

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» ноября 2017 г.
№ N011822

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Церварикс®**

Вакцина рекомбинантная против Вируса Папилломы Человека типов 16 и 18,
содержащая адъювант AS04

Торговое название

Церварикс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Суспензия для инъекций 0.5 мл/доза

Состав

Одна доза (0.5 мл) содержит

активные вещества: протеин человеческий папилломавируса типа 16 L1 – 20 мкг,
протеин человеческий папилломавируса типа 18 L1 – 20 мкг

адъювант AS04: 3-*O*-дезацил-4'-монофосфорил липид А – 50 мкг,
алюминия гидроксид – 0.5 мг Al³⁺

вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций.

Описание

Мутная жидкость после встряхивания. Белый осадок и бесцветная надосадочная жидкость после седиментации.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные вакцины. Папилломавирусные вакцины. Человеческий папилломавирус типа 16 и 18.

Код АТХ J07BM02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Для вакцин не требуется оценка фармакокинетических свойств.

Фармакодинамика

Церварикс® – рекомбинантная вакцина, состоящая из L1 белков вируса папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов, объединенных в вирусоподобные частицы,

выращенные на клетках среды Hi-5 Rix 4446 и усиленные с помощью адьювантной системы AS04.

Было продемонстрировано, что персистирующая инфекция, вызванная онкогенными штаммами ВПЧ, служит причиной заболеваний раком шейки матки во всем мире.

Вакцина Церварикс® представляет собой неинфекционную рекомбинантную вакцину, приготовленную из высокоочищенных вирусоподобных частиц основного капсидного белка онкогенных штаммов ВПЧ 16 и 18. Так как эти частицы не содержат вирусную ДНК, они не способны инфицировать клетки, воспроизводить или вызывать развитие заболевания. В исследованиях на животных доказано, что эффективность вакцин с ВПЧ L1 большей частью опосредована развитием гуморального иммунного ответа и клеточной иммунной памяти.

Вакцина Церварикс® усилена адьювантом AS04, при введении которого в клинических исследованиях было выявлено развитие более высокого и продолжительного иммунного ответа по сравнению с такими же антигенами, имеющими в качестве адьюванта соль алюминия [Al(OH)₃].

Инвазивный рак шейки матки включает плоскоклеточный рак шейки матки (84 %) и аденокарциному (16 %, до 20 % в развитых странах по данным скрининговых программ).

ВПЧ-16 и ВПЧ-18 ответственны за возникновение примерно 70 % случаев рака шейки матки, 90 % случаев рака анального канала, 70 % случаев интраэпителиальной неоплазии вульвы и влагалища высоких степеней, связанных с ВПЧ, и 78 % случаев интраэпителиальной неоплазии анального канала высоких степеней (AIN 2/3), связанной с ВПЧ. Другие онкогенные типы ВПЧ (ВПЧ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) также могут вызывать развитие рака половых органов и анального канала. ВПЧ -16, -18, -45 и -31, четыре наиболее распространенных типа ВПЧ, выявленных при плоскоклеточном раке шейки матки (примерно 76 %) и аденокарциноме (примерно 91%).

Клинические исследования

Клиническая эффективность у женщин в возрасте от 15 до 25 лет

Эффективность вакцины Церварикс® была оценена в двух контролируемых двойных слепых, рандомизированных клинических исследованиях фазы II и III, в которых приняли участие, в общей сложности, 19778 женщин в возрасте от 15 до 25 лет.

В исследование фазы II (исследование 001/007) были включены только женщины:

- с отрицательным результатом теста на ДНК онкогенных типов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68;
- серонегативные по антителам к ВПЧ-16 и ВПЧ-18;
- с нормальными цитологическими показателями.

Первичной конечной точкой по эффективности был эпизод инфицирования ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18. Персистирующая в течение 12 месяцев инфекция была оценена в качестве дополнительной конечной точки эффективности.

В исследование фазы III (исследование 008) включали женщин, которым не проводили предварительный скрининг на наличие ВПЧ-инфекции, т.е., независимо от исходных результатов цитологического исследования и результатов анализов на антитела к ВПЧ и статуса ДНК.

Первичной конечной точкой эффективности была CIN2+, связанная с ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 (ВПЧ-16/18). Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) степени 2 и

3 (CIN2/3) и цервикальная аденокарцинома in situ (AIS) были использованы в клинических исследованиях в качестве суррогатных маркеров рака шейки матки. Вторичные конечные точки включали персистирующую в течение 6 и 12 месяцев инфекцию. Также было продемонстрировано, что персистирующая инфекция продолжительностью, как минимум, 6 месяцев, является значимым суррогатным маркером рака шейки матки.

Профилактическая эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16/18 инфекции у исходно не инфицированных онкогенными типами ВПЧ женщин

Женщины (N = 1113) были вакцинированы в исследовании 001, и у них проводили оценку эффективности до 27 месяцев. Подгруппу женщин (N = 776), вакцинированных в исследовании 001, наблюдали в исследовании 007 в течение периода продолжительностью до 6,5 года (примерно 77 месяцев) после введения первой дозы (средний период наблюдения 5,9 года). В исследовании 001 было зарегистрировано пять случаев персистирования в течение 12 месяцев ВПЧ-16/18 инфекции (4 случая ВПЧ-16; 1 случай ВПЧ-18) в группе контроля и один случай персистирования ВПЧ-16 инфекции в группе вакцинированных. В исследовании 007 эффективность вакцины Церварикс® в отношении 12-месячной персистирующей ВПЧ-16/18 инфекции составила 100 % (95 % ДИ: 80,5; 100). Было зарегистрировано шестнадцать случаев персистирования ВПЧ-16 инфекции и пять случаев персистирования ВПЧ-18 инфекции, все в группе контроля.

