



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЦЕРВАРИКС™

(вакцина против вируса папилломы человека типов 16 и 18)
(рекомбинантная, содержащая адъювант AS04)

Торговое название препарата: Церварикс™

Лекарственная форма: суспензия для инъекций

Состав:

1 доза (0,5 мл) содержит:

активное вещество:

L1 протеин¹ вируса папилломы человека типа 16 20 мкг

L1 протеин¹ вируса папилломы человека типа 18 20 мкг

вспомогательные вещества:

3-О-дезацил-4'-монофосфорил-липид А (МФЛ)² 50 мкг

гидроксид алюминия, гидратированный² 0,5 мг Al³⁺

натрия хлорид 4,4 мг

натрия дигидрофосфата дигидрат 0,624 мг

вода для инъекций до 0,5 мл

¹ L1 протеин в виде неинфекционных вирусоподобных частиц (ВПЧ) получен по технологии рекомбинантной ДНК с использованием системы экспрессии бакуловируса

² Запатентованная компанией GlaxoSmithKline адъювантная система AS04 состоит из гидроксида алюминия и 3-О-дезацил-4'-монофосфорил-липида А (МФЛ) (см. раздел *Фармакодинамика*)

Описание: мутная белая суспензия.

В результате хранения может образоваться белый осадок с бесцветной надосадочной жидкостью.

Фармакотерапевтическая группа: вакцины против папилломовирусной инфекции, вирусы папилломы человека типов 16 и 18

Код АТХ: J07BM02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Доказано, что во всем мире практически во всех случаях рак шейки матки обусловлен персистенцией онкогенных типов ВПЧ. Вакцина Церварикс™ — рекомбинантная вакцина, не содержащая инфекционного агента, изготовленная из высокоочищенных вирусоподобных частиц (ВПЧ) основного капсидного белка L1 онкогенных типов ВПЧ 16 и 18. Вирусоподобные частицы не содержат вирусной ДНК, поэтому не могут инфицировать клетку или быть причиной развития заболевания. Исследования на животных продемонстрировали, что эффективность вакцин с вирусоподобными частицами белка L1 в значительной степени обусловлена появлением гуморального иммунного ответа и клеточно-опосредованной иммунологической памяти.

Вакцина Церварикс™ содержит адъювант AS04, который продемонстрировал в клинических исследованиях способность вызывать более высокий и более продолжительный уровень иммунного ответа по сравнению с теми же антигенами, к которым в качестве адъюванта добавлена только соль алюминия [Al(OH)₃].

Инвазивный рак шейки матки включает в себя плоскоклеточную цервикальную карциному (84%) и аденокарциному (16%; до 20% по данным скрининг программ в развитых странах).

ВПЧ-16 и ВПЧ-18 ответственны за возникновение примерно 70% случаев рака шейки матки и за 80% случаев рака вульвы и влагалища, 90% случаев анального рака, 70% случаев интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN 2/3) и влагалища (VaIN 2/3) высоких степеней, ассоциированных с ВПЧ, и 78% интраэпителиальной неоплазии анального канала (AIN 2/3) высокой степени, ассоциированной с ВПЧ, во всех регионах по всему миру.

Другие онкогенные типы ВПЧ (ВПЧ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) также могут вызвать развитие аногенитального рака. ВПЧ-16, -18, -45 и -31 – это 4 наиболее распространенных типа ВПЧ, выявляемых при плоскоклеточной цервикальной карциноме (около 76%) и аденокарциноме (около 91%).

Сведения, подтверждающие анамнестический (иммунологическая память) ответ

Введение бустерной дозы в среднем через 6,8 лет после первой вакцинации вызывало анамнестический иммунный ответ на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (при определении методом *ELISA* и методом нейтрализации псевдовироиона) на 7-й день. Через один месяц после введения бустерной дозы средние геометрические значения титров антител (СГТ) превышали таковые, отмеченные через один месяц после курса первичной вакцинации.

Анамнестический ответ также наблюдался в отношении родственных типов ВПЧ-31 и ВПЧ-45 (при определении методом *ELISA*).

Профилактическая эффективность

Клиническая эффективность у женщин в возрасте от 15 до 25 лет

Эффективность вакцины Церварикс™ была оценена в 2 контролируемых двойных слепых, рандомизированных клинических исследованиях (HPV-001/007 и HPV-08) с участием в общей сложности 19 778 женщин в возрасте от 15 до 25 лет на момент включения в исследование.

Клиническое исследование HPV-001/007 было проведено в Северной Америке и Латинской Америке. В исследовании HPV-023 наблюдали за участницами исследования 001/007 из бразильской когорты. Критериями включения в исследования были: отсутствие ДНК онкогенных ВПЧ типов (ВПЧ-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 и -68) в соскобе шейки матки, серонегативность относительно антител к вирусам ВПЧ-16 и ВПЧ-18 и нормальные цитологические показатели. Эти характеристики типичны для популяции женщин, не инфицированных онкогенными типами ВПЧ до вакцинации.

Клиническое исследование HPV-008 было проведено в Северной Америке, Латинской Америке, Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Австралии. Перед вакцинацией были проведены исследования на ДНК онкогенных типов ВПЧ (ВПЧ-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 и -68) и исследование сыворотки крови на антитела к ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Женщины были вакцинированы независимо от исходных результатов цитологического исследования, серологического статуса по ВПЧ и ДНК-статуса. Такие характеристики типичны для популяции, которая включает женщин с признаками инфекции в анамнезе и/или текущей ВПЧ-инфекции.

Как и в любых исследованиях профилактической эффективности, лица, первично инфицированные ВПЧ определенного типа, не привлекались к оценке эффективности этого типа.

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-й (CIN) и 3-й (CIN2+) степени была использована в клинических исследованиях в качестве суррогатного маркера рака шейки матки. Также было продемонстрировано, что персистирующая инфекция продолжительностью, как минимум, 6 месяцев, является значимым суррогатным маркером рака шейки матки. Хотя CIN 1-й степени не является суррогатным маркером рака шейки матки, при наличии такого поражения необходимо медицинское наблюдение.

1. Эффективность вакцины в отношении ВПЧ-16/-18 у исходно не инфицированных онкогенными типами ВПЧ женщин (исследование HPV-001/007/023).

Результаты по эффективности по гистологическим конечным точкам, связанным с ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 (ВПЧ-16/-18), которые отмечали в исследовании HPV-001/007 (общая

когорта, то есть женщины, которые получили хотя бы одну дозу вакцины), представлены в Таблице 1.

Таблица 1 Эффективность вакцины в предотвращении случаев CIN2+ и CIN1+, ассоциированных с ВПЧ-16 и ВПЧ-18

Конечная точка по ВПЧ-16/-18	Церварикс™, N=481	Контроль (соль алюминия), N=470	Эффективность,% (95% ДИ)
	Количество случаев		
CIN2+ ⁽¹⁾	0	9	100 (51,3; 100)
CIN1+ ⁽²⁾	0	15	100 (73,4; 100)

⁽¹⁾ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2-й степени и выше;
⁽²⁾ Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1-й степени и выше.

