

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі Фармация  
комитеті Төрағасының  
2017 жылғы “14” қараша  
№ N011822 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі нұсқаулық  
Церварикс®**

Құрамында AS04 адьюванты бар, Адам Папилломасының 16 және 18 түрдегі  
вирусына қарсы рекомбинантты вакцина

**Саудалық атауы**  
Церварикс®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Жоқ

**Дәрілік түрі**  
Инъекцияға арналған 0.5 мл/доза суспензия

**Құрамы**

Бір дозаның (0.5 мл) құрамында

*белсенді заттар:* адам папилломавирусының 16 түрдегі L1 протеині – 20 мкг,  
адам папилломавирусының 18 түрдегі L1 протеині – 20 мкг

*AS04 адьюванты:* 3-О-дезацил-4'-монофосфорил А липиді – 50 мкг, алюминий  
гидроксиді – 0.5 мг Al<sup>3+</sup>,

*қосымша заттар:* натрий хлориді, натрий дигидрофосфатының дигидраты,  
инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**

Сілкігеннен кейін лайланатын сұйықтық. Седиментациядан кейінгі ақ тұнба және  
тұнба үстіндегі түссіз сұйықтық.

**Фармакотерапиялық тобы**

Вирусқа қарсы вакциналар. Папилломавирус вакциналары. Адам папилломавирусы 16  
және 18 түрлері.

АТХ коды J07BM02

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Вакцина үшін фармакокинетикалық қасиеттеріне баға берудің қажеті жоқ.

**Фармакодинамикасы**

Церварикс® – Hi-5 Rix 4446 ортада жасушаларда өсірілген және адьювантты AS04  
жүйесінің жәрдемімен күшейтілген, вирусқа ұқсас бөлшектерге біріктірілген, адам

папилломасы вирусының (АПВ) 16 және 18 типтерінің L1 ақуызынан тұратын рекомбинантты вакцина.

АПВ онкогенді штамдарынан туындаған персистирлеуші инфекция дүние жүзінде жатыр мойнының обыры ауруының себепшісі екені көрсетілген.

Церварикс® вакцинасы АПВ 16 және 18 онкогенді штамдарының негізгі капсидті ақуыздарының жоғары тазаланған вирусқа ұқсас бөлшектерінен дайындалған инфекциялық емес рекомбинантты вакцинасы болып табылады. Бұл бөлшектердің құрамында вирустық ДНҚ жоқ болғандықтан, олар жасушаларға инфекция жұқтыруға, қайта өндіруге немесе ауру дамуын туындатуға қабілетсіз. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде АПВ L1 бар вакцинаның тиімділігі көбіне гуморалдық иммундық жауабы және жасушалық иммундық жадының дамуы арқылы болатыны дәлелденген.

Церварикс® вакцинасы клиникалық зерттеулерде енгізген кезде құрамында адьювант ретінде алюминий тұзы  $[Al(OH)_3]$  бар осындай антигендермен салыстырғанда жоғарылау және ұзақтау иммундық жауап дамығаны анықталған AS04 адьювантымен күшейтілген.

Жатыр мойнының инвазиялық обырына жатыр мойнының жалпақ жасушалы обыры (84 %) және аденокарцинома (16 %, дамыған елдерде скринингтік бағдарлама деректері бойынша 20 %-ға дейін ) жатады.

АПВ-16 және АПВ-18 шамамен 70 % жағдайдағы жатыр мойны обырының, 90 % жағдайдағы анус каналы обырының, 70 % жағдайдағы АПВ-мен байланысты жоғары дәрежедегі вульва және қынап интраэпителиалды неоплазиялары және 78 % жағдайдағы АПВ-мен байланысты жоғары дәрежедегі анус каналы интраэпителиалды неоплазиялары (AIN 2/3) пайда болуына жауапты. Басқа АПВ онкогендік типтері де (АПВ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) жыныс мүшелері мен анус каналы обыры дамуын тудыруы мүмкін. Жатыр мойнының жалпақ жасушалы обырында (шамамен 76 %) және аденокарциномада (шамамен 91 %) көбірек таралған АПВ типтері АПВ-16, -18, -45 және -31 болып табылады.

## **Клиникалық зерттеулер**

### 15-тен 25 жасқа дейінгі әйелдердегі клиникалық тиімділігі

Церварикс® вакцинасының тиімділігі екі бақыланатын салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған II және III фазадағы клиникалық зерттеулерде бағаланды, оларға, жалпы алғанда, 15-тен 25 жасқа дейінгі 19778 әйел қатысты.

II фазадағы зерттеуге (001/007 зерттеу) тек қана мынадай әйелдер қамтылды:

- АПВ онкогендік типтерінің ДНҚ тестіне теріс нәтижелі: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 және 68;
- АПВ-16 және АПВ-18 антиденелері бойынша серонегативті;
- қалыпты цитологиялық көрсеткіштері бар.

Тиімділігі бойынша бастапқы ақырғы нүкте АПВ-16 және/немесе АПВ-18 инфекциялану эпизоды болды. 12 ай бойы персистирленген инфекция тиімділіктің қосымша ақырғы нүктесі ретінде бағаланды.

III фазадағы зерттеуге (008 зерттеу) АПВ-инфекцияның болуына алдын ала скрининг жүргізілмеген әйелдер қамтылды, яғни, цитологиялық зерттеудің бастапқы нәтижелеріне және АПВ-ге антиденелер мен ДНҚ статусына талдаулардың нәтижелеріне байланыссыз.

Тиімділіктің бастапқы ақырғы нүктесі АПВ-16 және/немесе АПВ-18-бен (АПВ-16/18) байланысты CIN2+ болды. 2 және 3 дәрежедегі (CIN2/3) цервикальді

интраэпителиалды неоплазия (CIN) және цервикальді аденокарцинома in situ (AIS) клиникалық зерттеулерде жатыр мойны обырының суррогаты маркерлері ретінде пайдаланылды.

Екінші ақырғы нүктелер 6 және 12 ай бойы персистирленген инфекцияны қамтыды. Сондай-ақ кем дегенде 6 айға созылған персистирленген инфекция жатыр мойны обырының елеулі суррогаты маркері болып табылатыны көрсетілді.

#### АПВ онкогендік типтерімен бастапқыда инфекция жұқтырмаған әйелдердегі вакцинаның АПВ-16/18 инфекцияға қатысты профилактикалық тиімділігі

Әйелдер (N = 1113) 001 зерттеуде вакцинацияланды, және оларға 27 айға дейін тиімділікке баға беру жүргізілді. 001 зерттеуде вакцинацияланған әйелдердің қосалқы тобын (N = 776), 007 зерттеуде бірінші дозаны енгізгеннен кейін 6,5 жылға созылған (шамамен 77 ай) кезеңде бақылады (орташа бақылау кезеңі 5,9 жыл). 001 зерттеуде бақылау тобында АПВ-16/18 инфекцияның 12 ай бойы персистирленген бес оқиғасы (4 оқиға АПВ-16; 1 оқиға АПВ-18) және АПВ-16 инфекцияның вакцинацияланғандар тобында персистирленген бір оқиғасы тіркелді. 007 зерттеуде Церварикс® вакцинасының 12 айлық персистирленген АПВ-16/18 инфекцияға қатысты тиімділігі 100 % құрады (95 % СА: 80,5; 100). АПВ-16 инфекцияның персистирленген он алты оқиғасы және АПВ-18 инфекцияның персистирленген бес оқиғасы тіркелді, бәрі де бақылау тобында.