В исследовании HPV-023 участников из бразильской когорты (N = 437) исследования 001/007 наблюдали в течение периода продолжительностью в среднем до 8,9 года (стандартное отклонение 0,4 года) после введения первой дозы. При завершении исследования HPV-023 в группе вакцинированных не было зарегистрировано случаев инфекции или гистопатологических поражений, связанных с ВПЧ-16 или ВПЧ-18. В группе плацебо было зарегистрировано 4 случая персистирования инфекции в течение 6 месяцев и 1 случай персистирования инфекции в течение 12 месяцев. Мощность исследования была недостаточной, чтобы продемонстрировать отличие между группой вакцинированных и группой плацебо по этим конечным точкам.

Профилактическая эффективность в отношении ВПЧ-16/18 у женщин, не инфицированных ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18

В исследовании HPV-008 первичный анализ эффективности был проведен в когорте согласно протоколу (СП когорты: включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, с отрицательным результатом тестов на ДНК и антитела к ВПЧ в месяц 0 и отрицательным результатом теста на ДНК типа ВПЧ, рассматриваемого в анализе, в месяц 6). В эту когорту были включены женщины с исходными результатами цитологического исследования в пределах нормы или поражениями низкой степени, и исключены только женщины с поражениями высокой степени по результатам цитологического исследования (0,5 % от общей популяции). Подсчет случаев в СП когорте был начат в день 1 после введения третьей дозы вакцины.

В целом 74 % включенных в исследование женщин были не инфицированы ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (т.е., имели отрицательный результат тестов на ДНК и антитела к ВПЧ при включении в исследование).

В исследовании HPV-008 было проведено два анализа: иницированный событием

анализ, который был проведен в СП когорте при накоплении как минимум 36 случаев CIN2+, связанных с ВПЧ-16/18, и анализ на конечной стадии исследования.

Данные по эффективности вакцины в отношении первичной конечной точки CIN2+ в конце исследования представлены в таблице 1. В дополнительном анализе была проведена оценка эффективности вакцины Церварикс® в отношении CIN3+, связанной с ВПЧ-16/18.

Таблица 1: Эффективность вакцины в отношении поражений шейки матки высоких степеней, связанных с ВПЧ-16/18 (когорта СП)

| Конечная точка по ВПЧ-16/18 | Когорта СП ⁽¹⁾ | | |
|-----------------------------|---|------------------------|----------------------------|
| | Анализ на конечной стадии исследования ⁽³⁾ | | |
| | Церварикс® (N = 7338) | Контроль (N = 7305) | Эффективность, % (95 % ДИ) |
| | n ⁽²⁾ | n | |
| CIN2+ | 5 | 97 | 94,9 % (87,7; 98,4) |
| CIN3+ | 2 | 24 | 91,7 % (66,6; 99,1) |

N = количество женщин, включенных в каждую группу

n = количество случаев

⁽¹⁾ Когорта СП включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, с отрицательным результатом тестов на ДНК и антитела к ВПЧ в месяц 0 и отрицательным результатом исследования на ДНК в месяц 6 к соответствующему типу ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18).

⁽²⁾ включая 4 случая CIN2+ и 2 случая CIN3+, в которых в области поражения был выявлен другой онкогенный тип ВПЧ одновременно с ВПЧ-16 или ВПЧ-18. Эти случаи исключены из анализа с выделением типа ВПЧ (см. после таблицы).

⁽³⁾ средний период наблюдения 40 месяцев после введения дозы 3.

Эффективность в анализе, инициированном событием, составила 92,9 % (96,1 % ДИ: 79,9; 98,3) в отношении CIN2+ и 80 % (96,1 % ДИ: 0,3; 98,1) в отношении CIN3+. Кроме того, была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины в отношении CIN2+, связанных с ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

При дальнейшем исследовании случаев с несколькими типами ВПЧ были рассмотрены типы ВПЧ, определенные с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по крайней мере в одном из двух предшествующих цитологических образцов, в дополнение к типам ВПЧ, определенным в области поражения, чтобы различать тип(ы) ВПЧ, наиболее вероятно ответственные за поражение (выделение типов ВПЧ). Из этого ретроспективного анализа были исключены случаи (в группе вакцинированных и в группе контроля), которые не были оценены как имеющие причинно-следственную связь с инфекцией ВПЧ-16 или инфекцией ВПЧ-18, развившейся во время исследования.

На основании выделения типов ВПЧ при ретроспективном анализе, в анализе на конечной стадии исследования был отмечен 1 случай CIN2+ в группе вакцинированных в сравнении с 92 случаями в группе контроля (эффективность 98,9 % (95 % ДИ: 93,8; 100)) и ни одного случая CIN3+ в группе вакцинированных в сравнении с 22 случаями в группе контроля (эффективность 100 % (95 % ДИ: 81,8; 100)).

В инициированном событием анализе эффективность вакцины в отношении CIN1, связанной с ВПЧ-16/18, отмеченная в СП когорте, составила 94,1 % (96,1 % ДИ: 83,4; 98,5). Эффективность вакцины в отношении CIN1+, связанной с ВПЧ-16/18, отмеченная в СП когорте, составила 91,7 % (96,1 % ДИ: 82,4; 96,7). В анализе на конечной стадии исследования эффективность вакцины в отношении CIN1, связанной с ВПЧ-16/18, отмеченная в СП когорте, составила 92,8 % (95 % ДИ: 87,1; 96,4).

В анализе на конечной стадии исследования в СП когорте было отмечено 2 случая

VIN2+ или VaIN2+ в группе вакцинированных и 7 случаев в группе контроля, связанных с ВПЧ-16 или ВПЧ-18. Мощность исследования была недостаточной, чтобы продемонстрировать отличие между группой вакцинированных и группой контроля по этим конечным точкам.

Эффективность вакцины в конце исследования в отношении вирусологических конечных точек (6-месячная и 12-месячная персистирующая инфекция), связанных с ВПЧ-16/18 и отмеченных в СП когорте, представлена в таблице 2.