Эффективность в отношении цитологических аномалий, связанных с ВПЧ-16/-18, составила 96,7% (95% ДИ: 87,3; 99,6).

Эффективность в отношении персистирующей ВПЧ-16/-18 инфекции составила 98,2% (95% ДИ: 89,5; 100) и 96,9% (95% ДИ: 81,4; 99,9) при использовании определения с продолжительностью инфекции 6 месяцев и 12 месяцев, соответственно.

В исследовании HPV-023 женщин (N=437) наблюдали в течение периода продолжительностью до 9,4 лет (около 113 месяцев) после введения первой дозы. В группе вакцинированных не было зарегистрировано новых случаев инфекции или гистопатологических поражений, ассоциированных с ВПЧ-16/-18. В группе плацебо отмечали 4 случая персистенции инфекции в течение 6 месяцев, 1 случай персистенции инфекции в течение 12 месяцев и 1 случай CIN1+, связанной с ВПЧ-16/-18.

В описательном комбинированном анализе данных исследований HPV-001/007/023 эффективность в отношении случаев инфицирования ВПЧ-16/-18 и 6-месячной персистирующей инфекции составила 91,0% (95% ДИ: 80,3; 96,5) и 96,8% (95% ДИ: 80,4; 99,9), соответственно. Несмотря на признаки того, что женщины продолжали подвергаться риску воздействия ВПЧ-инфекций, как отмечалось в контрольной группе, доказательств снижения уровня защиты у вакцинированных женщин не наблюдалось.

2. Эффективность вакцины у женщин с признаками инфекции в анамнезе и/или текущей ВПЧ-инфекции (исследование HPV-008)

2.1 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 (когорта КСП: включает женщин, получивших 3 дозы вакцины и не инфицированных соответствующим типом ВПЧ в месяц 0 и месяц 6) и общей когорте вакцинированных-1 (когорта ОКВ-1: включает женщин, получивших, по крайней мере, одну дозу вакцины и не инфицированных соответствующим типом ВПЧ в месяц 0). В обе когорты были включены женщины с исходными результатами цитологического исследования в пределах нормы или высокодифференцированными поражениями и исключены только женщины с низкодифференцированными поражениями (0,5%) по результатам цитологического исследования.

Кроме того, анализ эффективности был проведен для расширенной общей когорты вакцинированных (ОКВ) и ОКВ-когорте не инфицированных (ОКВ-Н).

В исследовании HPV-008 примерно у 26% женщин были признаки инфекции в анамнезе и/или текущей инфекции ВПЧ-16/-18, и менее чем у 1% женщин были положительными результаты исходного исследования на оба типа ДНК ВПЧ, ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Окончательный анализ исследования HPV-008 был инициирован событием, то есть был проведен при возникновении в КСП когорте как минимум 36 случаев CIN2+, ассоциированных с ВПЧ-16/-18. Период дальнейшего наблюдения длился в среднем 39 месяцев после введения первой дозы.

Анализ на конечной стадии исследования осуществлялся в конце 4-летнего периода наблюдения (то есть через 48 месяцев после введения первой дозы) и включал всех лиц из общей когорты вакцинированных (ОКВ).

В предусмотренном протоколом анализе была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины в отношении CIN1+ и CIN2+, ассоциированных с ВПЧ-16/-18, для обеих когорт – КСП и ОКВ-1.

Дальнейшее исследование установило, что в нескольких случаях CIN3+, CIN1+ и CIN2+ в области поражения было выделено несколько онкогенных типов ВПЧ одновременно. Для того, чтобы различать тип (ы) ВПЧ, наиболее вероятно ответственные за поражение, и тип (ы) ВПЧ, для которых показана только временная связь с поражением, было применено выделение типа ВПЧ (поисковый анализ). При выделении типа ВПЧ были приняты во внимание 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. На основании выделения типов ВПЧ при анализе были исключены случаи (в группе вакцинированных и контрольной группе), которые не были оценены как имеющие причинно-следственную связь с инфекцией ВПЧ-16 или инфекцией ВПЧ-18, развившейся во время исследования.

Результаты, полученные при проведении обоих анализов (то есть, предусмотренный протоколом анализ и определение типа ВПЧ), приведены в Таблице 2.

Таблица 2 Эффективность вакцины в отношении CIN1+, CIN2+, CIN3+, ассоциированных с ВПЧ-16/-18

Конечная точка по ВПЧ-16/-18	Окончательный анализ исследования					Анализ на конечной стадии исследования				Эффективность % (95% ДИ)	
	Церварикс™		Контрольная группа		Эффективность % (96,1% ДИ)	Церварикс™		Контрольная группа			
	N	n	N	n		N	n	N	n		
Предусмотренный протокол анализ (КСП и ОКВ-1)											
CIN 3+	КСП (1)	7344	2	7312	10	80.0% (0.3;98.1)	7338	2	7305	24	91.7% (66.6;99.1)
	ОКВ-1(2)	8040	2	8080	22	90.9% (60.8;99.1)	8068	2	8103	40	95.0% (80.7;99.4)
CIN 2+	КСП (1)	7344	4	7312	56	92.9% (79.9;98.3)	7338	5	7305	97	94.9% (87.7;98.4)
	ОКВ-1(2)	8040	5	8080	91	94.5% (86.2;98.4)	8068	6	8103	135	95.6% (90.1;98.4)
CIN 1+	КСП (1)	7344	8	7312	96	91.7% (82.4;96.7)	7338	12	7305	165	92.8% (87.1;96.4)
	ОКВ-1(2)	8040	11	8080	135	91.8% (84.5;96.2)	8068	15	8103	210	92.9% (88.0;96.1)
Определение типа ВПЧ (поисковый анализ) (КСП и ОКВ-1)											
CIN 3+	КСП (1)	7344	0	7312	8	100% (36.4; 100)	7338	0	7305	22	100% (81.8;100)
	ОКВ-1(2)	8040	0	8080	20	100% (78.1;100)	8068	0	8103	38	100% (89.8;100)
CIN 2+	КСП (1)	7344	1	7312	53	98.1% (88.4;100)	7338	1	7305	92	98.9% (93.8;100)
	ОКВ-1(2)	8040	2	8080	87	97.7% (91.0;99.8)	8068	2	8103	128	98.4% (94.3;99.8)
CIN 1+	КСП (1)	7344	2	7312	90	97.8% (91.4;99.8)	7338	3	7305	154	98.1% (94.3;99.6)
	ОКВ-1(2)	8040	5	8080	128	96.1% (90.3;98.8)	8068	6	8103	196	97.0% (93.3;98.9)

N = количество женщин, включенных в каждую группу
n = количество случаев
(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 относительно соответствующего типа ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18);
(2) введена как минимум одна доза вакцины, отрицательный результат исследования на ДНК и отсутствие антител в месяц 0 относительно соответствующего типа ВПЧ (ВПЧ-16 или ВПЧ-18).