HPV-023 зерттеуде 001/007 зерттеудің бразилиялық когортасынан қатысушыларды (N = 437) бірінші дозаны енгізгеннен кейін орта есеппен 8,9 жылға дейін (стандартты ауытқу 0,4 жыл) созылған кезең бойы бақылады. HPV-023 зерттеу аяқталған кезде вакцинацияланғандар тобында АПВ-16 немесе АПВ-18-бен байланысты инфекция немесе гистопатологиялық зақымдану оқиғалары тіркелген жоқ. Плацебо тобында инфекцияның 6 ай бойы персистирленген 4 оқиғасы және инфекцияның 12 ай бойы персистирленген 1 оқиғасы тіркелді. Вакцинацияланғандар тобы мен плацебо тобының арасындағы осы ақырғы нүктелер бойынша айырмашылықты көрсетуге зерттеудің қуаты жеткіліксіз болды.

#### АПВ-16 және/немесе АПВ-18 инфекциясын жұқтырмаған әйелдердегі АПВ-16/18 қатысты профилактикалық тиімділігі

HPV-008 зерттеуде тиімділіктің бастапқы талдауы хаттамаға сәйкес когортада жүргізілді (ХС когорта: вакцинаның 3 дозасын алған, 0 айда АПВ-ге ДНҚ мен антиденелеріне тест нәтижелері теріс және 6 айда АПВ типіне ДНҚ-ға тест нәтижелері теріс әйелдерді қамтиды). Бұл когортаға цитологиялық зерттеулердің бастапқы нәтижелері қалып шегіндегі немесе төмен дәрежеде зақымдануы бар әйелдер қосылды, және цитологиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша жоғары дәрежедегі зақымдануы бар әйелдер ғана қосылған жоқ (жалпы популяциядан 0,5 %). ХС когортадағы жағдайларды есептеу вакцинаның үшінші дозасын енгізгеннен кейін 1-ші күні басталды.

Жалпы алғанда зерттеуге қатыстырылған әйелдердің 74 % АПВ-16 және АПВ-18 инфекциясын жұқтырмаған болды (яғни, зерттеуге қосылған кезде АПВ-ге ДНҚ мен антиденелеріне тест нәтижелері теріс болды).

HPV-008 зерттеуде екі талдау жүргізілді: ХС когортада АПВ-16/18-бен байланысты CIN2+ кем дегенде 36 жағдайы жинақталғанда жүргізілген, оқиғадан туындаған талдау, және зерттеудің ақырғы сатысындағы талдау.

Зерттеудің соңындағы CIN2+ бастапқы ақырғы нүктесіне қатысты вакцинаның тиімділігі жөніндегі мәліметтер 1-кестеде берілген. Қосымша талдауда Церварикс® вакцинасының АПВ-16/18-бен байланысты CIN3+ қатысты тиімділігіне баға берілді.

*1-кесте: Вакцинаның АПВ-16/18-бен байланысты жатыр мойнының жоғары дәрежеде зақымдалуына қатысты тиімділігі (ХС когорта)*

АПВ-16/18 бойынша ақырғы нүкте	ХС когорта <sup>(1)</sup>		
	Зерттеудің ақырғы сатысындағы талдау <sup>(3)</sup>		
	Церварикс® (N = 7338)	Бақылау (N = 7305)	Тиімділік, % (95 % СА)
	n <sup>(2)</sup>	n	
CIN2+	5	97	94,9 % (87,7; 98,4)
CIN3+	2	24	91,7 % (66,6; 99,1)

N = әрбір топқа қамтылған әйелдер саны

n = оқиғалар саны

<sup>(1)</sup> ХС когорта вакцинаның 3 дозасын алған, 0 айда АПВ-ге ДНҚ мен антиденелеріне тест нәтижелері теріс және 6 айда АПВ сәйкес типіне (АПВ-16 немесе АПВ-18) ДНҚ-ға тест нәтижелері теріс әйелдерді қамтиды.

<sup>(2)</sup> зақымдалу аймағынан АПВ-16 немесе АПВ-18-бен бір мезгілде АПВ басқа онкогендік типі анықталған CIN2+ 4 жағдайын және CIN3+ 2 жағдайын қоса алғанда. Бұл оқиғалар АПВ типі бөлінуімен талдаудан шығарылды (кестеден кейін қараңыз).

<sup>(3)</sup> орташа бақылау кезеңі 3 дозаны енгізгеннен кейін 40 ай.

Оқиға түрткі болған талдаудағы тиімділік CIN2+ қатысты 92,9 % (96,1 % СА: 79,9; 98,3) және CIN3+ қатысты 80 % (96,1 % СА: 0,3; 98,1) құрады. Бұдан басқа, вакцинаның АПВ-16 және АПВ-18-бен байланысты CIN2+ қатысты статистикалық мәні бар тиімділігі көрсетілді.

Бірнеше АПВ типтерімен оқиғаларды одан әрі зерттеуде зақымдану аймағында анықталған АПВ типтеріне қосымша, зақымдануға жауапты болуы бәрінен де ықтимал тип (тер)ді ажырату үшін алдыңғы екі цитологиялық үлгілердің кем дегенде біреуінде полимеразалық тізбекті реакция (ПТР) көмегімен анықталған АПВ типтері қарастырылды (АПВ типтерін бөліп алу). Осы ретроспективтік талдаудан (вакцинацияланған топта және бақылау тобында) зерттеу кезінде дамыған АПВ-16 инфекциясымен немесе АПВ-18 инфекциясымен себеп-салдарлық байланысы жоқ деп бағаланған жағдайлар алынып тасталды.

Ретроспективті талдауда, зерттеудің ақырғы сатысындағы талдауда АПВ типтерін бөліп алу негізінде бақылау тобындағы 92 жағдаймен салыстырғанда (тиімділігі 98,9 % (95 % Са: 93,8; 100)) вакцинацияланғандар тобында 1 CIN2+ жағдайы байқалды және бақылау тобындағы 22 жағдаймен салыстырғанда (тиімділігі 100 % (95 % СА: 81,8; 100)) вакцинацияланғандар тобында бірде-бір CIN3+ жағдайы байқалмады.

Оқиға түрткі болған талдауда вакцинаның ХС когортада байқалған АПВ-16/18-бен байланысты CIN1 қатысты тиімділігі 94,1 % құрады (96,1 % СА: 83,4; 98,5).

Вакцинаның ХС когортада байқалған АПВ-16/18-бен байланысты CIN1+ қатысты тиімділігі 91,7 % құрады (96,1 % СА: 82,4; 96,7). Зерттеудің ақырғы сатысындағы талдауда вакцинаның ХС когортада байқалған АПВ-16/18-бен байланысты CIN1 қатысты тиімділігі 92,8 % құрады (95 % СА: 87,1; 96,4).

ХС когортада зерттеудің ақырғы сатысындағы талдауда вакцинацияланғандар тобында VIN2+ немесе VaIN2+ 2 оқиғасы және бақылау тобында АПВ-16 немесе АПВ-18-бен байланысты 7 оқиғасы байқалды. Вакцинацияланғандар тобы мен бақылау тобының арасындағы осы ақырғы нүктелер бойынша айырмашылықты көрсетуге зерттеудің қуаты жеткіліксіз болды.

АПВ-16/18-бен байланысты және ХС когортада байқалған вирусологиялық ақырғы

нүктелерге (6 айлық және 12 айлық персистирленуші инфекция) қатысты зерттеу соңындағы вакцинаның тиімділігі 2-кестеде келтірілген.

**2-кесте. АПВ-16/18-мен байланысты вирусологиялық ақырғы нүктелерге қатысты вакцинаның тиімділігі (ХС когорта)**

АПВ-16/18 бойынша ақырғы нүкте	ХС когорта <sup>(1)</sup>		
	Зерттеудің ақырғы сатысындағы талдау <sup>(2)</sup>		
	Церварикс® (N = 7338)	Бақылау (N = 7305)	Тиімділігі, % (95 % СА)
	n/N	n/N	
<b>6 айлық персистирленген инфекция</b>	35/7182	588/7137	94,3 % (92,0; 96,1)
<b>12 айлық персистирленген инфекция</b>	26/7082	354/7038	92,9 % (89,4; 95,4)

N = әрбір топқа қамтылған әйелдер саны  
n = оқиғалар саны

<sup>(1)</sup> ХС когорта вакцинаның 3 дозасын алған, 0 айда АПВ-ге ДНҚ мен антиденелеріне тест нәтижелері теріс және 6 айда АПВ сәйкес типіне (АПВ-16 немесе АПВ-18) ДНҚ-ға тест нәтижелері теріс әйелдерді қамтиды.