Таблица 2: Эффективность вакцины в отношении вирусологических конечных точек, связанных с ВПЧ-16/18 (когорта СП)

| Конечная точка по ВПЧ-16/18 | | Когорта СП ⁽¹⁾ | | |
|-----------------------------|----------------|---|------------------------|----------------------------|
| | | Анализ на конечной стадии исследования ⁽²⁾ | | |
| | | Церварикс® (N = 7338) | Контроль (N = 7305) | Эффективность, % (95 % ДИ) |
| n/N | n/N | | | |
| 6-месячная инфекция | персистирующая | 35/7182 | 588/7137 | 94,3 % (92,0; 96,1) |
| 12-месячная инфекция | персистирующая | 26/7082 | 354/7038 | 92,9 % (89,4; 95,4) |

N = количество женщин, включенных в каждую группу
n = количество случаев

⁽¹⁾ Когорта СП включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, с отрицательным результатом тестов на ДНК и антитела к ВПЧ в месяц 0 и отрицательным результатом исследования на ДНК в месяц 6 к соответствующему типу ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18).

⁽²⁾ средний период наблюдения 40 месяцев после введения дозы 3.

Результаты оценки эффективности в инициированном событием анализе составили 94,3 % (96,1 % ДИ: 91,5; 96,3) в отношении 6-месячной персистирующей инфекции и 91,4 % (96,1 % ДИ: 89,4; 95,4) в отношении 12-месячной персистирующей инфекции.

Эффективность вакцины у женщин с признаками ВПЧ-16 или ВПЧ-18 инфекции на момент включения в исследование

Не было выявлено доказательств защиты от заболевания, вызванного типами ВПЧ, по которым женщины были ДНК-положительны при включении в исследование. Однако женщины, уже инфицированные (положительный результат анализа на ДНК ВПЧ) до вакцинации одним из сходных с вакцинным типом ВПЧ, были защищены от клинического заболевания, обусловленного другим вакцинным типом ВПЧ.

Эффективность вакцины в отношении ВПЧ типов 16 и 18 у женщин с наличием или отсутствием инфекции или заболевания в анамнезе

Общая когорта вакцинированных (ОКВ) включала всех женщин, которые получили хотя бы одну дозу вакцины независимо от их исходного статуса в отношении ДНК ВПЧ, результатов цитологического исследования и серологического статуса. Эта когорта включала женщин с наличием или отсутствием в анамнезе и/или в настоящем ВПЧ-инфекции. Подсчет случаев в ОКВ был начат в день 1 после введения первой дозы вакцины.

Показатели эффективности ниже в ОКВ, поскольку в эту когорту включены женщины с уже существующей инфекцией/поражениями, на которые, как ожидается, вакцина Церварикс® не влияет.

ОКВ может приблизительно соответствовать общей популяции женщин в возрасте 15–25 лет.

Эффективность вакцины в конце исследования в отношении поражений шейки матки высоких степеней, связанных с ВПЧ-16/18 и отмеченных в ОКВ, представлена в

таблице 3.

Таблица 3: Эффективность вакцины в отношении поражений шейки матки высоких степеней, связанных с ВПЧ-16/18 (ОКВ)

| Конечная точка по ВПЧ-16/18 | ОКВ ⁽¹⁾ | | |
|-----------------------------|---|------------------------|----------------------------|
| | Анализ на конечной стадии исследования ⁽²⁾ | | |
| | Церварикс® (N = 8694) | Контроль (N = 8708) | Эффективность, % (95 % ДИ) |
| n | n | | |
| CIN2+ | 90 | 228 | 60,7 % (49,6; 69,5) |
| CIN3+ | 51 | 94 | 45,7 % (22,9; 62,2) |

N = количество женщин, включенных в каждую группу
n = количество случаев

⁽¹⁾ ОКВ включает всех вакцинированных женщин (которые получили хотя бы одну дозу вакцины) независимо от их исходного статуса в отношении ДНК ВПЧ, результатов цитологического исследования и серологического статуса. Эта когорта включает женщин с уже существующими инфекцией/поражениями.

⁽²⁾ средний период наблюдения 44 месяца после введения дозы 1.

Эффективность вакцины в конце исследования в отношении вирусологических конечных точек (6-месячная и 12-месячная персистирующая инфекция), связанных с ВПЧ-16/18 и отмеченных в ОКВ, представлена в таблице 4.

Таблица 4: Эффективность вакцины в отношении вирусологических конечных точек, связанных с ВПЧ-16/18 (ОКВ)

| Конечная точка по ВПЧ-16/18 | ОКВ ⁽¹⁾ | | |
|-------------------------------------|---|-----------------|----------------------------|
| | Анализ на конечной стадии исследования ⁽²⁾ | | |
| | Церварикс® n/N | Контроль n/N | Эффективность, % (95 % ДИ) |
| 6-месячная персистирующая инфекция | 504/8863 | 1227/8870 | |
| 12-месячная персистирующая инфекция | 335/8648 | 767/8671 | 57,5 % (51,7; 62,8) |

N = количество женщин, включенных в каждую группу
n = количество случаев

⁽¹⁾ ОКВ включает всех вакцинированных женщин (которые получили хотя бы одну дозу вакцины) независимо от их исходного статуса в отношении ДНК ВПЧ, результатов цитологического исследования и серологического статуса.

⁽²⁾ средний период наблюдения 44 месяцев после введения дозы 1.

Общее воздействие вакцины на показатели заболеваемости цервикальной ВПЧ-инфекцией

В исследовании HPV-008 было проведено сравнение частоты поражений шейки матки высоких степеней в группе плацебо и группе вакцинированных независимо от типа ДНК ВПЧ в области поражения. В конце исследования в когортах ОКВ и ОКВ не инфицированных была продемонстрирована эффективность вакцины в отношении поражений шейки матки высоких степеней (таблица 5).