В дополнение, на момент проведения окончательного анализа исследования была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины в отношении CIN2+, ассоциированной с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, по отдельности для обеих когорт и каждого анализа.

Также была оценена эффективность вакцины в отношении инфекции, персистирующей в течение 6 месяцев и 12 месяцев, и цитологических аномалий (\geq наличие атипичных клеток плоского эпителия неясного значения (\geq ASCUS)), ассоциированных с ВПЧ-16/-18. Эффективность вакцины в отношении каждой конечной точки была статистически значимой в обеих когортах:

На момент проведения окончательного анализа исследования:

- 6-месячная персистенция инфекции: 94,3% (91,5; 96,3) в когорте КСП и 90,2% (87,3; 92,6) в когорте ОКВ-1;
- 12-месячная персистенция инфекции: 91,4% (86,1; 95,0) в когорте КСП и 85,3% (79,9; 89,4) в когорте ОКВ-1;
- цитологические отклонения (\geq наличие клеток ASCUS) составляли 89,0% (84,9; 92,1) в когорте КСП и 86,7% (82,8; 89,8) в когорте ОКВ-1.

Анализ на конечной стадии исследования:

- персистенция инфекции в течение 6 месяцев: 94,3% (92,0; 96,1) в когорте КСП и 91,0% (88,5; 93,0) в когорте ОКВ-1;
- персистенция инфекции в течение 12 месяцев: 92,9% (89,4; 95,4) в когорте КСП и 88,2% (84,5%; 91,2%) в когорте ОКВ-1;
- цитологические аномалии (\geq ASCUS): 90,7% (87,8; 93,1) в когорте КСП и 88,6% (85,6; 91,0) в когорте ОКВ-1.

На момент проведения окончательного анализа исследования для обеих когорт была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины в отношении VIN1+ (интраэпителиальная неоплазия вульвы 1 степени и выше) или VaIN1+ (интраэпителиальная неоплазия влагалища 1 степени и выше), связанных с ВПЧ-16/-18: 80,0% (96,1% ДИ: 0,3; 98,1) в когорте КСП и 83,2% (96,1% ДИ: 20,2; 98,4) в когорте ОКВ-1. При анализе на конечной стадии исследования эффективность вакцины в отношении VIN1+ или VaIN1+, связанных с ВПЧ-16/-18, составила 75,1% (95% ДИ: 22,9; 94,0) в когорте КСП и 77,7% (95% ДИ: 32,4; 94,5) в когорте ОКВ-1. Было зарегистрировано 2 случая VIN2+ или VaIN2+, связанных с ВПЧ-16 или ВПЧ-18 в группе вакцинированных и 7 случаев в контрольной группе когорты КСП. Мощность исследования была недостаточной, чтобы продемонстрировать отличие между группой вакцинированных и контрольной группой по этим конечным точкам.

Не было выявлено доказательств защиты от заболевания, вызванного типами ВПЧ, к которым женщины были ДНК-положительными на момент включения в исследование. Однако женщины, которые до вакцинации уже были инфицированы одним из типов ВПЧ, содержащихся в вакцине, были защищены от клинических заболеваний, которые вызываются другим вакцинным типом ВПЧ.

2.2 Общее влияние вакцинации на бремя ВПЧ-инфекции

Общая эффективность вакцины, независимо от типа ДНК ВПЧ в очаге поражения со стратификацией по исходному типу ДНК ВПЧ и серологическому статусу, была оценена в исследовании HPV-008.

В когортах ОКВ и ОКВ-Н, которые включали всех вакцинированных женщин, была продемонстрирована эффективность вакцины в отношении CIN3+, CIN2+ и CIN1+ (Таблица 3). В этих когортах также было продемонстрировано влияние вакцины Церварикс™ на снижение случаев местной терапии в области шейки матки (процедура петлевой электроэксцизии, конизация шейки матки, ножевая или лазерная) (Таблица 3).

Когорта ОКВ-Н — это подгруппа когорты ОКВ, в которую включены женщины с исходными нормальными результатами цитологического исследования, которые были исходно ДНК ВПЧ-негативны в отношении 14 онкогенных типов ВПЧ (ВПЧ-16, -18, -31, -

33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) и серонегативны в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

Таблица 3: Эффективность вакцины независимо от типа ДНК ВПЧ в области поражения и исходного серологического статуса

		Окончательный анализ исследования					Анализ на конечной стадии исследования				
		Церварикс™		Контрольная группа		Эффективность, % (ДИ 96,1%)	Церварикс™		Контрольная группа		Эффективность, % (ДИ 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	ОКВ-Н ⁽¹⁾	5449	3	5436	23	87.0% (54.9;97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
	ОКВ ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33.4% (9.1;51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)
CIN2+	ОКВ-Н ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70.2% (54.7;80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
	ОКВ ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30.4% (16.4;42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
CIN1+	ОКВ-Н ⁽¹⁾	5449	106	5436	211	50.1% (35.9;61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2;58.8)
	ОКВ ⁽²⁾	8667	451	8682	577	21.7% (10.7;31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5;35.2)
Локальная цервикальная терапия	ОКВ-Н ⁽¹⁾	5449	26	5436	83	68.8% (50.0;81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8;79.3)
	ОКВ ⁽²⁾	8667	180	8682	240	24.7% (7.4;38.9)	8694	230	8708	344	33.2% (20.8;43.7)

N = количество женщин в каждой группе

n = количество случаев

⁽¹⁾ ОКВ-Н — включает всех вакцинированных женщин (получивших как минимум одну дозу вакцины) с исходными нормальными результатами цитологического исследования, которые были исходно ДНК ВПЧ-негативны в отношении 14 онкогенных типов ВПЧ и серонегативны в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18.

⁽²⁾ ОКВ — включает всех вакцинированных женщин (получивших как минимум одну дозу вакцины).

2.3 Профилактическая эффективность в отношении инфицирования онкогенными типами ВПЧ, отличными от ВПЧ-16 и ВПЧ-18

В исследовании HPV-008 эффективность вакцины Церварикс™ в отношении 12 онкогенных типов ВПЧ, не содержащихся в вакцине (ВПЧ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), была оценена в когортах КСП и ОКВ-1.