<sup>(2)</sup> орташа бақылау кезеңі 3 дозаны енгізгеннен кейін 40 ай.

Оқиға түрткі болған талдаудағы тиімділік 6 айлық персистирленген инфекцияға қатысты 94,3 % (96,1 % СА: 91,5; 96,3) және 12 айлық персистирленген инфекцияға қатысты 91,4 % (96,1 % СА: 89,4; 95,4) құрады.

Зерттеуге қосылған сәтте АПВ-16 немесе АПВ -18 инфекцияның белгілері бар әйелдердегі вакцинаның тиімділігі

Зерттеуге қосылған кезде әйелдер ДНҚ-оң болған АПВ типтерінен туындаған аурулардан қорғауға дәлелдер анықталған жоқ. Алайда вакцинацияға дейін АПВ вакциналық ұқсас типтерінің біреуімен инфекция жұқтырған (АПВ ДНҚ-ға талдау нәтижесі оң) әйелдер АПВ басқа вакциналық типінен туындаған клиникалық аурудан қорғалды.

Анамнезінде инфекция немесе ауруы бар немесе жоқ әйелдердегі 16 және 18 типтегі АПВ қатысты вакцинаның тиімділігі

Вакцинацияланғандардың жалпы когортасы (ВЖК) АПВ ДНҚ, цитологиялық зерттеулердің нәтижелеріне және серологиялық статусқа қатысты бастапқы статусқа тәуелсіз вакцинаның бір дозасын болса да алған барлық әйелдерді қамтыды. Бұл анамнезінде және/немесе қазіргі сәтте АПВ-инфекциясы бар немесе жоқ әйелдерді қамтыды. ВЖК-де оқиғаларды есептеу вакцинаның бірінші дозасын енгізгеннен кейін 1-ші күні басталды.

Тиімділік көрсеткіші ВЖК-де төмен, өйткені бұл когортаға инфекциясы/зақымдануы бар әйелдер қамтылған, оларға Церварикс® вакцинасы ықпал етпейді деп саналады. ВЖК 15–25 жастағы әйелдердің жалпы популяциясына шамамен сәйкес келуі мүмкін. АПВ-16/18-бен байланысты және ВЖК-де байқалған жатыр мойнының жоғары дәрежеде зақымдануына қатысты зерттеулердің соңындағы вакцинаның тиімділігі 3-кестеде көрсетілген.

**3-кесте: АПВ-16/18-бен байланысты жатыр мойнының жоғары дәрежеде зақымдануына қатысты вакцинаның тиімділігі (ВЖК)**

АПВ-16/18 бойынша ақырғы нүкте	ВЖК <sup>(1)</sup>		
	Зерттеудің ақырғы сатысындағы талдау <sup>(2)</sup>		
	Церварикс® (N = 8694)	Бақылау (N = 8708)	Тиімділігі, % (95 % СА)
	n	n	
<b>CIN2+</b>	90	228	60,7 % (49,6; 69,5)

CIN3+	51	94	45,7 % (22,9; 62,2)
N = әрбір топқа қамтылған әйелдер саны n = оқиғалар саны ( <sup>1</sup> ) ВЖК барлық вакцинацияланған әйелдерді (вакцинаның кем дегенде бір дозасын алған), олардың АПВ ДНҚ, цитологиялық зерттеудің нәтижелеріне және серологиялық статусына қатысты бастапқы статусына қарамастан, қамтиды. Бұл когорта инфекциясы/ зақымдануы бар әйелдерді қамтиды. ( <sup>2</sup> ) орташа бақылау кезеңі 1 дозаны енгізгеннен кейін 44 ай.			

АПВ-16/18-бен байланысты және ВЖК-де байқалған вирусологиялық ақырғы нүктелерге (6 айлық және 12 айлық персистирленген инфекция) қатысты зерттеудің соңындағы вакцинаның тиімділігі 4-кестеде көрсетілген.

**4-кесте: АПВ-16/18 –бен байланысты вирусологиялық ақырғы нүктелерге қатысты вакцинаның тиімділігі (ВЖК)**

АПВ-16/18 бойынша ақырғы нүкте	ВЖК <sup>(1)</sup>		
	Зерттеудің ақырғы сатысындағы талдау <sup>(2)</sup>		
	Церварикс® n/N	Бақылау n/N	Тиімділігі, % (95 % СА)
<b>6 айлық персистирленген инфекция</b>	504/8863	1227/8870	60,9 % (56,6; 64,8)
<b>12 айлық персистирленген инфекция</b>	335/8648	767/8671	57,5 % (51,7; 62,8)
N = әрбір топқа қамтылған әйелдер саны n = оқиғалар саны ( <sup>1</sup> ) ВЖК барлық вакцинацияланған әйелдерді (вакцинаның кем дегенде бір дозасын алған), олардың АПВ ДНҚ, цитологиялық зерттеудің нәтижелеріне және серологиялық статусына қатысты бастапқы статусына қарамастан, қамтиды. ( <sup>2</sup> ) орташа бақылау кезеңі 1 дозаны енгізгеннен кейін 44 ай.			

Вакцинаның цервикальді АПВ-инфекциямен ауыру көрсеткіштеріне жалпы әсері  
HPV-008 зерттеуде плацебо тобында және вакцинацияланғандар тобында зақымдану аймағындағы АПВ ДНҚ типіне қарамастан жатыр мойнының жоғары дәрежеде зақымдану жиілігіне салыстыру жүргізілді. Зерттеудің соңында ВЖК және инфекция жұқтырмаған ВЖК когорталарында вакцинаның жатыр мойнының жоғары дәрежеде зақымдануына қатысты тиімділігі көрсетілді (5-кесте).

Инфекция жұқтырмаған ВЖК – бұл ВЖК қосалқы тобы, оған цитологиялық зерттеулердің бастапқы қалыпты нәтижелері бар, әуел бастан 14 онкогендік АПВ типтеріне қатысты ДНҚ-негативті және АПВ-16 және АПВ-18 қатысты серонегативті болған әйелдер қамтылды.

**5-кесте: Зақымдану аймағындағы АПВ ДНҚ типіне қарамастан жатыр мойнының жоғары дәрежеде зақымдануына қатысты вакцинаның тиімділігі**

	Зерттеудің ақырғы сатысындағы талдау <sup>(3)</sup>					Тиімділігі, (95 % СА)	%
	Церварикс®		Бақылау				
	N	Оқиғалар	N	Оқиғалар			
<b>CIN2+</b>							
Инфекция жұқтырмаған ВЖК <sup>(1)</sup>	5466	61	5452	172		64,9 % (52,7; 74,2)	
ВЖК <sup>(2)</sup>	8694	287	8708	428		33,1 % (22,2; 42,6)	
<b>CIN3+</b>							
Инфекция жұқтырмаған ВЖК <sup>(1)</sup>	5466	3	5452	44		93,2 % (78,9; 98,7)	
ВЖК <sup>(2)</sup>	8694	86	8708	158		45,6 % (28,8; 58,7)	

N = әрбір топқа қамтылған әйелдер саны

(<sup>1</sup>) Инфекция жұқтырмаған ВЖК: цитологиялық зерттеулердің бастапқы қалыпты нәтижелері бар, әуел бастан 14 онкогендік АПВ типтеріне қатысты ДНҚ-негативті және АПВ-16 және АПВ-18 қатысты серонегативті болған барлық вакцинацияланған әйелдерді (вакцинаның кем дегенде бір дозасын алған), қамтиды.

