

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЦЕРВАРИКС™

одам папиллома вирусларининг 16 ва 18 типларига қарши вакцина
(AS04 адъювант сақловчи рекомбинант)

Препаратнинг савдо номи: Церварикс™

Дори шакли: инъекция учун суспензия

Таркиби:

1 доза (0,5 мл) қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда:

одам папиллома вирусининг L1 протеини¹ 16 тип 20 мкг

одам папиллома вирусининг L1 протеини¹ 18 тип 20 мкг

ёрдамчи моддалар:

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

гидратланган алюминий гидроксиди² 0,5 мг Al³⁺

натрий хлориди 4,4 мг

натрий дигидрофосфати дигидрати 0,624 мг

инъекция учун сув 0,5 мл гача

¹ L1 протеини инфекцион бўлмаган вируссимон заррачалар (BC3) бакуловирус тизимини экспрессиясини қўллаш билан ДНК рекомбинант технологияси бўйича олинган

² GlaxoSmithKline компанияси томонидан патентланган AS04 адъювант тизими алюминий гидроксиди ва 3-О-дезацил-4'-монофосфорил-липид А (МФЛ) дан ташкил топган ("Фармакодинамикаси" бўлмига қаранг).

Таърифи: тиниқ бўлмаган, оқ рангли суспензия.

Сақлаш оқибатида рангсиз чўкма усти суюқлиги билан бирга оқ рангли чўкма ҳосил бўлиши мумкин.

Фармакотерапевтик гуруҳи: папилломавирус инфекциялари, одам папиллома вирусларининг 16 ва 18 типларига қарши вакциналар

АТХ коди: J07BM02

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

BC3 нинг онкоген типларининг персистенцияси бутун дунёда цервикал раkning деярли барча ҳолатларининг сабабчиси ҳисобланади. Церварикс™ – инфекцион агент сақламайдиган, юқори даражада тозаланган вируссимон заррачалар (BC3) онкоген 16 ва 18 тип BC3 ларнинг қобиғидаги асосий L1 капсид оқсилдан тайёрланган рекомбинант вакцинадир. Вируссимон заррачалар вирус ДНК сини сақламайди, шунинг учун хужайрани инфекцияламайди ёки касаллик ривожланиши сабабчиси бўлмайди. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар вакцинанинг асосий L1 оқсилнинг вируссимон заррачаларини сақловчи вакцинанинг самарадорлиги гуморал иммун жавоб ва хужайрага боғлиқ иммун хотирани пайдо бўлишини кўрсатди.

Церварикс™ вакцинаси клиник тадқиқотларда адъювант сифатида фақат алюминий тузлари [Al(OH)₃] билан худди шундай агентлар сақловчи вакциналарга нисбатан юқорироқ ва давомлироқ иммун жавоб даражасини чақириш хусусиятини намоён қилган AS04 адъювантини сақлайди.

Бачадон бўйнининг инвазив раки ясси хужайрали цервикал карцинома (84%) ва аденокарциномани (16%; ривожланган мамлакатларда скрининг дастурлари маълумотлари бўйича 20% гача) ўз ичига олади.

BC3-16 ва BC3-18 дунёнинг барча соҳаларида тахминан 70% бачадон бўйни ракиннинг ва 80% вульва ва қин раки, 90% анал соҳа раки, 70% ҳолатларда BC3 билан ассоциацияланган вульванинг (VIN2/3) ва қиннинг (VaIN 2/3) юқори даражадаги интраэпителиал неоплазияси ва 78% ҳолатларда анал соҳанинг (AIN 2/3) юқори даражадаги интраэпителиал неоплазияси сабабчиси ҳисобланади.

BC3 ларнинг бошқа онкоген типлари (BC3-31, -33, -35, -45, -51, -56, -58, -59, -66, -68) шунингдек аногенитал ракини келтириб чиқариши мумкин. BC3-16, -18, -45 ва -31 – бу ясси цервикал карцинома (тахминан 76%) ва аденокарциномада (тахминан 91%) аниқланадиган энг тарқалган типлари ҳисобланади.

Анамнестик жавоб (иммун хотира) тасдиқловчи далиллар

Биринчи вакцинациядан ўртача 6,8 йилдан кейин бустер дозани юбориш 7-куни BC3-16 ва BC3-18 га (*ELISA* усули ва сохтавирион нейтрализацияси усулида аниқланганда) анamnестик иммун жавобни чақирган. Бустер доза юборилгандан 1 ойдан кейин антителаларнинг ўртача геометрик титр (ЎГТ) вакцинациянинг биринчи курсидан бир ойдан кейин кузатиладиган кўрсаткичдан юқори бўлган.

Анамнестик жавоб шунингдек BC3-31 ва BC3-45 яқин типларида ҳам кузатилган (*ELISA* усулида аниқланганда).

Профилактик самарадорлик

15 ёшдан 25 ёшгача бўлган аёллардаги клиник самарадорлик

Церварикс™ вакцинасининг самарадорлиги тадқиқотга киритилган вақтда 15 ёшдан 25 ёшгача бўлган умуман 19778 нафар аёл иштирок этган 2 назоратланган икки томонлама яширин рандомизацияланган клиник тадқиқотларда (HPV-001/007 ва HPV-08) баҳоланган.