При анализе на конечной стадии исследования была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины в отношении CIN2+ для всех типов ВПЧ в совокупности (ВПЧ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), за исключением ВПЧ 16 и 18 типов, которая составила 54,0% (ДИ 96,1%: 34,0; 68,4) в когорте КСП и 46,0% (ДИ 96,1%: 27,0; 60,3) в когорте ОКВ-1. При анализе на конечной стадии исследования эффективность вакцины в отношении CIN2+ для всех типов ВПЧ в совокупности, за исключением типов ВПЧ-16 и -18, составила 46,8% (ДИ 95%: 30,7; 59,4) в когорте КСП и 40,8% (ДИ 95%: 25,5; 53,1) в когорте ОКВ-1.

На момент проведения окончательного анализа исследования была продемонстрирована статистически значимая эффективность вакцины в отношении 6-месячной персистирующей инфекции и в отношении CIN2+, связанной со следующими типами ВПЧ:

- 6-месячная персистирующая инфекция: типы 31, 33, 45 в когорте КСП; типы 31, 33, 45, 51 в когорте ОКВ-1.
- CIN2+: типы 31, 51, 58 в когорте КСП; типы 31, 33, 35, 51 в когорте ОКВ-1.

При анализе в конце исследования были отмечены появление большего количества случаев и нижняя граница 95% ДИ, превышающая ноль, для ВПЧ типов 31, 33, 45 и 51,

как для 6-месячной персистирующей инфекции, так и для CIN2+, в когортах КСП и ОКВ-1. Для CIN2+ нижняя граница 95% ДИ, превышающая ноль, была также отмечена для ВПЧ типа 39 в когорте КСП и ВПЧ типа 66 в когорте ОКВ-1.

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) с участием 5777 женщин в возрасте 26 лет и старше. Исследование проводилось в Северной Америке, Латинской Америке, Азиатско-Тихоокеанском регионе и Европе и позволило включить женщин с заболеваниями/инфекциями, вызванными ВПЧ, в анамнезе. Промежуточный анализ осуществлялся по завершении всеми участницами исследования визита на 48-м месяце исследования.

Первичные анализы эффективности проводили в когорте КСП для определения эффективности и в ОКВ.

Результаты по оценке эффективности вакцины в отношении 6-месячной персистирующей инфекции и/или CIN1+ (комбинированная первичная конечная точка), связанной с ВПЧ-16 и -18, приведены в Таблице 4.

Таблица 4 Эффективность вакцины в отношении 6-месячной персистирующей инфекции и/или CIN1+, связанной с ВПЧ 16 и -18 в КСП и ОКВ

Конечная точка ВПЧ-16/18	КСП ⁽¹⁾			ОКВ ⁽²⁾		
	Церварикс™	Контрольная группа	Эффективность, % (ДИ 97,7%)	Церварикс™	Контрольная группа	Эффективность, % (ДИ 97,7%)
	N=1898	N=1854		N=2772	N=2779	
	n	n	n	n		
6М ПИ и/или CIN1+	7	36	81,1% (52,1; 94,0)	90	158	43,9% (23,9; 59,0)
6М ПИ и/или CIN1+ (HPV TAA)	7	36	81,1% (52,1; 94,0)	89	155	43,5% (23,1;

N = количество женщин в каждой группе.

n = количество женщин, сообщивших как минимум об одном случае, в каждой группе.

HPV TAA = алгоритм выделения типа ВПЧ.

6М ПИ = 6-месячная персистирующая инфекция.

CIN1+ = CIN1, CIN2, CIN3, аденокарцинома *in situ* (AIS) или инвазивный рак шейки матки (ИСС).

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 относительно соответствующего типа ВПЧ (ВПЧ-16 и / или ВПЧ-18).

⁽²⁾ введена как минимум одна доза вакцины, независимо от результатов исследования на ДНК ВПЧ и серологического статуса в месяц 0. Включает 15% женщин с заболеваниями/инфекциями, вызванными 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 КСП.

Клиническая эффективность в отношении распространенных инфекций анальной области у женщин в возрасте 18-25 лет

Эффективность вакцины в отношении распространенных инфекций анальной области была оценена в исследовании HPV-009 во время визита на 4-м году исследования. Данные по эффективности вакцины в отношении ВПЧ-16/18 и типов ВПЧ-31/33/45, не входящих в состав вакцины, представлены в Таблице 5. Наличие цервикальных инфекций у тех же женщин оценивали в сравнительных целях во время того же визита.

Таблица 5 Эффективность в отношении распространенных инфекций анальной области и цервикальных инфекций, связанных с ВПЧ-16/18 и ВПЧ-31/33/45 в исследовании HPV-009

	Кол-во женщин	Кол-во инфекций, ассоциированных с ВПЧ-16/18	Эффективность вакцины в отношении ВПЧ 16/18 (95% ДИ)	Кол-во женщин	Кол-во инфекций, ассоциированных с ВПЧ-31/33/45	Эффективность вакцины в отношении ВПЧ - 31/33/45 (95% ДИ)	
Полная когорта*	Анус						
	Группа ВПЧ	2103	47	62.0% (47.1; 73.1)	Группа ВПЧ	2103	49.4% (30.3; 63.6)
	Контрольная группа	2107	124		Контрольная группа	2107	
	Шейка матки						
	Группа ВПЧ	2103	40	76.4% (67.0; 83.5)	Группа ВПЧ	2103	45.2% (27.7; 58.7)
	Контрольная группа	2107	170		Контрольная группа	2107	
Ограниченная когорта**	Анус						
	Группа ВПЧ	1003	8	83.6% (66.7; 92.8)	Группа ВПЧ	1629	61.8% (42.8; 75.0)
	Контрольная группа	986	48		Контрольная группа	1684	
	Шейка матки						
	Группа ВПЧ	1003	10	87.9% (77.4; 94.0)	Группа ВПЧ	1629	51.3% (31.9; 65.5)
	Контрольная группа	986	81		Контрольная группа	1684	

Группа ВПЧ: группа на лечении, вакцинированная вакциной Церварикс

Контрольная группа: группа на лечении, вакцинированная модифицированной вакциной Хаврикс (вакцина для профилактики гепатита А)

***Полная когорта** включала всех женщин с доступными образцами, отобранными из анального отверстия

****Ограниченная когорта** для оценки эффективности в отношении инфекций, вызываемых ВПЧ 16/18, включала женщин из полной когорты, с исходными отрицательными результатами исследования на наличие распространенных цервикальных инфекций, вызываемых ВПЧ-16 и ВПЧ-18, или исходно серонегативных к ВПЧ-16 и ВПЧ-18, и которые получили три дозы ВПЧ вакцины или контрольной вакцины. Ограниченная когорта для оценки эффективности в отношении инфекций, вызываемых ВПЧ-31/33/45, включала женщин из полной когорты, с исходными отрицательными результатами исследования на наличие распространенных цервикальных инфекций, вызываемых ВПЧ 31, 33 или 45, и которые получили три дозы ВПЧ вакцины или контрольной вакцины.