(<sup>2</sup>) ВЖК барлық вакцинацияланған әйелдерді (вакцинаның кем дегенде бір дозасын алған), олардың АПВ ДНҚ, цитологиялық зерттеудің нәтижелеріне және серологиялық статусына қатысты бастапқы статусына қарамастан, қамтиды.

(<sup>3</sup>) орташа бақылау кезеңі 1 дозаны енгізгеннен кейін 44 ай.

Зерттеудің соңғы сатысындағы талдауда Церварикс<sup>®</sup> вакцинасы жатыр мойны аймағындағы радикальді ем жағдайларының жиілігін (ілімекті электроэксцизия [LEEP], жатыр мойнына конизация, лазермен немесе суықпен) инфекция жұқтырмаған ВЖК-де 70,2 % (95 % СА: 57,8; 79,3) және ВЖК-де 33,2 % (95 % СА: 20,8; 43,7) азайтты.

### Айқаспалы тиімділік

Церварикс<sup>®</sup> вакцинасының гистопатологиялық және вирусологиялық ақырғы нүктелерге (персистирленген инфекция) қатысты айқаспалы тиімділігі АПВ онкогендік типтерінің вакцинасының құрамына кірмейтін 12 үшін HPV-008 зерттеуде бағаланды. АПВ жекелеген типтерінен туындайтын ауруға қатысты тиімділігін бағалауға зерттеудің қуаты жеткіліксіз болды. Бастапқы нүктеге қатысты талдау CIN2+ зақымдану аймағындағы көптеген қатар жүретін инфекциялардың әсерімен бұрмаланды. Гистопатологиялық ақырғы нүктелерден вирусологиялық ақырғы нүктелердің айырмашылығы көптеген инфекциялармен азырақ дәрежеде бұрмалануында.

АПВ-31, 33 және 45-ке қатысты алғанда, 6 -айлық персистирленген инфекцияның және CIN2+ ақырғы нүктелеріне қатысты барлық зерттеу когорталарында тұрақты айқаспалы қорғаныс көрсетілді.

Зерттеудің соңында 6 айлық персистирленген инфекцияға және CIN2+ қатысты, АПВ жекелеген вакциналық емес онкогендік типтерімен байланысты вакцинаның тиімділігі 6-кестеде келтірілген (ХС когорта).

**6-кесте: Вакциналық емес онкогендік АПВ типтеріне қатысты вакцинаның тиімділігі**

ХС <sup>(1)</sup>							
АПВ типі	6 айлық персистирленген инфекция				CIN2+		
	Церварикс <sup>®</sup>	Бақылау	Тиімділігі, %	%	Церварикс <sup>®</sup>	Бақылау	Тиімділігі, %
	n	n	(95 % СА)		n	n	(95 % СА)
<b>АПВ-16 тектес типтері (А9 тобы)</b>							
АПВ-31	58	247	76,8 % (69,0; 82,9)		5	40	87,5 % (68,3; 96,1)
АПВ -33	65	117	44,8 % (24,6; 59,9)		13	41	68,3 % (39,7; 84,4)
АПВ -35	67	56	-19,8 % (< 0; 17,2)		3	8	62,5 % (< 0; 93,6)
АПВ -52	346	374	8,3 % (< 0; 21,0)		24	33	27,6 % (< 0; 59,1)
АПВ -58	144	122	-18,3 % (< 0; 7,7)		15	21	28,5 % (< 0; 65,7)
<b>АПВ -18 тектес типтері (А7 тобы)</b>							
АПВ -39	175	184	4,8 % (< 0; 23,1)		4	16	74,9 % (22,3; 93,9)
АПВ -45	24	90	73,6 % (58,1; 83,9)		2	11	81,9 % (17,0; 98,1)
АПВ -59	73	68	-7,5 % (< 0; 23,8)		1	5	80,0 % (< 0; 99,6)

ХС <sup>(1)</sup>								
АПВ типі	6 айлық персистирленген инфекция				СIN2+			
	Церварикс®	Бақылау	Тиімділігі, (95 % СА)	%	Церварикс®	Бақылау	Тиімділігі, (95 % СА)	%
	n	n			n	n		
АПВ -68	165	169	2,6 % (< 0; 21,9)		11	15	26,8 % (< 0; 69,6)	
<b>Басқа типтер</b>								
АПВ -51	349	416	16,6 % (3,6; 27,9)		21	46	54,4 % (22,0; 74,2)	
АПВ -56	226	215	-5,3 % (< 0; 13,1)		7	13	46,1 % (< 0; 81,8)	
АПВ -66	211	215	2,3 % (< 0; 19,6)		7	16	56,4 % (< 0; 84,8)	

n = оқиғалар саны  
<sup>(1)</sup> ХС вакцинаның 3 дозасын алған, АПВ сәйкес типіне 0 айда 6 айда ДНҚ-ға тест нәтижелері теріс әйелдерді қамтиды.  
Вакцинаның тиімділігі үшін сенімді аралықтың шектері есептелді. Нөлді қосқан кезде, яғни, СА төменгі шегі < 0 болғанда, тиімділігі статистикалық мәнді деп қарастырылмайды.  
СIN3 қатысты тиімділігі АПВ-31 үшін ғана көрсетілді, AIS қатысты, кез келген АПВ типінен туындайтын қорғаныс белгілері байқалған жоқ.

## 26 жастағы және одан асқан әйелдердегі клиникалық тиімділігі

Церварикс® бвакцинасының тиімділігі салыстырмалы жасырын рандомизацияланған клиникалық ІІІ фазадағы зерттеуде (HPV-015) бағаланды, оған 26 жастағы және одан асқан 5777 әйел қатысты. Зерттеу Солтүстік Америкада, Латын Америкасында, Азия-Тынық мұхит аймағында және Еуропада жүргізілді, және оған анамнезінде АПВ ауыруы/инфекциясы болған әйелдер кіре алатын болды. 48 айлық зерттеуге қатысушы барлық әйелдер зерттеу шеңберіндегі келуді аяқтағанда, аралық талдау жүргізілді.

Тиімділіктің бастапқы талдауы тиімділікті бағалау үшін ХС когортада және ВЖК-де жүргізілді.

Вакцинаның АПВ-16/18-бен (жатыр мойны обырының елеулі суррогатты маркері) байланысты 6 айлық инфекция персистенциясына қатысты тиімділігі бойынша түйіндеме келесі кестеде ұсынылған.

### 7-кесте: АПВ-16/18-бен байланысты 6 айлық персистирленген инфекцияға қатысты, ХС және ВЖК когорталардағы тиімділігі

АПВ-16/18 бойынша ақырғы нүкте	ХС <sup>(1)</sup>				ВЖК <sup>(2)</sup>			
	Церварикс®	Бақылау	Тиімділігі, (97,7 % СА)	%	Церварикс®	Бақылау	Тиімділігі, (97,7 % СА)	%
	n/N	n/N			n/N	n/N		
6А ПИ	6/1859	34/1822	82,9% (53,8, 95,1)		71/2767	132/2776	47% (25,4, 62,7)	

N = әрбір топтағы адамдар саны

n = әрбір топта, кем дегенде бір оқиға туралы хабарлаған адамдар саны

6А ПИ = 6 айлық персистирленген инфекция

СА = Сенімді аралық

<sup>(1)</sup> вакцинаның 3 дозасы енгізілген, ДНҚ-ға зерттеу нәтижесі теріс және 0 айда антиденелердің болмауы және 6 айда АПВ сәйкес типіне (АПВ-16 және/немесе АПВ-18) ДНҚ зерттеудің теріс нәтижесі.

<sup>(2)</sup> вакцинаның, кем дегенде, бір дозасы енгізілген, АПВ ДНҚ зерттеу нәтижесіне және 0 айдағы серологиялық статусқа қарамастан. Анамнезінде АПВ ауруы/инфекциясы болған 15 % адам қамтылды.

