Эффективность вакцины, оцененная в конце исследований, в отношении инфекции, персистирующей в течение 6 месяцев, и CIN2+, связанной с отдельными невакцинными онкогенными типами ВПЧ, представлена в Таблице 6 (когорта КСП).

Таблица 6: Эффективность вакцины для невакцинных онкогенных типов ВПЧ

КСП ⁽¹⁾						
Тип ВПЧ	Инфекция, персистирующая в течение 6 месяцев			CIN2+		
	Церварикс	Контроль	% эффективности	Церварикс	Контроль	% эффективности
	n	n	(ДИ: 95%)	n	n	(ДИ: 95%)
Типы, связанные с ВПЧ-16 (вид А9)						
ВПЧ-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
ВПЧ-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
ВПЧ-35	67	56	-19,8% (<0,0;17,2)	3	8	62,5% (<0,0;93,6)
ВПЧ-52	346	374	8,3% (<0,0;21,0)	24	33	27,6% (<0,0;59,1)
ВПЧ-58	144	122	-18,3% (<0,0;7,7)	15	21	28,5% (<0,0;65,7)
Типы, связанные с ВПЧ-18 (вид А7)						
ВПЧ-39	175	184	4,8% (<0,0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
ВПЧ-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
ВПЧ-59	73	68	-7,5% (<0,0;23,8)	1	5	80,0% (<0,0;99,6)
ВПЧ-68	165	169	2,6% (<0,0;21,9)	11	15	26,8% (<0,0;69,6)
Другие типы						
ВПЧ-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
ВПЧ-56	226	215	-5,3% (<0,0;13,1)	7	13	46,1% (<0,0;81,8)
ВПЧ-66	211	215	2,3% (<0,0;19,6)	7	16	56,4% (<0,0;84,8)
N = количество случаев (¹) КСП: включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, ДНК-негативных к соответствующему типу ВПЧ в месяце 0 и месяце 6. Были рассчитаны пределы доверительного интервала в отношении эффективности вакцины. В случае включения нулевого значения, т.е. когда нижний предел ДИ <0, эффективность не считается статистически значимой. Эффективность против CIN3 была продемонстрирована только для ВПЧ-31, и не было свидетельств защиты против аденокарциномы in situ для каких-либо типов ВПЧ.						

Клиническая эффективность у женщин в возрасте 26 лет и старше

Эффективность вакцины Церварикс была оценена в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования фазы III (HPV-015), включавшего 5778 женщин в возрасте 26-72 лет (медиана: 37.0 лет). Исследования проводились

6558 - 2017



в Северной Америке, Южной Америке, Азии, Тихоокеанском регионе и Европе.

Окончательный анализ был проведен по завершении исследования через 7 лет после 1-й вакцинации.

Первичной конечной точкой была комбинация вирусологической и гистопатологической конечных точек: инфекция, связанная с ВПЧ-16/18, персистирующая в течение 6 месяцев, и/или CIN1+. Первичный анализ эффективности был проведен в когорте АТР для оценки эффективности и в общей когорте вакцинированных, которая включала подгруппу, состоящую из до 15 % женщин с наличием в анамнезе инфекции или заболевания, связанных с ВПЧ (определены как два или более последовательных мазка с отклонениями от нормы, отклонения от нормы в результатах кольпоскопии или биопсии или терапия в области шейки матки после получения результатов мазка или кольпоскопии с отклонениями от нормы). Включение данной подгруппы позволило провести оценку профилактической эффективности в популяции, которая, как полагают, отражает реальные условия, поскольку взрослые женщины являются возрастной группой, обычно направляемой на скрининговые обследования шейки матки.

Резюме по эффективности вакцины при завершении исследования представлено в следующей таблице.

Отсутствуют доказательства того, что профилактика персистирующей инфекции, которая длится по меньшей мере 6 месяцев, является соответствующим суррогатным маркером профилактики рака шейки матки у женщин в возрасте 26 лет и старше.