Иммуногенность, индуцированная вакциной

Гуморальный иммунный ответ на ВПЧ-16 и ВПЧ-18 был измерен с помощью типоспецифического иммуносорбентного ферментного анализа *ELISA*, в отношении которого была показана строгая корреляция с реакциями нейтрализации (включая метод реакции нейтрализации псевдовирiona, разработанный Национальным институтом по изучению рака США). В клинических исследованиях была продемонстрирована трансудация антител из сыворотки крови в слизистую оболочку шейки матки.

Иммуногенность, индуцированная 3 дозами вакцины Церварикс™, была оценена более чем у 5000 лиц женского пола в возрасте 9–55 лет и более чем у 800 лиц мужского пола в возрасте 10-18 лет.

По данным клинических исследований, более чем у 99% изначально серонегативных лиц наблюдалась сероконверсия к обоим типам ВПЧ-16 и ВПЧ-18 через 1 месяц после введения третьей дозы вакцины. Средние геометрические значения титров антител (GMT) индуцированного вакциной IgG были существенно выше титров, которые отмечали у женщин, ранее инфицированных, но излечившихся от ВПЧ-инфекции (естественное инфицирование). У изначально серопозитивных и серонегативных лиц после вакцинации были достигнуты сходные титры антител.

Иммуногенность у женщин в возрасте 15–25 лет

В клиническом исследовании HPV-001/007 иммунный ответ в отношении ВПЧ-16 и ВПЧ-18 оценивали на протяжении 76 месяцев после введения первой дозы вакцины у женщин в возрасте от 15 до 25 лет на момент проведения вакцинации. В исследовании HPV-023 иммунный ответ в подгруппе популяции исследования HPV-001/007 продолжали оценивать в течение периода продолжительностью до 9,4 лет после введения первой дозы. В исследовании HPV-023 100% женщин были сероположительными относительно обоих типов, ВПЧ-16 и ВПЧ-18, при определении методом ELISA или методом нейтрализации псевдовириона (PBNA), в течение периода продолжительностью до 9,4 года после введения первой дозы вакцины.

Средние геометрические значения титров антител (GMT) поствакцинальных антител IgG к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 достигали максимума к месяцу 7, а затем постепенно снижались, достигая уровня плато с 18-го месяца без существенных отклонений до конца периода наблюдения (месяца 113). В месяц 113 средние геометрические значения титров антител как к ВПЧ-16, так и к ВПЧ-18 по-прежнему были как минимум в 10 раз выше, чем титры, отмечаемые у женщин, инфицированных ранее, но излечившихся от ВПЧ-инфекции (естественная инфекция), а 100% женщин были серопозитивными по обоим антигенам.

В исследовании HPV-008 иммуногенность в течение периода продолжительностью до 48 месяцев была аналогична иммунному ответу, отмеченному в исследовании HPV-001/007. Аналогичный кинетический профиль отмечался для нейтрализующих антител.

Перенос данных по эффективности вакцины Церварикс™, продемонстрированной у женщин в возрасте 15–25 лет, на другие возрастные группы

По данным совокупного анализа (HPV -029, -030 и -048) у 99,7% и 100% девочек в возрасте 9 лет была выявлена сероконверсия к обоим типам ВПЧ-16 и -18 соответственно после введения третьей дозы вакцины (в месяц 7), а средние геометрические значения титров антител 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 -013), проведенных при участии девочек в возрасте 10–14 лет, у всех лиц после введения третьей дозы (в месяц 7) состоялась сероконверсия к обоим типам ВПЧ-16 и ВПЧ-18, а средние геометрические значения титров антител были, по меньшей мере, в 2 раза выше по сравнению с женщинами в возрасте 15–25 лет.

В продолжающемся клиническом исследовании (HPV -070) с участием девочек в возрасте от 9 до 14 лет, получивших вакцину по 2-дозовой схеме (0, 6 месяцев или 0, 12 месяцев), у всех участниц была выявлена сероконверсия к обоим типам ВПЧ 16 и 18 через один месяц после введения второй дозы. Было продемонстрировано, что иммунный ответ после введения двух доз лицам женского пола в возрасте 9-14 лет не менее эффективен, чем иммунный ответ после введения трех доз женщинам в возрасте 15-25 лет.

На основании данных по иммуногенности, полученных при наблюдении девочек, вакцинированных в возрасте от 9 до 14 лет, был сделан вывод об эффективности применения вакцины Церварикс™.

Иммуногенность у женщин в возрасте 26 лет и старше

В исследовании фазы III (HPV -015) с участием женщин в возрасте 26 лет и старше, во временной точке месяца 48, то есть через 42 месяца после завершения полного курса вакцинации, 100% и 99,4 % изначально серонегативных женщин оставались

серопозитивными по анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 антителам, соответственно. Титры антител достигали максимума к 7-ому месяцу, а затем постепенно снижались к месяцу 18 и стабилизировались, достигая плато, к месяцу 48.

В другом клиническом исследовании (HPV -014), проведенном с участием женщин в возрасте от 26 до 55 лет (N=362), все участницы исследования были сероположительными к обоим типам ВПЧ-16 и -18 после введения третьей дозы (в месяц 7). Средние геометрические значения титров антител в этой популяции были ниже по сравнению с группой женщин в возрасте от 15 до 25 лет. Однако, все женщины оставались серопозитивными к ВПЧ-16 и все участницы исследования, за исключением одной, оставались серопозитивными к ВПЧ-18 на протяжении всей фазы наблюдения (до месяца 48), а уровни антител были на порядок выше таковых, отмечаемых после естественного инфицирования.

Сравнение иммуногенности вакцин Церварикс™ и Гардасил

У девочек в возрасте 9-14 лет

В ходе сравнительного исследования (исследование HPV-071) у девочек в возрасте 9-14 лет вакцина Церварикс™, вводимая в соответствии с двудозной схемой вакцинации 0, 6 месяцев, продемонстрировала более высокий иммунный ответ к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 (при определении методом *ELISA*) по сравнению с вакциной Гардасил, вводимой в соответствии с двудозной 0, 6 месяцев и стандартной трехдозной 0, 2, 6 месяцев схемами вакцинации (Таблица 6).