Вакцинаның 6 айлық персистирленген инфекцияға қатысты тиімділігі АПВ-31 үшін 79,1 % (97,7 % СА [27,6; 95,9]) және ХС когортада АПВ-45 үшін 76,9 % (97,7 % СА [18,5; 95,6]) құрады (вакцинаның 3 дозасы енгізілді, 0 айда және 6 айда АПВ сәйкес типіне ДНҚ зерттеу нәтижесі теріс).



Вакцинаның 6 айлық персистирленген инфекцияға қатысты тиімділігі АПВ-31 үшін 23,2 % (97,7 % СА [-23,3; 52,5]) және ВЖК-де АПВ-45 үшін 67,7 % (97,7 % СА [35,9; 84,9]) құрады.

## **Иммуногенділік**

### Вакцинацияның бірінші курсынан кейін Церварикс® вакцинасына иммундық жауап

2 немесе 3 дәрежедегі СІН-нен қорғауға немесе АПВ вакциналық типтерімен байланысты персистирленген инфекциядан қорғауға байланысты антиденелердің ең аз деңгейі АПВ-ге қарсы вакциналар үшін анықталған жоқ.

АПВ-16 және АПВ-18 антиденелерін өндіру түріндегі иммундық жауап типоспецификалық тікелей ИФТ әдісінің (2-нұсқа, ГСК компаниясы модификациялаған MedImmune әдістемесі) көмегімен өлшенді, оған қатысты псевдовирионды бейтараптандыру реакциясымен (PBNA) қатаң корреляция көрсетілді.

Церварикс® вакцинасының үш дозасымен индукцияланған иммуногенділік, 9-дан 55 жасқа дейінгі 5465 әйелде және 10-нан 18 жасқа дейінгі 800-ден астам еркек жыныстыларда бағаланды.

Клиникалық зерттеулерде бастапқыдан серонегативті тұлғалардың 99 %-дан астамында, вакцинаның үшінші дозасын енгізгеннен кейін бір ай өткенде, АПВ екі типіне, 16 және 18, сероконверсия дамыды. IgG вакцинасы индукциялаған орташа геометриялық титрлердің (ОГТ) мәні бұрын инфекция жұқтырған, бірақ АПВ-инфекциядан (табиғи инфекциялану) жазылып шыққан әйелдерге қарағанда әлдеқайда жоғары болды. Бастапқыда серопозитивті және серонегативті тұлғаларда антиденелердің мұндай титрлеріне вакцинациядан кейін қол жеткізілді.

### Церварикс® вакцинасына иммундық жауаптың ұзақтығы

Вакцинациялау сәтінде 15–25 жастағы әйелдер қатысқан 001/007 зерттеуінде АПВ-16 және АПВ-18-ге антиденелер өндіру түріндегі иммундық жауапқа вакцинаның бірінші дозасын енгізгеннен кейін 76 айға дейінгі уақыт ішінде баға берілді. 023 зерттеуінде (001/007 зерттеуінің қосалқы тобы) иммундық жауапты 113 айға дейін бағалау жалғастырылды. Вакцинацияланғандар тобындағы 92 қатысушыда вакцинаның бірінші дозасын енгізгеннен кейінгі аралықта [M107–M113] иммуногенділік бойынша деректер алынды, бақылау ұзақтығының медианасы 8,9 жылды құрады. Осы қатысушылардан 100 % (95 % СА: 96,1; 100) АПВ-16 және АПВ-18 антиденелері бойынша ИФТ-да серопозитивті болып қалды.

АПВ-16 және АПВ-18-ге вакцина индукциялаған IgG ОГТ 7-ші айда ең жоғарғысына жетті, содан соң бірте-бірте төмендеп, 18 айдан [M107–M113] аралығына дейін платоға жетті, бұл кезде АПВ-16 және АПВ-18-ге ОГТ ИФТ-да табиғи АПВ-инфекциядан жазылып шыққан әйелдерде байқалған ИФТ-дағы ОГТ қарағанда 10 еседен артық жоғары болды.

008 зерттеуінде иммуногенділік 48 айға созылған кезең ішінде 001 зерттеуінде байқалған иммундық жауапқа ұқсас болды. Осыған ұқсас кинетикалық бейін бейтараптандырушы антиденелер үшін байқалды.

15-тен 55 жасқа дейінгі әйелдер қатысқан басқа клиникалық зерттеуде (014 зерттеу), зерттеуге қатысушы әйелдердің барлығында үшінші дозаны енгізгеннен кейін (7-ші айда) АПВ 16 және 18 екі типіне де сероконверсия байқалды. Алайда ОГТ 25 жастан асқан әйелдерде төменірек болды. Әйтсе де, барлық әйелдер бақылаудың бүкіл фазасы

бойында (18 айға дейін) АПВ екі типіне де серопозитивті болып қалды, ал антиденелердің деңгейлері табиғи инфекцияланудан кейін байқалған осындайлардан біршама жоғары болды.

#### Анамнездік (иммунологиялық жады) жауапты растайтын мәліметтер

024 зерттеуінде (001/007 зерттеудің қосалқы тобы) Церварикс® вакцинасының провокациялық дозасы вакцинаның бірінші дозасын енгізгеннен кейін орташа 6,8 жыл аралықпен 65 тұлғаға енгізілді. АПВ-16 және АПВ-18-ге антиденелер өндіру түріндегі (ИФТ) анамнездік иммундық жауап провокациялық дозаны енгізгеннен кейін бір аптадан кейін және бір айдан кейін байқалды, провокациялық дозаны енгізгеннен кейін бір айдан соң ОГТ 3 дозалық бастапқы вакцинацияны жүргізгеннен кейін бір ай өткенде байқалғандардан жоғары болды.

#### Церварикс® вакцинасының жас ересек әйелдердегі тиімділігі бойынша мәліметтерді жасөспірімдерге көшіру

Клиникалық зерттеулердің (АПВ-029, -30 және -48) мәліметтерін жиынтық талдау деректері бойынша 9 жастағы 99,7 % және 100 % қыз балаларда үшінші дозаны енгізгеннен кейін (7-ші айда) сәйкесінше АПВ-16 және АПВ-18 типтеріне сероконверсия болды, ал ТОГ 10–14 жастағы және 15–25 жастағы қыздардағы осындайлармен салыстырғанда сәйкесінше кем дегенде 1,4 және 2,4 есе жоғары болды.

10-14 жастағы қыз балалар қатысқан екі клиникалық зерттеуде (HPV-012 және HPV-013), барлық тұлғаларда үшінші дозаны енгізгеннен кейін (7-ші айда) АПВ-16 және АПВ-18 екі типіне де сероконверсия болды, ал ОГТ 15-тен 25 жасқа дейінгі әйелдермен салыстырғанда кем дегенде 2 есе жоғары болды.

Вакцинаны 2 дозалық сызбаға сәйкес (0, 6 ай немесе 0, 12 ай) алған 9-14 жастағы қыз балалар және Церварикс® вакцинасын 0, 1, 6 ай стандартты сызбаға сәйкес алған 15-25 жастағы жас әйелдер қатысқан клиникалық зерттеулерде (HPV-070 және HPV-048), барлық тұлғаларда екінші дозаны енгізгеннен кейін бір ай өткен соң АПВ-16 және АПВ-18 екі типіне де сероконверсия болды. 9–14 жастағы қыз балалар мен қыздарға екі дозаны енгізгеннен кейінгі иммундық жауаптың 15–25 жастағы қыздарға 3 дозаны енгізгеннен кейінгі иммундық жауапқа қарағанда тиімділігі кем болған жоқ.

Иммуногенділік бойынша осы мәліметтердің негізінде Церварикс® вакцинасының 9-дан 14 жасқа дейінгі тиімділігі туралы қорытынды жасалды.