Таблица 7: Эффективность вакцины при завершении исследования HPV-015

Конечная точка	АТР ⁽¹⁾			ОКВ ⁽²⁾		
	Цервар икс	Контр оль	Эффективн ость, %	Цервар икс	Контр оль	Эффективн ость, %
	n/N	n/N	(96,2 % ДИ)	n/N	n/N	(96,2 % ДИ)
ВПЧ-16/18						
6М ПИ и/или CIN1+	7/1852	71/1818	90,5 % (78,6; 96,5)	93/2768	209/2778	56,8 % (43,8; 67,0)
6М ПИ	6/1815	67/1786	91,4 % (79,4; 97,1)	74/2762	180/2775	60 % (46,4; 70,4)
CIN2+	1/1852	6/1818	83,7 % (< 0,0; 99,7)	33/2733	51/2735	35,8 % (< 0,0; 61,0)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93,8 % (79,9; 98,9)	38/2727	114/2732	67,3 % (51,4; 78,5)

6558 - 2017

6М ПИ у женщин, серопозитивных только в начале исследования	3/851	13/837	78 % (15,0; 96,4)	42/1211	65/119 2	38,7 % (6,3; 60,4)
Перекрестная эффективность						
HPV-31 6М ПИ	10/2073	29/209 0	65,8 % (24,9; 85,8)	51/2762	71/277 5	29 % (< 0,0; 52,5)
HPV-45 6М ПИ	9/2106	30/208 8	70,7 % (34,2; 88,4)	22/2762	60/277 5	63,9 % (38,6; 79,6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/212 7	78,4 % (39,1; 94,1)	34/2727	55/273 2	38,7 % (2,0; 62,3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/212 5	78,7 % (40,1; 94,1)	13/2727	38/273 2	66,1 % (32,7; 84,1)
N = количество человек в каждой группе n = количество человек, сообщивших хотя бы об одном случае, в каждой группе 6М ПИ = 6-месячная персистирующая инфекция ДИ = Доверительный интервал АТР = когорта согласно протоколу ОКВ = общая когорта вакцинированных ASC-US = атипичные клетки неясного значения (результат цитологического исследования с отклонениями от нормы) (1) введены 3 дозы вакцины, отрицательный результат исследования на ДНК и отсутствие антител в месяц 0 (если не указаны) и отрицательный результат исследования на ДНК в месяц 6 к соответствующему типу ВПЧ (ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18). (2) введена по крайней мере одна доза вакцины, независимо от результата исследования на ДНК ВПЧ и серологического статуса (если не указаны) в месяц 0. Включены 15 % человек с заболеванием/инфекцией ВПЧ в анамнезе.						

Эффективность в отношении $\geq$ ASC-US (результат цитологического исследования с отклонениями от нормы), связанных с онкогенными невакцинными типами, составила 37,2 % (96,2 % ДИ [21,3; 50,1]) (АТР).

Эффективность в отношении CIN1+ независимо от типа ВПЧ, определенного в области поражения, составила 22,9 % (96,2 % ДИ [4,8; 37,7]) (ОКВ).

Не было получено доказательств защиты от заболевания, вызванного ВПЧ, у участниц исследования в возрасте 25 лет и старше с положительным результатом исследования на ДНК и/или результатами цитологического исследования с отклонениями от нормы при включении в исследование.

Иммуногенность

Иммунная реакция на вакцину Церварикс после курса первичной вакцинации

Для вакцин ВПЧ не был установлен минимальный уровень антител, необходимый для защиты от CIN степени 2 или 3, или для защиты против персистирующих

6558 - 2017



инфекций, связанных с вакцинными типами ВПЧ.

Реакция антител на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 была оценена с помощью типоспецифического прямого иммуноферментного анализа (ИФА). Полученный результат соответствовал результату анализа нейтрализации на основе химерного вируса (PBNA).

Иммуногенность, индуцированная тремя дозами вакцины Церварикс, была оценена у 5465 женщин в возрасте с 9 до 55 лет и у более 800 мужчин в возрасте с 10 до 18 лет.