ОКВ не инфицированных — это подгруппа ОКВ, в которую включены женщины с исходными нормальными результатами цитологического исследования, которые были исходно ДНК-негативны в отношении 14 онкогенных типов ВПЧ и серонегативны в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Таблица 5: Эффективность вакцины в отношении поражений шейки матки высоких степеней независимо от типа ДНК ВПЧ в области поражения

| Анализ на конечной стадии исследования ⁽³⁾ |
|---|
|---|

| | Церварикс® | | Контроль | | Эффективность, % (95 % ДИ) |
|--|------------|--------|----------|--------|----------------------------|
| | N | Случаи | N | Случаи | |
| CIN2+ | | | | | |
| ОКВ не инфицированных ⁽¹⁾ | 5466 | 61 | 5452 | 172 | 64,9 % (52,7; 74,2) |
| ОКВ ⁽²⁾ | 8694 | 287 | 8708 | 428 | 33,1 % (22,2; 42,6) |
| CIN3+ | | | | | |
| ОКВ не инфицированных ⁽¹⁾ | 5466 | 3 | 5452 | 44 | 93,2 % (78,9; 98,7) |
| ОКВ ⁽²⁾ | 8694 | 86 | 8708 | 158 | 45,6 % (28,8; 58,7) |
| N = количество женщин, включенных в каждую группу | | | | | |
| ⁽¹⁾ ОКВ не инфицированных: включает всех вакцинированных женщин (которые получили хотя бы одну дозу вакцины) с исходными нормальными результатами цитологического исследования, которые исходно были ДНК-негативны в отношении 14 онкогенных типов ВПЧ и серонегативны в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18. | | | | | |
| ⁽²⁾ ОКВ включает всех вакцинированных женщин (которые получили хотя бы одну дозу вакцины) независимо от их исходного статуса в отношении ДНК ВПЧ, результатов цитологического исследования и серологического статуса. | | | | | |
| ⁽³⁾ средний период наблюдения 44 месяцев после введения дозы 1. | | | | | |

В анализе на конечной стадии исследования вакцина Церварикс® уменьшала частоту случаев радикальной терапии в области шейки матки (петлевая электроэксцизия [LEEP], конизация шейки матки, лазерная или холодовая) на 70,2 % (95 % ДИ: 57,8; 79,3) в ОКВ не инфицированных и на 33,2 % (95 % ДИ: 20,8; 43,7) в ОКВ.

Перекрестная эффективность

Перекрестная эффективность вакцины Церварикс® в отношении гистопатологических и вирусологических конечных точек (персистирующая инфекция) была оценена в исследовании HPV-008 для 12 не входящих в состав вакцины онкогенных типов ВПЧ. Мощность исследования была недостаточной для оценки эффективности в отношении заболевания, вызываемого отдельными типами ВПЧ. Анализ в отношении первичной конечной точки был искажен множественными сопутствующими инфекциями в области поражений CIN2+. В отличие от гистопатологических конечных точек вирусологические конечные точки в меньшей степени искажены множественными инфекциями.

Что касается ВПЧ-31, 33 и 45, была продемонстрирована стойкая перекрестная защита в отношении конечных точек 6-месячной персистирующей инфекции и CIN2+ во всех когортах исследования.

Эффективность вакцины в конце исследования в отношении 6-месячной персистирующей инфекции и CIN2+, связанных с отдельными не вакцинными онкогенными типами ВПЧ, представлена в таблице 6 (когорты СП).

Таблица 6: Эффективность вакцины в отношении не вакцинных онкогенных типов ВПЧ

| СП ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|------------------------------------|----------|----------------------------|------------|----------|----------------------------|
| тип ВПЧ | 6-месячная персистирующая инфекция | | | CIN2+ | | |
| | Церварикс® | Контроль | Эффективность, % (95 % ДИ) | Церварикс® | Контроль | Эффективность, % (95 % ДИ) |
| | n | n | | n | n | |
| Родственные ВПЧ-16 типы (группа 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; 17,2) | 3 | 8 | 62,5 % (< 0; 93,6) |
| ВПЧ-52 | 346 | 374 | 8,3 % (< 0; 21,0) | 24 | 33 | 27,6 % (< 0; 59,1) |
| ВПЧ-58 | 144 | 122 | -18,3 % (< 0; 7,7) | 15 | 21 | 28,5 % (< 0; 65,7) |

| СП ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|------------------------------------|----------|-------------------------------|------------|----------|-------------------------------|
| тип ВПЧ | 6-месячная персистирующая инфекция | | | CIN2+ | | |
| | Церварикс® | Контроль | Эффективность, % (95 % ДИ) | Церварикс® | Контроль | Эффективность, % (95 % ДИ) |
| | n | n | | n | n | |
| Родственные ВПЧ-18 типы (группа А7) | | | | | | |
| ВПЧ-39 | 175 | 184 | 4,8 % (< 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; 23,8) | 1 | 5 | 80,0 % (< 0; 99,6) |
| ВПЧ-68 | 165 | 169 | 2,6 % (< 0; 21,9) | 11 | 15 | 26,8 % (< 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; 13,1) | 7 | 13 | 46,1 % (< 0; 81,8) |
| ВПЧ-66 | 211 | 215 | 2,3 % (< 0; 19,6) | 7 | 16 | 56,4 % (< 0; 84,8) |

n = количество случаев

⁽¹⁾ СП включает женщин, получивших 3 дозы вакцины, с отрицательным результатом тестов на ДНК в месяц 0 и в месяц 6 к соответствующему типу ВПЧ.

Были рассчитаны границы доверительного интервала для эффективности вакцины. При включении нуля, т.е., когда нижняя граница ДИ составляет < 0, эффективность не рассматривается как статистически значимая.

Эффективность в отношении CIN3 была продемонстрирована только для ВПЧ-31, не было отмечено признаков защиты в отношении AIS, обусловленной любым типом ВПЧ.