#### 26 жастағы және одан асқан әйелдердегі иммуногенділік

ІІІ фазадағы зерттеуде (HPV-015) 26 жастағы және одан асқан әйелдерде 48 ай уақыттық нүктесінде, яғни вакцинацияның толық курсы аяқтағаннан кейін 42 айдан соң, 100 % және 99,4 % әуел бастан серонегативті әйелдер сәйкесінше анти-АПВ-16 және анти-АПВ-18 антиденелер бойынша серопозитивті болып қалды. Әуел бастан серопозитивті әйелдердің барлығы анти-АПВ-16 және анти-АПВ-18 антиденелер бойынша серопозитивті болып қалды. Антиденелердің титрлері 7-ші айға қарай ең жоғарғысына жетті, содан соң 18 айға қарай бірте-бірте төмендеп, 48 айда платоға жетіп тұрақтанды.

#### 10–18 жастағы еркек жынысты тұлғалардағы иммуногенділік

Еркектердегі иммуногенділікке 2 клиникалық зерттеуде HPV-011 (N = 173) және

HPV-040 (N = 556) баға берілді. Мәліметтер еркек және әйел жынысты тұлғалардағы салыстырымды иммуногенділікті көрсетті. HPV-011 зерттеуде барлық қатысушыларда АПВ-16 және АПВ-18 қатысты сероконверсия байқалды, және ОГТ мәндері HPV-012 зерттеуде 15-тен 25-ке дейінгі әйелдерде байқалғаннан кем болған жоқ.

### Анус каналының зақымдануына және обырға қатысты клиникалық тиімділік бойынша мәліметтерді көшіру

Церварикс® вакцинасының анус каналының обыр алды зақымдануына қатысты тиімділігіне зерттеу жүргізілген жоқ. Алайда, 9-14 жастағы қыз балалардың қатысуымен (HPV-071 зерттеу) және 18–45 жастағы әйелдердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде (HPV-010 зерттеу), салыстыру вакцинасымен салыстырғанда Церварикс® вакцинасын қолданғанда әрдайым неғұрлым жоғары тұрақты иммунитет көрсетілді, оның анус каналының обыр алды зақымдануына қатысты тиімділігі бойынша мәліметтер түбегейлі болып табылады және қорғанысты көрсетеді.

### АИТВ-инфекцияланған әйелдердегі иммуногенділік

Оңтүстік Африкада жүргізілген HPV-020 зерттеуде, АИТВ инфекциясын жұқтырмаған 22 және АИТВ инфекциясын жұқтырған 42 әйел (ДДҰ бойынша 1 клиникалық сатысы; иммуногенділікті талдауға арналған ХС когорта) Церварикс® вакцинасын алды. Барлық әйелдер үшінші дозаны енгізгеннен кейін (7-ші ай) бір айдан соң ИФТ-да АПВ-16 және АПВ-18 бойынша серопозитивті болды және АПВ-16 және АПВ-18 бойынша серопозитивті болуы 12 айға дейін сақталды. ОГТ АИТВ-инфекциясын жұқтырған топта төмен болды (жабылмайтын 95 % сенімді аралықтар). Бұл нәтижелердің клиникалық маңыздылығы белгісіз. Функционалдық антиденелер анықталған жоқ. АИТВ-инфекциясын жұқтырған әйелдерді персистирленген инфекциядан немесе обыр алды зақымданудан қорғау туралы ақпарат жоқ.

### **Қолданылуы**

- 9 жастан бастап, адам папилломасы вирусының (АПВ) онкогенді типтерінен туындайтын обыр алды аногенитальді зақымданулардың (жатыр мойнының, вульваның, қынаптың және анус каналының) және жатыр мойны мен анус каналы обырының профилактикасы.

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Церварикс® иықтың дельта пішінді аймағындағы бұлшықет ішіне енгізіледі.

Цервариксті® ешқандай жағдайда тамыр ішіне немесе тері ішіне енгізуге болмайды!

Церварикс® вакцинасын тері астына енгізу туралы мәліметтер жоқ.

Вакцинаны пациентке естен танып құлау бола қалғандағы асқынуларды болдырмас үшін жатқан немесе отырған күйінде енгізу ұсынылады!

Егер Цервариксті® басқа инъекциялық вакцинамен бір мезгілде енгізсе, әрқашанда вакциналарды дененің әртүрлі аймақтарына енгізу керек.

Вакцинация сызбасы әйелдің жасына байланысты.

<b>Бірінші дозаны енгізу сәтіндегі жасы</b>	<b>Иммунизация және вакцинация кестесі</b>
9-дан 14 жасқа дейінді қоса*	Әрқайсысы 0,5 мл-ден 2 доза. Вакцинаның екінші дозасы бірінші дозадан кейін 5-ші және 13-ші ай арасында енгізіледі* немесе

	0, 1, 6 айлар*** сызбасы бойынша 0,5 мл-ден 3 доза**
15 жас және одан үлкен (55 жасқа дейін)	0, 1, 6 айлар*** сызбасы бойынша 0,5 мл-ден 3 доза

\* Егер вакцинаның екінші дозасы бірінші дозаны енгізгеннен кейін 5 ай өтпей енгізілсе, вакцинаның үшінші дозасын міндетті түрде тағайындау керек.

\*\* ҚР бекітілген вакцинациялау кестесіне сәйкес үш дозалы сызба ұсынылады

\*\*\* Қажет болғанда екінші дозасы бірінші дозаны енгізгеннен кейін 1-ші және 2,5 ай арасында, үшінші доза – бірінші дозаны енгізгеннен кейін 5-ші және 12 айлар арасында енгізілуі мүмкін.

Бустерлік дозаны енгізу қажеттігі анықталмаған.

Церварикс® препаратымен вакцинациялау жағдайында вакцинацияның толық курсы тек осы вакцинамен аяқтау ұсынылады.

*Алдын ала толтырылған шприцтердегі вакцинаны пайдалану бойынша нұсқаулар*

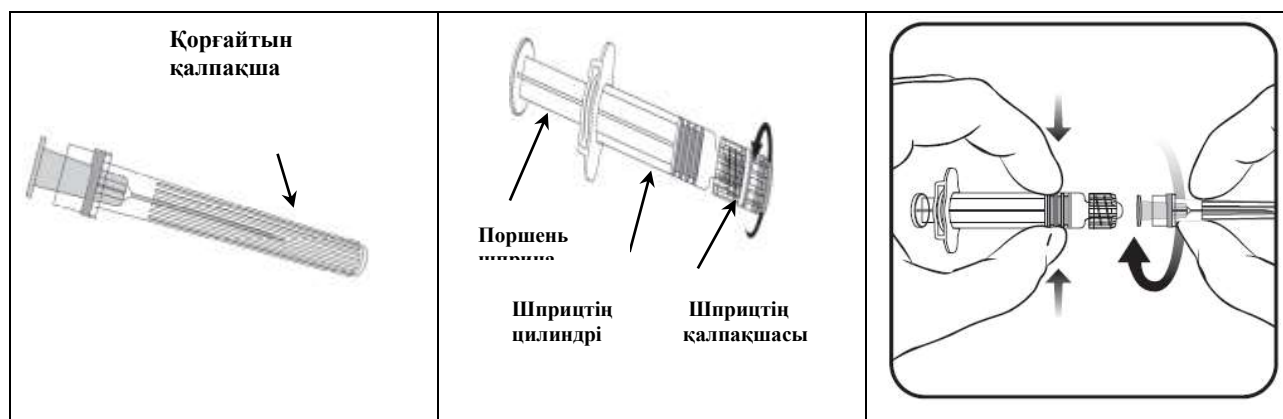
Вакцинаны сақтағанда ақ түсті шөгінді және мөлдір шөгінді үстілік сұйықтық түзілуі мүмкін, бұл вакцинаның сәйкес келмеуінің белгісі емес.

Пайдаланар алдында шприцті жақсылап сілку керек. Вакцинаның сыртқы түрінде бөгде бөлшектер болуы және шприцті сілкуге дейінгі және кейінгі сыртқы түрінің айтылғандай болуы тексерілуі тиіс. Сілкуден кейін вакцина ақ түсті күңгірт суспензияға айналады. Егер вакцина келтірілген сипаттамаға сәйкес келмесе немесе құрамында бөгде бөлшектер болса, оны жою керек.