Таблица 6 Оценка более высокой эффективности иммунного ответа к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 вакцины Церварикс™ (двудозная схема вакцинации 0, 6 месяцев) по сравнению с вакциной Гардасил (двудозная схема вакцинации 0, 6 месяцев и трехдозная схема вакцинации 0, 2, 6 месяцев) через один месяц и шесть месяцев после введения последней дозы (Общая Когорта Вакцинированных (ОКВ))

	Антитела	N	GMT	N	GMT	Соотношение GMT (Церварикс™ / Гардасил) 95% ДИ (LL; UL)
Месяц 7		Церварикс 0,6 месяцев		Гардасил 0,6 месяцев		
	Анти-ВПЧ-16	357	8256	353	4886	1.7 (1.5; 1.9)
	Анти-ВПЧ-18	357	5268	353	1166	4.5 (4.0; 5.1)
		Церварикс 0,6 месяцев		Гардасил 0,2,6 месяцев		
	Анти-ВПЧ-16	357	8256	351	4789	1.7 (1.5; 1.9)
	Анти-ВПЧ-18	357	5268	351	1636	3.2 (2.8; 3.7)
Месяц 12		Церварикс 0,6 месяцев		Гардасил 0,6 месяцев		
	Анти-ВПЧ-16	355	2217	347	1260	1.8 (1.5; 2.0)
	Анти-ВПЧ-18	355	1296	347	261	5.0 (4.3; 5.7)
		Церварикс 0,6 месяцев		Гардасил 0,2,6 месяцев		
	Анти-ВПЧ-16	355	2217	348	1567	1.4 (1.2; 1.6)
	Анти-ВПЧ-18	355	1296	348	469	2.8 (2.4; 3.2)

GMT = среднее геометрическое значение титров антител, определяемое методом ELISA

N = количество лиц с доступными результатами в поствакцинальный период

95% ДИ = 95% доверительный интервал для соотношения среднего геометрического титров антител (модель Anova – объединенная дисперсия); LL = нижняя граница, UL = верхняя граница; р-значение = 0.0001

Связь между уровнями антител и клинической эффективностью полностью не изучена.

У женщин в возрасте 18-45 лет

В сравнительном исследовании не меньшей эффективности по сравнению с вакциной Гардасил (исследование HPV-010) с участием женщин в возрасте 18-45 лет, была продемонстрирована не меньшая эффективность иммунного ответа после введения вакцины Церварикс™, в отношении нейтрализующих антител к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 во всех возрастных когортах в течение периода продолжительностью до трех лет после первого введения вакцины (Таблица 7).

Таблица 7 Оценка не меньшей эффективности* по титрам нейтрализующих антител к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в месяц 7 и месяц 60 (КСП) между вакцинами Церварикс™ и Гардасил в исследовании HPV-010

		Возраст (лет)	Церварикс™		Гардасил		Соотношение среднего геометрического титров Церварикс™/Гардасил 97.6% ДИ в месяц 7 95% ДИ в месяц 60
			N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
Месяц 7	ВПЧ-16	18-26	104	36792	103	10053	3.7 (2.6; 5.2)
		27-35	90	23908	85	4958	4.8 (3.3; 7.1)
		36-45	96	17301	83	7634	2.3 (1.5; 3.4)
	ВПЧ-18	18-26	118	16487	131	2258	7.3 (5.1; 10.4)
		27-35	102	9502	101	1043	9.1 (6.0; 13.9)
		36-45	110	9845	91	1439	6.8 (4.6; 10.2)
Месяц 60	ВПЧ-16	18-26	35	4118	40	530	7.8 (4.3; 14.0)
		27-35	43	1925	29	346	5.6 (3.0; 10.2)
		36-45	46	1784	47	765	2.3 (1.3; 4.3)
	ВПЧ-18	18-26	39	1523	52	126	12.1 (6.6; 22.1)
		27-35	54	967	36	74	13.0 (7.6; 22.2)
		36-45	55	817	51	105	7.8 (4.5; 13.3)

ED₅₀ = Расчетная Доза = разведение сыворотки, обеспечивающее 50% уменьшение сигнала по сравнению с контролем без сыворотки

GMT = среднее геометрическое значение титров антител

N = Количество женщин с доступными результатами в поствакцинальный период

Не меньшая эффективность была продемонстрирована, когда нижняя граница 97,6% ДИ или 95% ДИ была больше 0,5

*Более высокая эффективность иммунного ответа, вызванного вакциной Церварикс™, была также продемонстрирована в период до месяца 60 для нейтрализующих антител к ВПЧ-16 и ВПЧ-18 во всех возрастных когортах.

Связь между уровнями антител и клинической эффективностью полностью не изучена.

Иммуногенность у ВИЧ-инфицированных женщин

В клиническом исследовании с участием 120 ВИЧ-инфицированных женщин без клинических симптомов в возрасте от 18 до 25 лет (60 участниц получили вакцину Церварикс™), все женщины были сероположительны по обоим типам ВПЧ 16 и 18 после введения третьей дозы (месяц 7), и сероположительность по ВПЧ типа 16 и типа 18 сохранялась до месяца 12. Средние геометрические значения титров антител в этой популяции были ниже, чем наблюдались у ВИЧ отрицательных лиц, однако более чем в 15 раз превышали уровни антител, регистрируемые при естественной ВПЧ-инфекции, и были равны или превышали уровни среднего геометрического титров антител, которые характеризуют устойчивую эффективность.

В целом вакцина Церварикс™ продемонстрировала хорошую переносимость вакцинации ВИЧ-положительными пациентками в возрасте 18-25 лет в течение периода продолжительностью до 6 месяцев после введения последней дозы вакцины и в течение 12-месячного периода исследования. Вакцинация не влияла на количество CD4+ клеток, показатели вирусной нагрузки ВИЧ и клиническую стадию ВИЧ-инфекции.

Иммуногенность у лиц мужского пола в возрасте 10-18 лет

Иммуногенность вакцины у лиц мужского пола была оценена в двух клинических исследованиях HPV-011 (N=173) и HPV-040 (N=556). Полученные данные продемонстрировали аналогичную иммуногенность вакцины у лиц мужского и женского пола. В исследовании HPV-011 все участники были сероположительны по обоим типам ВПЧ – 16 и 18 и уровни среднего геометрического значения титров антител были не ниже таковых, наблюдавшихся в исследовании HPV-012 у женщин в возрасте от 15 до 25 лет.

Фармакокинетика

Оценка фармакокинетических свойств вакцин не требуется.

Клинические исследования

См. раздел *Фармакодинамика*

Доклинические данные по безопасности

По доклиническим данным на основе традиционных исследований фармакологической безопасности, острой и хронической токсичности, местной переносимости, фертильности, эмбрио-фетальной и постнатальной токсичности (вплоть до окончания периода лактации) не было выявлено особых рисков для человека.

Показания к применению

Вакцина Церварикс™ показана для профилактики персистирующей инфекции, предраковых поражений аногенитальной области (шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала) и рака шейки матки, рака вульвы и влагалища, рака анального канала (плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома), обусловленных онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) (см. разделы *Особые указания* и *Фармакодинамика*), начиная с 9-летнего возраста.

Способ применения и дозы

Схема вакцинации зависит от возраста пациента.