По данным клинических исследований, более чем у 99% изначально серонегативных женщин состоялась сероконверсия к обоим типам ВПЧ 16 и 18 через месяц после введения третьей дозы. Индуцированные вакциной средние геометрические значения титров IgG (GMT) намного превышали титры, наблюдаемые у женщин, ранее инфицированных, но вылечивших инфекцию ВПЧ (естественная инфекция). У изначально серопозитивных и серонегативных женщин после вакцинации наблюдались одинаковые титры.

Устойчивость иммунной реакции на вакцину Церварикс

Исследование 001/007, включавшее женщин в возрасте от 15 до 25 лет на момент вакцинации, оценивало иммунную реакцию на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в течение 76 месяцев после введения первой дозы вакцины. В ходе исследования 023 (подгруппа исследования 001/007) оценка иммунной реакции продолжалась в течение 113 месяцев. По 92 субъектам в вакцинированной группе имелись данные об иммуногенности за интервал [M107-M113] после первой дозы вакцины со средним периодом наблюдения 8,9 лет. Среди этих женщин 100% (ДИ 95%: 96,1;100) были серопозитивны к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 по анализу ИФА. Индуцированные вакциной средние геометрические значения титров IgG для ВПЧ-16 и ВПЧ-18 достигли наивысшего показателя на 7-ом месяце, а затем снизились и стабилизировались на 18-ом месяце до интервала [M107-M113], при этом средние геометрические значения титров по ИФА для ВПЧ-16 и ВПЧ-18 всё ещё превышали средние геометрические значения титров по ИФА, наблюдаемые у женщин, вылечивших естественную инфекцию ВПЧ, в 10 и более раз.

В исследовании 008 иммуногенность в течение периода до месяца 48 соответствовала иммунному ответу, полученному в исследовании 001. Похожий кинетический профиль наблюдался с нейтрализующими антителами.

В другом клиническом исследовании (исследование 014), включавшем женщин в возрасте 15-55 лет, у всех женщин произошла сероконверсия к обоим типам ВПЧ

16 и 18 после третьей дозы (на 7-ом месяце). Однако средние геометрические значения титров были ниже у женщин старше 25 лет. 470 женщин (142 в возрасте 15–25 лет, 172 в возрасте 26–45 лет и 156 в возрасте 46–55 лет), которые завершили участие в исследовании HPV-014 и получили вакцину по 3-дозовой схеме, наблюдали в течение периода до 10 лет в расширенном исследовании HPV-060. Через десять лет после введения первой дозы 100 % женщин в возрастной группе 15–25 лет, 99,2 % в возрастной группе 26–45 лет и 96,3 % в группе 46–55 лет все еще оставались серопозитивными к ВПЧ-16, и 99,2 %, 93,7 % и 83,8 % – к ВПЧ-18 соответственно. Во всех возрастных группах средние геометрические значения титров оставались по меньшей мере в 5–32 раза (для ВПЧ-16) и 3–14 раз (для ВПЧ-18) выше, чем таковые у женщин, излечившихся от естественной инфекции, вызванной обоими антигенами.

Свидетельство анамнестической реакции (иммунная память)

В исследовании 024 (подгруппа исследования 001/007) 65 субъектам была введена пробная доза вакцины Церварикс в среднем через 6,8 лет после введения первой дозы вакцины. Анамнестический ответ на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (по ИФА) наблюдался через одну неделю и через один месяц после введения пробной дозы, средние геометрические значения титров через месяц после введения превышали значения, зарегистрированные через месяц после проведения первичной вакцинации, состоящей из 3 доз.

Оценка эффективности вакцины Церварикс у подростков на основе эффективности у молодых женщин

Как показал совокупный анализ (HPV-029,-30 и -48) у 99,7% и 100% девочек в возрасте 9 лет состоялась сероконверсия к типам ВПЧ 16 и 18 после третьей дозы (на 7-ом месяце) соответственно со средними геометрическими значениями титров не менее, чем в 1,4 и 2,4 раз превышающими значения, полученные у подростков и женщин в возрасте 10-14 лет и 15-25 лет, соответственно.