Егер вакцина мұздатып қатырылған болса пайдаланбаңыз! Вакцинаны мүмкіндігінше тоңазытқыштан шығарғаннан кейін дереу қолданыңыз.

Вакцина оны үш күн бойы +8 °С-ден +25 °С дейінгі шекте немесе бір күн бойы +25 °С-ден +37 °С-ге дейінгі температурада сақтағанда қолданылуы мүмкін.

1. Шприцтің **цилиндрін** қолыңызға ұстаңыз; шприцтің поршенінен ұстамаңыз.
2. Шприцтің қалпағын сағат тіліне қарсы бағытта айналдырыңыз.
3. Инені шприцке, оны сағат тілінің бағыты бойымен айналдыра отырып, нығыздап жалғаңыз.
4. Инеден қорғағыш қалпағын алыңыз.
5. Вакцинаны енгізіңіз



Кез келген пайдаланылмаған материалдар және қалдықтар биоқауіпті материалмен

жұмыс жөніндегі жергілікті талаптарға сәйкес жойылуы тиіс.

## Жағымсыз әсерлері

### *Қауіпсіздік бейініне қысқаша шолу*

10-нан 72 жасқа дейінгі қыз балалар мен әйелдер қатысқан клиникалық зерттеулерде (олардың 79,2 %-ының жасы зерттеуге қосылған сәтте 10–25 жас болды), Церварикс® вакцинасы 16142 әйелге енгізілді, ал бақылау препаратын 13811 әйел қабылдады. Бұл қатысушылар бүкіл зерттеу кезеңі ішінде күрделі жағымсыз құбылыстарды анықтау үшін бақылауда болды. Қатысушылардың алдын ала анықталған қосалқы тобында (Церварикс® = 8130 бақылаумен салыстырғанда = 5786) жағымсыз құбылыстарға қатысты бақылау әрбір инъекциядан кейін 30 күн бойы жүргізілді. 10–18 жастағы еркек жынысты қатысушылар қамтылған екі клиникалық зерттеуде, 2617 еркек Церварикс® вакцинасын алып, одан кейін қауіпсіздік белсенді бақылауға алынды. Вакцинаны енгізгеннен кейін байқалған ең көбірек таралған жағымсыз реакция енгізген жердегі ауыру болды, ол барлық дозаның 78 %-ын енгізгеннен кейін пайда болды. Бұл реакциялардың көпшілігінің ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежеде болды және ұзаққа созылған жоқ.

### *Жағымсыз реакциялардың кесте түріндегі тізбесі*

Вакцинациямен кем дегенде байланысты болуы мүмкін жағымсыз реакциялар жиілігі бойынша жіктелді.

Кездесу жиілігі төмендегідей тіркелген:

Өте жиі ( $\geq 1/10$ )

Жиі ( $\geq 1/100$  және  $< 1/10$ )

Жиі емес ( $\geq 1/1000$  және  $< 1/100$ )

Ағзалар жүйесінің класы	Кездесу жиілігі	Жағымсыз реакциялар
<b>Клиникалық зерттеулер</b>		
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Жиі емес	Жоғарғы тыныс жолдарының инфекциясы
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылыстар	Өте жиі	Бас ауыруы
	Жиі емес	Бас айналу
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылыстар	Жиі	Асқазан-ішек жолы тарапынан симптомдар, жүрек айнуды, құсуды, диареяны және іштің ауыруын қоса
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылыстар	Жиі	Қышыну/ терінің қышынуы, бөртпе, есекжем
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіні тарапынан бұзылыстар	Өте жиі	Миалгия
	Жиі	Артралгия
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі бұзылыстар	Өте жиі	Инъекция орнындағы реакциялар, ауыруды, қызаруды, домбығуды қоса; қатты қажу
	Жиі	Қызба ( $\geq 38^\circ\text{C}$ )
	Жиі емес	Енгізген жердегі басқа да реакциялар, қатаюды қамтиды, жергілікті парестезия
<b>Тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі</b>		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылыстар	Белгісіз *	Лимфаденопатия
Иммундық жүйе тарапынан бұзылыстар	Белгісіз *	Аллергиялық реакциялар (оның ішінде, анафилаксиялық және анафилактоидты реакциялар), ангионевроздық ісіну

Ағзалар жүйесінің класы	Кездесу жиілігі	Жағымсыз реакциялар
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылыстар	Белгісіз *	Естен тану жай-күйлері немесе инъекцияға вазовагальді реакциялар, кейде тоностық-клонустық қозғалыстармен қатар жүреді (4.4 бөлімді қараңыз)

\*Хабарламаның спонтанды сипатына байланысты олардың кездесу жиілігін сенімді түрде бағалау мүмкін емес.

Клиникалық зерттеулерде қауіпсіздіктің ұқсас бейіні АПВ онкогендік типтерінің ДНҚ талдау нәтижесі теріс АПВ-16 немесе АПВ-18 антиденелер бойынша серонегативті қатысушылармен салыстырғанда бұрыннан бар немесе қазіргі кездегі АПВ-инфекциямен қатысушыларда байқалды.

### Қолдануға болмайтын жағдайлар

- 9-ға дейінгі және 55-тен асқан жастағыларға
- вакцинаның кез келген компонентіне анамнездегі аса жоғары сезімталдық
- жүктілік, лактация

Цервариксті® тамыр ішіне немесе тері ішіне енгізуге болмайды.

Цервариксті® жүкті болуға тырысқан әйелдерге қолдану ұсынылмайды.

### Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Церварикс® вакцинасы құрамында көкжөтел, күл және сіреспелік анатоксиндері (АК<sub>6</sub>ДС) бар біріктірілген басқа вакциналармен, полиомиелиттің профилактикасы үшін белсенділігі жойылған вакцинамен бірге немесе онсыз; А гепатитіне, В гепатитіне қарсы белсенділігі жойылған вакцинамен және А және В гепатиттеріне қарсы біріктірілген вакцинамен бірге тағайындалуы мүмкін. Церварикс® вакцинасын А және В гепатиттеріне қарсы біріктірілген вакцинамен бірге қолданғанда А гепатитіне қарсы вакцинаға иммундық жауапқа қандай да бір әсері байқалмайды; анти-НВs антидене жағдайында олардың титрі Церварикс® вакцинасымен біріктіріп тағайындағанда төмен болды, бірақ бұл фактінің клиникалық маңызы белгісіз, өйткені серопротекция деңгейі өзгеріссіз қалған. Екі вакцинаны біріктірілімде тағайындағанда А және В гепатиттеріне қарсы жеке дара тағайындағандағы 100 %-бен салыстырғанда анти-НВs  $\geq 10$  мХБ/мл деңгейі бар субъектілердің арақатынасы 98.3 % құрады.

Церварикс® вакцинасын басқа вакциналармен бір мезгілде қолданған жағдайда вакцинаны дененің әртүрлі орындарына енгізу қажет.

Пероральді гормональді контрацептивтерді қабылдау Церварикс® вакцинасының тиімділігіне ықпалын тигізбейді.

Иммунодепрессанттарды қабылдап жүрген пациенттерде вакцинациядан талапқа сай иммундық жауапқа қол жете бермеуі мүмкін.

### Үйлесімсіздігі

Вакцина басқа препараттармен араластырылмауы тиіс.

### Айрықша нұсқаулар

Вакцинация алдында пациенттің медициналық карточкасын (әсіресе бұдан бұрын жасалған вакцинацияға және мүмкін болатын жағымсыз әсерлеріне қатысты) мұқият тексеру және клиникалық зерттеу жүргізу талап етіледі.