Клиническая эффективность у женщин в возрасте 26 лет и старше

Эффективность вакцины Церварикс® была оценена в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании фазы III (HPV-015), в котором приняли участие 5777 женщин в возрасте 26 лет и старше. Исследование было проведено в Северной Америке, Латинской Америке, Азиатско-тихоокеанском регионе и Европе, и в него могли быть включены женщины с заболеванием/инфекцией ВПЧ в анамнезе. Промежуточный анализ был проведен, когда все участницы исследования завершили визит в рамках исследования на 48 месяцев.

Первичный анализ эффективности был проведен в когорте СП для оценки эффективности и в ОКВ.

Резюме по эффективности вакцины в отношении персистенции инфекции в течение 6 месяцев, связанной с ВПЧ-16/18 (значимый суррогатный маркер рака шейки матки), представлено в следующей таблице.

Таблица 7: Эффективность вакцины в отношении 6-месячной персистирующей инфекции, связанной с ВПЧ-16/18, в когортах СП и ОКВ

| Конечная точка по ВПЧ-16/18 | СП ⁽¹⁾ | | | ОКВ ⁽²⁾ | | |
|-----------------------------|-------------------|----------|---------------------------------|--------------------|----------|---------------------------------|
| | Церварикс® | Контроль | Эффективность, % (97,7 % ДИ) | Церварикс® | Контроль | Эффективность, % (97,7 % ДИ) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| 6М ПИ | 6/1859 | 34/1822 | 82,9% (53,8, 95,1) | 71/2767 | 132/2776 | 47% (25,4, 62,7) |

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

⁽¹⁾ введены 3 дозы вакцины, отрицательный результат исследования на ДНК и отсутствие антител в месяц 0 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 в месяц 0. Включены 15 % человек с заболеванием/инфекцией ВПЧ в анамнезе.

Эффективность вакцины в отношении 6-месячной персистирующей инфекции составила 79,1 % (97,7 % ДИ [27,6; 95,9]) для ВПЧ-31 и 76,9 % (97,7 % ДИ [18,5; 95,6]) для ВПЧ-45 в когорте СП (введены 3 дозы вакцины, отрицательный результат исследования на ДНК в месяц 0 и месяц 6 к соответствующему типу ВПЧ).

Эффективность вакцины в отношении 6-месячной персистирующей инфекции составила 23,2 % (97,7 % ДИ [-23,3; 52,5]) для ВПЧ-31 и 67,7 % (97,7 % ДИ [35,9; 84,9]) для ВПЧ-45 в ОКВ.

Иммуногенность

Иммунный ответ на вакцину Церварикс® после курса первичной вакцинации

Минимальный уровень антител, связанный с защитой от CIN 2 или 3 степени или защитой от персистирующей инфекции, связанной с вакцинными типами ВПЧ, не был выявлен для вакцин против ВПЧ.

Иммунный ответ в виде выработки антител на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 был измерен с помощью типоспецифического прямого метода ИФА (версия 2, методика MedImmune, модифицированная компанией ГСК), в отношении которого была показана строгая корреляция с реакцией нейтрализации псевдовироиона (PBNA).

Иммуногенность, индуцированная тремя дозами вакцины Церварикс®, была оценена у 5465 женщин в возрасте от 9 до 55 лет и более чем у 800 лиц мужского пола в возрасте от 10 до 18 лет.

В клинических исследованиях более чем у 99 % изначально серонегативных лиц развилась сероконверсия к обоим типам ВПЧ, 16 и 18, через один месяц после введения третьей дозы вакцины. Средние геометрические титров (СГТ) индуцированного вакциной IgG были существенно выше титров, отмеченных у женщин, ранее инфицированных, но излечившихся от ВПЧ-инфекции (естественное инфицирование). У изначально серопозитивных и серонегативных лиц подобные титры антител были достигнуты после вакцинации.

Продолжительность иммунного ответа на вакцину Церварикс®

В исследовании 001/007, в которое были включены женщины в возрасте 15–25 лет на момент вакцинации, проводили оценку иммунного ответа в виде выработки антител на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в течение до 76 месяцев после введения первой дозы вакцины. В исследовании 023 (подгруппа исследования 001/007) иммунный ответ продолжали оценивать до 113 месяцев. У 92 участников в группе вакцинированных были получены данные по иммуногенности в интервале [M107–M113] после введения первой дозы вакцины, медиана продолжительности наблюдения составила 8,9 года. Из этих участников 100 % (95 % ДИ: 96,1; 100) оставались серопозитивными по антителам к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в ИФА.

СГТ индуцированного вакциной IgG к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 достигали максимума к

месяцу 7, а затем постепенно понижались, достигая плато с 18 месяца до интервала [M107–M113], при этом СГТ к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в ИФА были не менее чем в 10 раз выше, чем СГТ в ИФА, отмеченные у женщин, излечившихся от естественной ВПЧ-инфекции.

В исследовании 008 иммуногенность в течение периода продолжительностью до 48 месяцев была аналогична иммунному ответу, отмеченному в исследовании 001. Аналогичный кинетический профиль наблюдался для нейтрализующих антител.

В другом клиническом исследовании (исследование 014), проведенном с участием женщин в возрасте от 15 до 55 лет, у всех участниц исследования наблюдалась сероконверсия к обоим типам ВПЧ, 16 и 18, после введения третьей дозы (в месяц 7). Однако СГТ были ниже у женщин в возрасте старше 25 лет. Тем не менее, все женщины оставались сероположительными к обоим типам ВПЧ на протяжении всей фазы наблюдения (до месяца 18), а уровни антител были на порядок выше таковых, отмечаемых после естественного инфицирования.