В двух клинических исследованиях (HPV-01 и -013) у девочек и подростков в возрасте 10-14 лет у всех лиц состоялась сероконверсия к типам ВПЧ 16 и 18 после третьей дозы (на 7-ом месяце) со средними геометрическими значениями титров в 2 и более раз превышающими значения, полученные у женщин в возрасте 15-25 лет.

В клинических исследованиях (HPV-070 и -048), проведенных у девочек в возрасте 9-14 лет и получивших 2-х дозовую схему вакцинации (0, 6 месяцев или 0, 12 месяцев) и у молодых женщин в возрасте 15-25 лет, получивших стандартную 3-х

дозовую схему вакцинации (0,1 и 6 месяцев), все участницы исследования имели сероконверсию к типам ВПЧ 16 и 18 через месяц после введения второй дозы вакцины. Иммунный ответ у девочек 9-14 лет после 2-й дозы не отличался от ответа женщин в возрасте 15-25 лет после 3-й дозы.

На основании этих данных иммуногенности сделан вывод об эффективности вакцины Церварикс у девочек в возрасте 9-14 лет.

Длительность иммунного ответа у женщин в возрасте 26 лет и старше

В исследовании фазы III (HPV-015), включавшем женщин в возрасте 26 лет и старше, у всех женщин произошла сероконверсия через один месяц после введения третьей дозы. На 84-ом месяце, т.е. через 78 месяцев после завершения всего курса вакцинации, 99,3% и 95,9% изначально серонегативных женщин остались серопозитивными по анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 антителам соответственно. Все изначально серопозитивные женщины остались серопозитивными по анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 антителам. Титры антител достигли наивысшего уровня на 7-ом месяце, затем постепенно снижались до 18-го месяца и оставались на стабильном уровне до 84-го месяца.

Иммуногенность у лиц мужского пола в возрасте от 10 до 18 лет

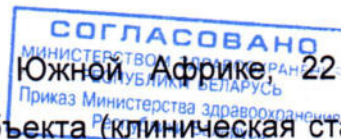
Иммуногенность у мужчин была оценена в 2 клинических исследованиях HPV-011 (N=173) и HPV-040 (N=556). Данные показали сопоставимую иммуногенность у лиц мужского и женского пола. В исследовании HPV-011 у всех участников наблюдалась сероконверсия в отношении ВПЧ-16 и 18 и средние геометрические значения титра были не меньше, чем наблюдавшиеся у женщин в возрасте от 15 до 25 лет в исследовании HPV-012.

Перенос данных по эффективности в отношении поражений и рака анального канала

Исследования эффективности вакцины Церварикс в отношении предраковых поражений анального канала не проводилось. Однако исследования, проведенные у девочек в возрасте с 9 до 14 лет (исследование HPV-071) и у женщин в возрасте с 18 до 45 лет (исследование HPV-010) устойчиво демонстрировали более высокий иммунный ответ при применении вакцины Церварикс по сравнению с препаратом сравнения, для которого получены убедительные данные о защитной эффективности в отношении предраковых поражений анального канала.

Иммуногенность у ВИЧ-инфицированных женщин

6558 - 2017



1. В исследовании HPV-020, проведенном в Южной Африке, 22 ВИЧ-отрицательных и 42 ВИЧ-инфицированных субъекта (клиническая стадия 1 согласно ВОЗ; когорта, соответствующая протоколу (АТР) по иммуногенности) получали вакцину Церварикс.
2. Исследование HPV-019, сравнительное исследование вакцины Церварикс и четырехвалентной вакцины против ВПЧ, проводилось при участии 289 (когорта АТР = 157) ВИЧ-отрицательных и 257 (когорта АТР = 166) ВИЧ-инфицированных субъектов женского пола в возрасте 15-25 лет из Бразилии, Эстонии, Индии и Таиланда.