Сирек жағдайларда анафилаксиялық реакциялардың даму ықтималдылығына байланысты, егілгендер 30 минут бойы медициналық бақылауда болуы, ал емшара

бөлмелері тиісті дәрілік препараттармен қамтамасыз етілуі тиіс.

Препаратты инъекциялық жолмен енгізгенде психологиялық реакция секілді естен тану жай-күйі дамуы мүмкін, осыған байланысты пациент құлағанда, соғылу және жаралану ықтималдығы болатынын алдын ала ескерту керек. Сондықтан пациентке вакцинаны жатқан немесе отырған күйде енгізу ұсынылады.

Естен тану кейбір неврологиялық симптомдармен, көрудің бұзылуы, парестезия, тонус-клонустық қозғалыс сияқтылармен қатар жүруі мүмкін.

Басқа вакциналар жағдайындағы сияқты, жедел қызба аурулары бар адамдарда вакцинация кейінге қалдырылуы тиіс. Елеусіз инфекциялар (суық тию) болуы вакцинация үшін қолдануға қарсы көрсетілім емес.

Церварикс® вакцинасын ешбір жағдайда тамыр ішіне немесе тері ішіне енгізуге болмайды. Қазіргі уақытта Церварикс® вакцинасын тері астына енгізу туралы деректер жоқ.

Церварикс® вакцинасын тромбоцитопениясы немесе қан ұю жүйесінің бұзылуы бар пациенттерге тағайындағанда сақтық керек, өйткені бұлшықет ішіне енгізу уақытында қан кетулер туындауы мүмкін.

Кез келген басқа вакцина жағдайындағыдай, талапқа сай иммундық жауапқа үнемі қол жете бермейді.

Церварикс® вакцинасы тек АПВ 16 және 18 типтерінен және кейбір басқа АПВ онкогенді типтерінен туындайтын аурулар пайда болуынан қорғайды, сондықтан жыныс жолдары арқылы берілетін аурулардың берілісінен аулақ болу үшін тиісті шараларды сақтау керек.

Церварикс® препараты профилактикалық вакцина болып табылады. Ол вакцинацияны басталғанға дейін болған АПВ-мен байланысты аурудың өршуінің алдын алуға, сондай-ақ АПВ инфекциясын емдеуге арналмаған (жатыр мойны обырын, цервикальді интраэпителиалды неоплазия).

Вакцинация жатыр мойнының скринингтеу стандартты емшарасын алмастыра алмайды. Ешбір вакцина ауру туындаудан 100 % қорғануға кепіл бере алмайтындықтан, сондай-ақ Церварикс® вакцинасы барлық онкогендік штамдардан немесе бұрыннан бар АПВ инфекциясынан қорғай алмайтыны анық болуы себепті, скрининг патологияны ерте анықтауда өте маңызды сәт болып қала береді және жергілікті ұсыныстарға сәйкес жүргізілуі тиіс.

Церварикс® вакцинасын иммунореактивтілігі бұзылуы бар адамдарда (АИТВ–жұқтырғандарды қоспағанда) және иммуносупрессиялық ем қабылдаушы адамдарда пайдаланылуы туралы деректер жоқ. Бұндай пациенттерде талапқа сай иммундық жауапқа қол жетпеуі мүмкін.

Қорғаныш иммунитетінің толық ұзақтығы және бустерлік вакцинацияның қажеттігі анықталмаған. Бірінші дозаны енгізгеннен кейін 9.4 жылдан соң сақталған қорғаныш әсері байқалған, қорғаныш ұзақтығын анықтау бойынша клиникалық зерттеулер жалғасуда.

Церварикс® препараты үшін өзара алмастыруға болатын вакцинаның қауіпсіздігі, тиімділігі және иммуногенділігі бойынша деректер жоқ.

#### *Педиатрияда қолданылуы*

9 жасқа дейінгі балаларда Церварикс® вакцинасының қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланбаған.

#### *55 жастан асқан адамдарда қолданылуы*

55 жастан асқан ересектерде Церварикс® вакцинасының қауіпсіздігі мен тиімділігі

бағаланбаған.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

*Фертильділігі*

Деректер жоқ.

*Жүктілік*

Жүкті әйелдерде вакцинаны қолданған арнайы зерттеулер жүргізілмеген. Жүктілер тізілімінің, эпидемиологиялық зерттеулердің және клиникалық зерттеулер кезінде кездейсоқ қолдану аясында алынған жүкті әйелдерге қатысты мәліметтер Церварикс® вакцинациясы жүктіліктің қолайсыз нәтижелері қаупіне, түсік тастауды қоса алғанда, ықпал етеді немесе етпейді деп қорытынды жасауға жеткіліксіз.

Алайда клиникалық зерттеу бағдарламасы кезінде барлығы 10476 жүктілік жағдайы тіркелді, оның ішінде, Церварикс® қабылдаған 5387 әйелде. Жалпы алғанда белгілі бір нәтижелері бар жүкті әйелдердің үлесі (мысалы, қалыпты баланы туу, ауытқулары бар баланы туу, оның ішінде, туа біткендер, мезгілінен бұрын босану және түсік тастау) ем топтары арасында ұқсас болды.

Жануарлардағы зерттеулерде фертильділікке, жүктілікке, эмбрионның/ұрықтың дамуына, босануға немесе постнатальді дамуға қатысты тікелей немесе жанама қолайсыз әсерлер анықталған жоқ.

Сақтық шарасы ретінде Церварикс® вакцинасын жүктілік кезінде қолданудан тартынған жөн. Жүктілерге немесе жүкті болуға тырысқан әйелдерге вакцинацияны жүктілік аяқталғанға дейін кейінге қалдыру немесе тоқтата тұру ұсынылады.

*Лактация*

Бала емізу кезеңінде Церварикс® вакцинасын қолдану бойынша арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ.

Церварикс® вакцинасы лактация кезеңінде тек вакцинациядан пайда болжамды қауіптен астам болған жағдайда ғана тағайындалады.

Серологиялық деректер анти-АПВ-16 және -18 антиденесінің емшек сүтінен табылуын болжайды, дегенмен вакцинамен индукцияланған антидененің сүтке өтетіні белгісіз.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Вакцинаның автомобильді басқару немесе механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне ықпалы туралы арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда «Жағымсыз әсерлері» бөлімінде аталған кейбір әсерлер көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне уақытша ықпал етуі мүмкін.

**Артық дозалануы**

Артық дозалану жағдайлары туралы осы уақытқа дейін хабарланбаған.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

Инъекцияға арналған 0.5 мл/доза суспензия. Бутилденген қалпақшамен тығындалған, алдын ала толтырылған шприц инесімен жиынтықта, қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

**Сақтау шарттары**

Жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада тасымалданады. Мұздатып қатыруға



болмайды.

### **Сақтау мерзімі**

4 жыл

Церварикс® вакцинасын тоңазытқыштан алғаннан кейін мүмкіндігінше тезірек пайдалану керек.

Вакцинаның тоңазытқыштан тыс сақтаған жағдайда 8-25 °С температурада 3 тәулікке дейін немесе 25-37 °С температурада бір тәулікке дейін тұрақтылығы көрсетілген.

Егер вакцина осы кезең аяқталар кезге дейін пайдаланылмаса, оны утилизациялау керек.

### **Дәріханадан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы (мамандандырылған мекемелерге арналған).

### **Өндіруші/Тіркеу куәлігінің иесі**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия

(Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart)

### **Қаптаушы**

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия

(Parc de la Noire Epine, Rue Fleming 20, Wavre 1300)

*Церварикс «ГлаксоСмитКляйн» компаниясы тобының тіркелген тауарлық белгісі болып табылады.*

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы***

Қазақстандағы «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» компаниясының өкілдігі

050059, Алматы қ., Фурманов к-сі, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды поштасы: kaz.med@gsk.com

*Медициналық қолдану жөніндегі бекітілген нұсқаулықты сондай-ақ [www.dari.kz](http://www.dari.kz) сайтынан қараңыз*