Возраст на момент проведения первой инъекции	Иммунизация и схема
От 9 до 14 лет включительно	Две дозы, каждая по 0,5 мл. Вторую дозу вводят в период между 5 и 13 месяцами после введения первой дозы* или Три дозы, каждая по 0,5 мл, в 0, 1, 6 месяцев**
От 15 лет и старше	Три дозы, каждая по 0,5 мл, в 0, 1, 6 месяцев**

* Если вторую дозу вакцины вводят раньше 5 месяца после введения первой дозы, обязательно должна быть введена третья доза.

**При необходимости гибкого графика вакцинации вторая доза может быть введена через 1-2,5 месяца после введения первой дозы, а третья доза — через 5-12 месяцев после введения первой дозы.

Хотя необходимость ревакцинации не установлена, наблюдалось наличие анамнестического ответа на введение провокационной дозы (см. раздел *Фармакодинамика*).

Вакцину Церварикс™ вводят внутримышечно в область дельтовидной мышцы (см. разделы *Особые указания* и *Лекарственные взаимодействия*).

Инструкции по использованию/обращению

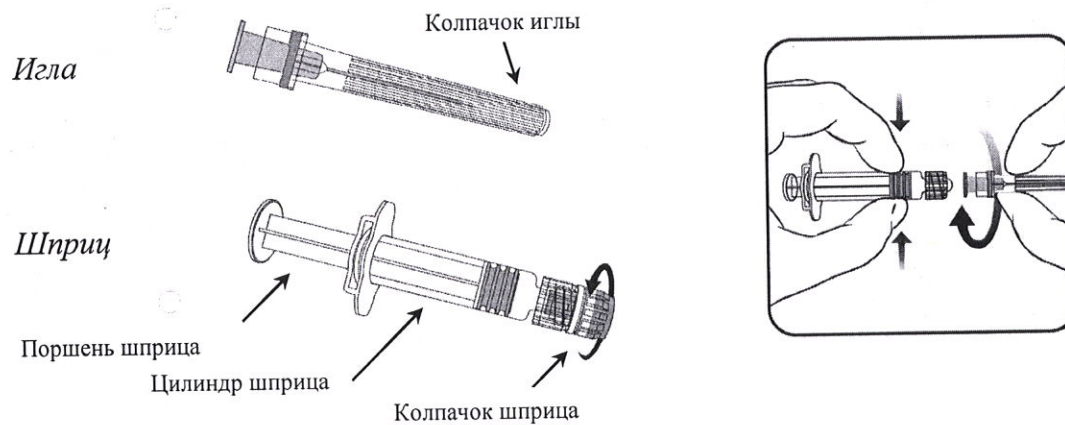
При хранении шприца/флакона может образоваться мелкодисперсный белый осадок с прозрачной бесцветной надосадочной жидкостью. Это не является признаком нарушения качества вакцины.

Перед введением вакцины содержимое шприца/флакона следует оценить визуально до и после встряхивания на предмет наличия каких-либо механических включений и/или признаков нарушения физических свойств вакцины.

В случае выявления любых нарушений данную упаковку вакцины следует утилизировать. Перед применением вакцину необходимо хорошо встряхнуть.

При использовании многодозового флакона каждую дозу в 0,5 мл следует отбирать при помощи стерильной иглы и шприца; необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание загрязнения содержимого флакона.

Инструкция по введению вакцины в предварительно заполненном шприце



1. Удерживая цилиндр шприца (не держать за поршень шприца) одной рукой, откручивают колпачок шприца, поворачивая его против часовой стрелки.
2. Присоединяют иглу к шприцу, поворачивая ее по часовой стрелке, пока игла не будет полностью зафиксирована (см. рисунок).
3. Снимают защитный колпачок с иглы, который иногда может сниматься с усилием.
4. Вводят вакцину.

Весь неиспользованный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

Побочные действия

Данные клинических исследований

В клинических исследованиях, в общей сложности, было введено около 45000 доз вакцины Церварикс™ примерно 16000 лицам женского пола в возрасте от 9 до 72 лет и около 7800 доз было введено примерно 2600 лицам мужского пола в возрасте от 10 до 18 лет. Этим участникам наблюдали, чтобы оценить безопасность вакцины.

Наиболее распространенной реакцией, отмеченной после введения вакцины, была боль в месте инъекции, которая возникала после введения 78% всех доз. Большинство этих реакций были легкой или средней степени тяжести и были непродолжительными.

Побочные реакции, которые возможно могут быть связаны с вакцинацией, были классифицированы по частоте:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечасто: инфекция верхних дыхательных путей

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: лимфаденопатия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль

Нечасто: головокружение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: нарушения 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; общая утомляемость

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

Нечасто: другие реакции в месте введения, такие как уплотнение, местная парестезия.

Данные, полученные при пострегистрационном применении

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические реакции (включая анафилактические и анафилактоидные), ангионевротический отек

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: потеря сознания (синкопе) или вазовагальные реакции на инъекционное введение, иногда сопровождающиеся тонико-клоническими движениями.

Противопоказания

Вакцину Церварикс™ не следует вводить лицам с повышенной чувствительностью к любому компоненту вакцины в анамнезе (см. раздел *Состав*).

Лекарственные взаимодействия

Применение с другими вакцинами

Вакцину Церварикс™ можно одновременно применять с любой из нижеперечисленных вакцин:

- вакциной дифтерийно-столбнячной бесклеточной коклюшной с ослабленным антигеном (dTpa);
- инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита (IPV) и комбинированной dTpa-IPV вакциной;
- вакциной (инактивированной) для профилактики гепатита А (НерА);
- вакциной (рекомбинантной) для профилактики гепатита В (НерВ);
- комбинированной вакциной для профилактики гепатитов А и В (НерА-НерВ).

Было продемонстрировано, что введение вакцины Церварикс™ одновременно с вакциной Твинрикс™ (комбинированной вакциной для профилактики гепатитов А и В) не оказывает клинически значимого влияния на выработку антител к антигенам ВПЧ и гепатита А. При совместном введении этих вакцин средние геометрические значения титров антител анти-НВs антител были ниже, но клиническая значимость этого наблюдения неизвестна, так как показатели серопротекции остаются без изменений. При совместной вакцинации доля лиц, достигших титра антител анти-НВs ≥ 10 мМЕ/л, составила 98,3%, при вакцинации только вакциной Твинрикс™ - 100%.

В случае необходимости одновременного введения вакцины Церварикс™ с другой инъекционной вакциной, введение вакцин следует осуществлять в разные участки тела.

Применение с гормональными контрацептивами

В клинических исследованиях эффективности примерно 60% женщин, которым вводили вакцину Церварикс™, принимали гормональные контрацептивы. Не было получено доказательств того, что гормональные контрацептивы оказывают влияние на эффективность вакцины Церварикс™.

Применение с системными иммуносупрессивными препаратами

Как и в случае других вакцин, можно предположить, что у пациенток, принимающих иммуносупрессивные препараты, адекватный иммунный ответ может быть не достигнут.