Сведения, подтверждающие анамнестический (иммунологическая память) ответ

В исследовании 024 (подгруппа исследования 001/007) провокационная доза вакцины Церварикс® была введена 65 лицам со средним интервалом 6,8 года после введения первой дозы вакцины. Анамнестический иммунный ответ в виде выработки антител на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (ИФА) был отмечен через одну неделю и один месяц после введения провокационной дозы, СГТ через один месяц после введения провокационной дозы превышали таковые, отмеченные через один месяц после проведения 3-дозовой первичной вакцинации.

Перенос данных по эффективности вакцины Церварикс® у молодых взрослых женщин на подростков

По данным совокупного анализа данных клинических исследований (ВПЧ-029, -30 и -48) у 99,7 % и 100 % девочек в возрасте 9 лет после введения третьей дозы (в месяц 7) произошла сероконверсия к типам ВПЧ-16 и ВПЧ-18 соответственно, а СГТ были по меньшей мере в 1,4 и 2,4 раза выше по сравнению с таковыми у девушек в возрасте 10–14 лет и 15–25 лет соответственно.

В двух клинических исследованиях (HPV-012 и HPV-013), проведенных при участии девочек в возрасте 10–14 лет, у всех лиц после введения третьей дозы (в месяц 7) произошла сероконверсия к обоим типам ВПЧ-16 и ВПЧ-18, а СГТ были по меньшей мере в 2 раза выше по сравнению с женщинами в возрасте от 15 до 25 лет.

В клинических исследованиях (HPV-070 и HPV-048), проведенных при участии девочек в возрасте 9–14 лет, получивших вакцину в соответствии с 2-дозовой схемой (0, 6 месяцев или 0, 12 месяцев), и при участии молодых женщин в возрасте 15–25 лет, получивших вакцину Церварикс® в соответствии со стандартной схемой 0, 1, 6 месяцев, у всех лиц произошла сероконверсия к обоим типам ВПЧ-16 и ВПЧ-18 через один месяц после введения второй дозы. Иммунный ответ после введения двух доз девочкам и девушкам в возрасте 9–14 лет был не менее эффективен, чем иммунный ответ после введения 3 доз девушкам в возрасте 15–25 лет.

На основании этих данных по иммуногенности был сделан вывод об эффективности вакцины Церварикс® в возрасте от 9 до 14 лет.

Иммуногенность у женщин в возрасте 26 лет и старше

В исследовании фазы III (HPV-015) у женщин в возрасте 26 лет и старше во временной точке месяца 48, т.е. через 42 месяца после завершения полного курса вакцинации, 100 % и 99,4 % изначально серонегативных женщин оставались сероположительными по анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 антителам соответственно. Все изначально серопозитивные женщины оставались серопозитивными по анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 антителам. Титры антител достигали максимума к месяцу 7, а затем постепенно снижались к месяцу 18 и стабилизировались, достигая плато, к месяцу 48.

Иммуногенность у лиц мужского пола в возрасте 10–18 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 ВПЧ-18, и значения СГК были не меньше, чем наблюдавшиеся у женщин в возрасте от 15 до 25 лет в исследовании HPV-012.

Перенос данных по клинической эффективности в отношении поражений анального канала и рака

Исследований эффективности вакцины Церварикс® в отношении предраковых поражений анального канала не проводили. Однако в исследованиях, проведенных с участием девочек в возрасте 9-14 лет (исследование HPV-071) и женщин в возрасте 18–45 лет (исследование HPV-010), был стабильно продемонстрирован стойкий более высокий иммунный ответ при применении вакцины Церварикс® по сравнению с вакциной сравнения, данные по эффективности которой в отношении предраковых поражений анального канала являются окончательными и демонстрируют защиту.

Иммуногенность у ВИЧ-инфицированных женщин

В исследовании HPV-020, проведенном в Южной Африке, 22 не инфицированные ВИЧ и 42 инфицированные ВИЧ женщины (клиническая стадия 1 по ВОЗ; когорта СП для анализа иммуногенности) получили вакцину Церварикс®. Все женщины были сероположительны по ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в ИФА через один месяц после введения третьей дозы (в месяц 7), и сероположительность по ВПЧ-16 и ВПЧ-18 сохранялась до месяца 12. СГТ были ниже в группе ВИЧ-инфицированных (не перекрывающиеся 95 % доверительные интервалы). Клиническая значимость этих результатов неизвестна. Функциональные антитела не были определены. Информация о защите от персистирующей инфекции или предраковых поражений у ВИЧ-инфицированных женщин отсутствует.

Показания к применению

- профилактика предраковых аногенитальных поражений (шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала) и рака шейки матки и анального канала, обусловленных онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), начиная с 9-летнего возраста.

Способ применения и дозы

Церварикс® вводится внутримышечно в дельтовидную область плеча. Церварикс® ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутрисосудисто или внутрикожно! Данные о подкожном введении вакцины Церварикс® отсутствуют.

Рекомендуется вводить вакцину пациенту в положении лежа или сидя во избежание осложнений при возможном падении в обморок!

Если Церварикс® вводят одновременно с другой инъекционной вакциной, вакцины всегда следует вводить в разные участки тела

Схема вакцинации зависит от возраста женщины.

| Возраст на момент введения первой дозы | Иммунизация и график вакцинации |
|--|--|
| от 9 до 14 лет включительно* | 2 дозы, каждая по 0,5 мл. Вторая доза вакцины вводится между 5-ым и 13-ым месяцами после первой дозы* или 3 дозы ** по 0.5 мл по схеме 0, 1, 6 месяцев*** |
| от 15 лет и старше (до 55 лет) | 3 дозы по 0.5 мл по схеме 0, 1, 6 месяцев*** |

* Если вторая доза вакцины вводится ранее 5 месяцев после введения первой дозы, обязательно назначение третьей дозы вакцины.

** Трёхдозовая схема рекомендуется согласно утвержденному графику вакцинации в РК

*** При необходимости вторая доза может быть введена между 1-м и 2.5 месяцами после введения первой дозы, третья доза – между 5-м и 12-м месяцами после введения первой дозы.