При включении в исследование ВИЧ-инфицированные субъекты в обоих исследованиях должны были соответствовать следующим критериям: не иметь симптомов вне зависимости от предыдущей клинической стадии; иметь необнаруживаемую вирусную нагрузку (т.е. вирусная нагрузка < 400 копий/мл) в течение, как минимум, шести месяцев, при условии получения антиретровирусной терапии (ART) (HPV-020) или высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) в течение не менее одного года (HPV-019); не иметь диагностированной активной формы туберкулеза (TB) или не получать лечения от TB; в случае только HPV-019 - иметь уровень клеток CD4 > 350 клеток/мм³.

В обоих исследованиях сероконверсия через 7 месяцев у ВИЧ-инфицированных субъектов, получавших Церварикс, составляла 100 % для обоих антигенов в когорте АТР. В исследовании HPV-019 серопозитивная реакция через 24 месяца после получения вакцины Церварикс составляла 100 % для антител HPV-16 и >96 % для антител HPV-18 при уровне средней геометрической концентрации (GMC) более чем в 12 раз выше, чем реакция на естественную инфекцию ВПЧ.

В обоих исследованиях значения GMC антител у ВИЧ-инфицированных субъектов оказались ниже, чем у ВИЧ-отрицательных субъектов (неперекрывающийся 95 % доверительный интервал). В HPV-019 превосходство иммунных ответов (отношения GMT нейтрализующих антител) к антигенам HPV-16 и HPV-18 было продемонстрировано при использовании вакцины Церварикс по сравнению с четырехвалентной вакциной против ВПЧ у ВИЧ-инфицированных субъектов через 7 месяцев. Клиническая значимость этих наблюдений неизвестна. Нет данных о клинической эффективности защиты от хронической инфекции или предраковых поражений у ВИЧ-инфицированных женщин. Наблюдаемый профиль реактогенности и безопасности вакцины Церварикс у ВИЧ-инфицированных женщин соответствовал известному профилю безопасности у



здоровых субъектов (см. раздел «Побочное действие»).

5.2. Фармакокинетические свойства

Не применимо.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные свидетельствуют об отсутствии каких-либо особых рисков для человека, принимая во внимание результаты стандартных исследований фармакологической безопасности, острой токсичности и токсичности при многократном введении, местной переносимости, токсичности для репродуктивной функции, эмбриофетальной и постнатальной токсичности (вплоть до завершения периода лактации).

Данные серологических исследований указывают на передачу антител против ВПЧ-16 и ВПЧ-18 с грудным молоком в период лактации у крыс. Тем не менее неизвестно, выделяются ли поствакцинальные антитела с человеческим грудным молоком.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия дигидрофосфата дигидрат

Вода для инъекций.

Компоненты, входящие в адъювант AS04, см. в разделе 2.

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данную вакцину не следует смешивать с другими вакцинами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Датой окончания срока годности является последний день месяца, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C.



Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл во флакон (стекло I типа), укупоренный пробкой из резины (бутилкаучук). По 1, 5 или 10 флаконов в блистер из полиэтилена высокой плотности. По 1 (1 или 10 флаконов) или 2 (по 5 флаконов) блистера в пачку картонную с инструкциями по применению.

По 0,5 мл в предварительно заполненном шприце (стекло I типа) с ограничителем хода поршня (бутилкаучук) и резиновым колпачком. Каждый шприц поставляется в комплекте с одной иглой в пластиковом контейнере. Канюля иглы закрыта колпачком из полиэтилена.

По 1, 5 или 10 шприцев в блистере из полиэтилена высокой плотности. По 1 (1 или 10 шприцев), 2 (по 5 шприцев) блистера в пачку картонную с инструкцией по применению. Или по 10 шприцев с инструкцией по применению в пачке картонной со встроенным картонным лотком с защитной перфорацией от несанкционированного вскрытия.

Ограничитель хода поршня и резиновый колпачок, а также пробка флакона не содержат натуральный латекс.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

6558 - 2017



980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: qdnr.complaints@gsk.com.

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

№8388/07/11/12/15/17

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

27 декабря 2017

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

ММ.ГГГГ

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2024 Группа компаний GSK или их правообладатель.