Несовместимость

В отсутствие исследований совместимости, данное лекарственное средство не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания

Надлежащая клиническая практика включает сбор анамнеза перед проведением вакцинации (особенно касающегося предыдущих вакцинаций и возможного возникновения нежелательных явлений) и проведение клинического обследования.

Как и в случае применения всех инъекционных вакцин, всегда следует иметь возможность проведения необходимого лечения и наблюдения на случай развития редких анафилактических явлений после введения вакцины.

Синкопе (потеря сознания) может возникать после или даже перед любой вакцинацией как психогенная реакция на инъекционный путь введения вакцины. Важно, чтобы место проведения процедуры позволяло избежать возможных повреждений пациента при потере сознания.

Введение вакцины Церварикс™, как и в случае применения других вакцин, следует отложить у лиц с острыми тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися повышением температуры тела. Наличие легкой формы инфекции, например, простуды, не является противопоказанием для вакцинации.

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

Как и другие вакцины для внутримышечного введения, вакцину Церварикс™ следует с осторожностью применять у лиц с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови, поскольку во время внутримышечного введения возможно возникновение кровотечений.

Как и в случае применения любой вакцины, защитный иммунный ответ может развиваться не у всех вакцинируемых лиц.

Вакцина Церварикс™ является профилактической вакциной и ее применение не предназначено для профилактики прогрессирования уже имеющихся на момент вакцинации поражений, связанных с ВПЧ. Вакцина Церварикс™ не обеспечивает защиту от всех онкогенных типов ВПЧ (см. раздел *Фармакодинамика*). Вакцинация является методом первичной профилактики и не отменяет необходимость проведения регулярных скрининговых обследований шейки матки (вторичная профилактика), а также не предупреждает экспозицию ВПЧ и не защищает от заболеваний, передаваемых половым путем.

Исключая лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией (вирус иммунодефицита человека), для которых в настоящее время получены ограниченные данные (см. раздел *Фармакодинамика*), какая-либо информация о применении вакцины Церварикс™ у лиц с иммунодефицитом, например пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, отсутствует. В этих группах адекватный иммунный ответ может быть не достигнут.

Длительность защитного действия вакцины полностью не установлена. Подтвержденная длительность профилактической эффективности вакцины после введения первой дозы составляет до 9,4 лет. Продолжаются долгосрочные исследования по определению продолжительности защитного действия (см. раздел *Фармакодинамика*).

Беременность и лактация

Беременность

Влияние вакцины Церварикс™ на эмбриофетальную, перинатальную и постнатальную выживаемость и развитие было оценено у крыс. Данные таких исследований у животных не указывают на прямые или косвенные неблагоприятные воздействия в отношении фертильности, беременности, развития эмбриона/плода, родов или постнатального развития.

Данные по беременным женщинам, полученные как часть клинических исследований, регистры беременных и эпидемиологические исследования не позволят предположить, что вакцинация Церварикс™ влияет на риск развития аномалий у новорожденных, включая врожденные дефекты. Данных для заключения о том, влияет или нет вакцинация Церварикс™ на риск самопроизвольного аборта, недостаточно.

Беременным или пытающимся забеременеть женщинам рекомендуется отложить вакцинацию до завершения беременности.

Лактация

Влияние введения вакцины Церварикс™ на детей, находящихся на грудном вскармливании в клинических исследованиях не изучали.

Применение вакцины Церварикс™ в период лактации возможно только в случае, если ожидаемая польза превышает возможные риски.

Данные серологических исследований позволяют предположить, что антитела анти-ВПЧ-16 и анти-ВПЧ-18 выделяются с молоком во время периода лактации у крыс. Однако неизвестно, выделяются ли поствакцинальные антитела с грудным молоком у человека.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований влияния вакцины Церварикс™ на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводили.

Препарат не следует применять после истечения срока годности и следует хранить в недоступном для детей месте.

Передозировка

Недостаточно данных.

Форма выпуска

По 0,5 мл (1 доза) суспензии для инъекций в шприце из нейтрального стекла (тип I Ph.Eur.), объемом 1,25 мл, снабженном колпачком из бутилкаучуковой резины, в комплекте с иглой, закрытой колпачком из полиэтилена.

По 1 стеклянному предварительно наполненному шприцу с одной дозой вакцины в комплекте с 1 иглой вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Или

По 10 стеклянных предварительно наполненных шприцев (с одной дозой вакцины в каждом) в комплекте с 10 иглами вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

По 0,5 мл (1 доза) суспензии для инъекций во флаконе из нейтрального стекла (тип I Ph.Eur.), объемом 3,0 мл, укупоренном серой бутилкаучуковой пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, снабженном защитной пластиковой крышечкой.

По 1 стеклянному флакону с одной дозой вакцины вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Или

По 10 стеклянных флаконов (с одной дозой вакцины в каждом) вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Или

По 100 стеклянных флаконов (с одной дозой вакцины в каждом) вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Или

По 1,0 мл (2 дозы) суспензии для инъекций во флаконе из нейтрального стекла (тип I Ph.Eur.), объемом 3,0 мл, укупоренном серой бутилкаучуковой пробкой и алюминиевым колпачком под обкатку, снабженном защитной пластиковой крышечкой.

По 100 стеклянных флаконов (с двумя дозами вакцины в каждом) вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Не все формы выпуска доступны в каждой стране.

Условия хранения

Хранить при температуре от +2°C до +8°C (в холодильнике). Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке в защищенном от света месте.

Вакцину Церварикс™ необходимо использовать как можно скорее после извлечения из холодильника.

Однако полученные данные по стабильности указывают, что вакцина Церварикс™ в однодозовых контейнерах, остается стабильной и может быть введена пациенту в случае хранения вне холодильника до 3 суток при температуре хранения от 8°C до 25°C или до одних суток при температуре от 25°C до 37°C.

Вакцину рекомендуется использовать немедленно после первого открытия многодозового флакона. Если вакцину не использовали сразу, ее следует хранить в холодильнике (при температуре 2°C-8°C). Если вакцина не была использована в течение 6 часов, ее следует утилизировать.

Срок годности

60 месяцев.

Дата истечения срока годности вакцины указана на этикетке шприца/флакона и на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Держатель регистрационного удостоверения:

GlaxoSmithKline Export Limited
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS
UK

ГлаксoСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Роад, Брентфорд,
Мидлсекс, TW8 9GS
Великобритания

Производитель:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart
Belgium

ГлаксoСмитКляйн Байолоджикалс с.а.
Рю де л'Энститю, 89 -1330 Риксенсарт
Бельгия

Церварикс и *Твинрикс* являются торговыми марками группы компаний ГлаксoСмитКляйн.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ООО «NOVOTEK»,
100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.
Городской телефон: +99871 1206035
Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128
Факс: +99871 1207306
Электронная почта: ved@novotek.uz