Необходимость введения бустерной дозы не установлена.

В случае вакцинации препаратом Церварикс®, рекомендовано завершить полный курс вакцинации именно этой вакциной.

Инструкция по использованию вакцины в предварительно заполненных шприцах

При хранении вакцины возможно образование осадка белого цвета и прозрачной надосадочной жидкости, что не является признаком несоответствия вакцины.

Перед использованием шприц необходимо хорошо встряхнуть. Внешний вид вакцины должен быть проверен на предмет наличия посторонних частиц и заявленного внешнего вида до и после встряхивания шприца. После встряхивания вакцина приобретает вид мутной суспензии белого цвета. Если вакцина не соответствует приведенному описанию или содержит посторонние частицы, ее следует уничтожить. Не использовать, если вакцина была заморожена! По возможности применяйте вакцину сразу после извлечения из холодильника.

Возможно применение вакцины при ее хранении в пределах от +8 °С до +25 °С в течение трех дней или в течение одного дня при температуре от +25 °С до +37 °С.

1. Возьмитесь рукой за **цилиндр** шприца; не держите шприц за поршень.
2. Открутите колпачок шприца круговыми движениями против часовой стрелки.
3. Плотно присоедините иглу к шприцу, закручивая ее по часовой стрелке
4. Снимите с иглы защитный колпачок
5. Введите вакцину



Любые неиспользованные материалы и отходы должны быть уничтожены согласно местным требованиям по работе с биоопасным материалом.

Побочные действия

Краткий обзор профиля безопасности

В клинических исследованиях, в которые были включены девочки и женщины в возрасте от 10 до 72 лет (из которых у 79,2 % возраст составлял 10–25 лет на момент включения в исследование), вакцина Церварикс® была введена 16142 женщинам, в то время как контрольный препарат получили 13811 женщин. Данные участники находились под наблюдением для выявления серьезных нежелательных явлений на протяжении всего периода исследования. В заранее определенной подгруппе участников (Церварикс® = 8130 в сравнении с контролем = 5786) наблюдение в отношении нежелательных явлений проводили в течение 30 дней после каждой инъекции. В двух клинических исследованиях, в которые были включены участники мужского пола в возрасте 10–18 лет, 2617 мужчин получили вакцину Церварикс® с последующим активным контролем безопасности.

Наиболее распространенной нежелательной реакцией, наблюдавшейся после введения вакцины, была боль в месте введения, которая возникала после введения 78 % всех доз. Большинство из этих реакций были легкой или средней степени тяжести и длились недолго.

Перечень нежелательных реакций в виде таблицы

Нежелательные реакции, которые считались по крайней мере возможно связанными с вакцинацией, были классифицированы по частоте.

Частоту встречаемости регистрировали следующим образом:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

| Класс систем органов | Частота встречаемости | Нежелательные реакции |
|---|-----------------------|------------------------------------|
| Клинические исследования | | |
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Нечасто | Инфекция верхних дыхательных путей |
| Нарушения со стороны | Очень часто | Головная боль |

| Класс систем органов | Частота встречаемости | Нежелательные реакции |
|---|-----------------------|---|
| нервной системы | Нечасто | Головокружение |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Часто | Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, диарею и боль в животе |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Часто | Зуд/кожный зуд, сыпь, крапивница |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Очень часто | Миалгия |
| | Часто | Артралгия |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Очень часто | Реакции в месте инъекции, включая боль, покраснение, припухлость; повышенная утомляемость |
| | Часто | Лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$) |
| | Нечасто | Прочие реакции в месте введения, включающие уплотнение, местная парестезия |
| Пострегистрационный опыт применения | | |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Неизвестно* | Лимфаденопатия |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Неизвестно* | Аллергические реакции (в том числе, анафилактические и анафилактоидные реакции), ангионевротический отек |
| Нарушения со стороны нервной системы | Неизвестно* | Обморочные состояния или вазовагальные реакции на инъекцию, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями (см. раздел 4.4) |

*В связи со спонтанным характером сообщений невозможно достоверно оценить их частоту встречаемости.

В клинических исследованиях аналогичный профиль безопасности был отмечен у участников с предшествующей или текущей ВПЧ-инфекцией по сравнению с участниками с отрицательным результатом анализа на ДНК онкогенных типов ВПЧ или участниками, серонегативными по антителам к ВПЧ-16 или ВПЧ-18.

Противопоказания

- возраст до 9 и старше 55 лет
- гиперчувствительностью к любому компоненту вакцины в анамнезе
- беременность, период лактации

Церварикс[®] нельзя вводить внутрисосудисто или внутрикожно.

Церварикс[®] не рекомендуется к применению у женщин, пытающихся забеременеть.

Лекарственные взаимодействия

Вакцина Церварикс[®] может назначаться совместно с другими комбинированными вакцинами, содержащими коклюшный, дифтерийный и столбнячный анатоксины (АК₆ДС), совместно с инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита или без нее; инактивированной вакциной против гепатита А, гепатита В и комбинированной вакциной против гепатитов А и В. При совместном применении вакцины Церварикс[®] с комбинированной вакциной против гепатитов А и В не наблюдается какого-либо влияния на иммунный ответ на вакцину против гепатита А; в случае анти-НВs антител, их титр был ниже при комбинированном назначении с вакциной Церварикс[®], но клиническое значение данного факта неизвестно, т.к. уровень серопротекции оставался неизменным. Соотношение субъектов с уровнем анти-НВs ≥ 10 мМЕ/мл составил 98.3 % при назначении двух вакцин в комбинации по сравнению со 100 % при назначении вакцины против гепатитов А и В отдельно.

В случае одновременного применения вакцины Церварикс[®] с другими вакцинами,

необходимо вводить вакцины в разные участки тела.

Прием пероральных гормональных контрацептивов не влияет на эффективность вакцины Церварикс®.

У пациенток, получающих иммунодепрессанты, адекватный иммунный ответ на вакцинацию может быть не достигнут.

Несовместимость

Вакцина не должна смешиваться с другими препаратами.

Особые указания

Перед вакцинацией требуется тщательно изучить медицинскую карточку пациента (особенно в отношении предыдущей вакцинации и вероятных нежелательных эффектов) и провести клиническое обследование.

В связи с возможностью развития в редких случаях анафилактической реакции, привитые должны находиться под медицинским наблюдением в течение 30 минут, а процедурные кабинеты должны быть обеспечены соответствующими лекарственными препаратами.

Возможно развитие обморочного состояния как психологической реакции на инъекционный путь введения препарата, в связи с чем, необходимо предупредить возможные ушибы и ранения при падении пациента. Поэтому рекомендуется вводить вакцину пациенту в положении лежа или сидя.

Обморок может сопровождаться некоторыми неврологическими симптомами, такими как нарушение зрения, парестезии, тонико-клонические движения.

Как и в случае с другими вакцинами, вакцинация должна быть отложена у лиц с острыми лихорадочными заболеваниями. Наличие незначительных инфекций (простуда) не является противопоказанием для вакцинации.

Вакцину Церварикс® ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутрисосудисто или внутрикожно. На настоящий момент нет данных о возможности подкожного введения вакцины Церварикс®.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении вакцины Церварикс® пациентам с тромбоцитопенией или нарушением свертывающей системы крови, поскольку во время внутримышечного введения возможно возникновение кровотечений.

Как и в случае с любой другой вакциной, адекватный иммунный ответ достигается не всегда.

Вакцина Церварикс® защищает от возникновения заболеваний, вызываемых только типами ВПЧ 16 и 18 и некоторыми другими онкогенными типами ВПЧ, поэтому необходимо соблюдать соответствующие меры во избежание передачи заболеваний, передающихся половым путем.

Препарат Церварикс® является профилактической вакциной. Он не предназначен для предотвращения прогрессирования заболевания, связанного с ВПЧ, имевшегося до начала вакцинации, а также для лечения ВПЧ инфекции (рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия).

Вакцинация не заменяет стандартную процедуру скрининга шейки матки. Так как ни одна вакцина не гарантирует 100 % защиты от возникновения заболевания, а также факт того, что вакцина Церварикс® не защищает от всех онкогенных штаммов или имеющейся ВПЧ инфекции, скрининг остается критически важным моментом в раннем выявлении патологии и должен проводиться в соответствии с местными рекомендациями.

Нет данных об использовании вакцины Церварикс® у лиц с нарушениями иммунореактивности (за исключением ВИЧ-инфицированных) и лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. Адекватный иммунный ответ у таких пациентов может быть не достигнут.

Полная продолжительность защитного иммунитета и необходимость в бустерной вакцинации не установлена. Сохранившийся защитный эффект наблюдался через 9,4 лет после введения первой дозы, клинические исследования по определению длительности защиты продолжаются.

Нет данных по безопасности, эффективности и иммуногенности взаимозаменяемых вакцин для препарата Церварикс®.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность вакцины Церварикс® не оценивалась у детей в возрасте до 9 лет.

Применение у лиц старше 55 лет

У взрослых в возрасте старше 55 лет безопасность и эффективность вакцины Церварикс® не оценивалась.

Беременность и период лактации

Фертильность

Нет данных.

Беременность

Специальных исследований с применением вакцины у беременных женщин не проводили. Данные по беременным женщинам, полученные в рамках регистров беременных, эпидемиологических исследований и случайного применения во время клинических исследований, недостаточны для заключения о том, влияет или нет вакцинация Церварикс® на риск нежелательных исходов беременности, включая самопроизвольный аборт.

Однако во время программы клинических исследований было зарегистрировано всего 10476 случаев беременности, в том числе, у 5387 женщин, получавших Церварикс®. В целом доля беременных женщин с определенными исходами (например, рождение нормального ребенка, рождение ребенка с аномалиями, в том числе, врожденными, преждевременные роды и самопроизвольный аборт) была сходной между группами терапии.

В исследованиях на животных не было выявлено прямых или косвенных неблагоприятных воздействий в отношении фертильности, беременности, развития эмбриона/плода, родов или постнатального развития.

В качестве меры предосторожности желательно избегать применения вакцины Церварикс® во время беременности. Беременным или пытающимся забеременеть женщинам рекомендуется отложить или прервать вакцинацию до завершения беременности.

Лактация

Специфические исследования по применению вакцины Церварикс® во время грудного вскармливания не проводились.

Вакцина Церварикс® назначается во время лактации только в случае, если польза от вакцинации превышает возможные риски.

Серологические данные предполагают обнаружение антител анти-ВПЧ 16 и 18 в грудном молоке, тем не менее, неизвестно, проникают ли в молоко вакциноиндуцированные антитела.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Специальных исследований о влиянии вакцины на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами не проводилось. Однако некоторые из эффектов, упомянутые в разделе «Побочные действия», могут временно повлиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Передозировка

До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось.

Форма выпуска и упаковка

Суспензия для инъекций, 0.5 мл/доза. Предварительно заполненный шприц, укупоренный колпачком бутиловым, в комплекте с иглой вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Транспортировка при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Срок хранения

4 года

Вакцину Церварикс® следует использовать как можно скорее после извлечения из холодильника.

Была продемонстрирована стабильность вакцины в случае хранения вне холодильника до 3 суток при температуре 8-25 °С или до одних суток при температуре 25–37 °С. Если вакцина не была использована к концу этого периода, ее следует утилизировать.

Условия отпуска из аптек

По рецепту (для специализированных учреждений)

Производитель/Владелец регистрационного удостоверения

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия

(Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart)

Упаковщик

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Бельгия

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

Церварикс является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство компании «ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд» в Казахстане
050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

*Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите
на сайте www.dari.kz*