HPV-001/007 клиник тадқиқоти Шимолий ва Лотин Америкасида ўтказилган. HPV-023 тадқиқотида бразилия когортасидаги 001/007 тадқиқот иштирокчилари кузатилган. Тадқиқотга киритиш мезонлари қуйидагилар бўлган: бачадон бўйнидан олинган намуналарида онкоген BC3 типларининг (BC3-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 ва -68) ДНК сини йўқлиги, BC3-16 ва BC3-18 вирус антителаларига нисбатан серонегативлик ва нормал цитологик кўрсаткичлар. Бундай характеристикалар вакцинациягача BC3 нинг онкоген типлари билан инфекцияланмаган аёллар популяциялари учун характерли.

HPV-08 клиник тадқиқоти Шимолий Америка, Лотин Америкаси, Европа, Осиё-Тинч океани соҳаси ва Австралияда ўтказилган. Вакцинациядан олдин онкоген BC3 нинг (BC3-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 ва -68) ДНК сини ва BC3-16 ва BC3-18 га антителаларга қон зардобини текшириш ўтказилган. Аёллар цитологик текширувнинг дастлабки кўрсаткичлари, BC3 серологик статус ва ДНК-статусидан қатъий назар, вакцинациядан ўтган. Бундай характеристикалар анamnезидаги ва/ёки ҳозирги вақтда BC3 инфекцияси белгилари бўлган аёлларни ўз ичига олувчи аёллар популяцияси учун характерли.

Ҳар қандай профилактик самарадорлик тадқиқотларида бўлгани каби BC3 нинг маълум типлари билан бирламчи инфекцияланган шахслар бу типнинг самарадорлигини баҳолашга жалб этилмаган.

2-чи (CIN) ва 3-чи (CIN2+) даражадаги цервикал интраэпителиал неоплазия клиник тадқиқотларда бачадон бўйни ракиннинг суррогат маркери сифатида ишлатилган. Шунингдек камида 6 ой давом этган персистент инфекция ҳам бачадон бўйни ракиннинг суррогат маркери бўлиб ҳисобланган. Гарча 1-чи даражадаги CIN бачадон бўйни ракиннинг суррогат маркери ҳисобланмасада, бундай шикастланиш тиббий кузатувни талаб этади.

1. BC3 нинг онкоген типлари билан дастлаб инфекцияланмаган аёлларда BC3-16/-18 га нисбатан вакцинанинг самарадорлиги (HPV-001/007/023 тадқиқоти).

HPV-001/007 тадқиқотида (умумий когортда, яъни вакцинанинг ҳеч бўлмаса битта дозасини қабул қилган аёлларда) аниқланган BC3-16 ва/ёки BC3-18 (BC3-16/-18) билан боғлиқ гистологик сўнгги нуқта юзасидан самарадорлик натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал. BC3-16 ва BC3-18 билан ассоциацияланган CIN2+ ва CIN1+ ҳолатларини олдини олишда вакцинанинг самарадорлиги

Сўнгги нуқта BC3-16/-18	Церварикс™, N=481	Назорат (алюминий тузи), N=470	Самарадорлик,% (ИИ 95%)
	ҳолатлар сони		
CIN2+(1)	0	9	100 (51,3; 100)
CIN1+(2)	0	15	100 (73,4; 100)

(1) 2-чи ва ундан юқори даражадаги цервикал интраэпителиал неоплазия;
(2) 1-чи ва ундан юқори даражадаги цервикал интраэпителиал неоплазия.

BC3-16/-18 билан боғлиқ цитологик ўзгаришлар юзасидан самарадорлик 96,7% (95% ИИ: 87,3; 99,6) ни ташкил қилган.

BC3-16/-18 доимий давом этувчи инфекцияси юзасидан самарадорлиги 6- ва 12- ойлик аниқлаш учун мувофиқ равишда 98,2% (95% ИИ: 89,5; 100) ва 96,9% (95% ИИ: 81,4; 99,9) ни ташкил қилган.

HPV-023 тадқиқотида аёллар (N=437) биринчи доза юборилгандан кейин 9,4 йилгача (тахминан 113 ой) давомийликда кузатилган. Вакцинация қилинганлар гуруҳида BC3-16/-18 билан ассоциацияланган инфекциянинг ёки гистопатологик жараёнларнинг янги ҳолатлари қайд этилмаган. Плацебо гуруҳида инфекцияни 6 ой давомида персистенциясини 4 ҳолати, инфекцияни 12 ой давомида персистенциясини 1 ҳолати ва BC3-16/-18 билан боғлиқ CIN1+ ни 1 ҳолати кузатилган.

HPV-001/007/023 тадқиқотларининг маълумотларини мажмуавий таҳлилида BC3-16/-18 билан инфекцияланиш ҳолатлари ва инфекциянинг 6 ойлик персистенцияси юзасидан самарадорлик мувофиқ равишда 91,0% (95% ИИ: 80,3; 96,5) ва 96,8% (95% ИИ: 80,4; 99,9) ни ташкил қилган. Назорат гуруҳида кузатилганидек аёллар BC3-инфекциясининг таъсири хавфига дучор бўлишларини давом этиши белгиларига қарамасдан, вакцинация қилинган аёлларда ҳимоя даражасини пасайишини исботлари кузатилмаган.

2. Анамнезида ва/ёки ҳозирги вақтда BC3 инфекциясини белгилари бўлган аёлларда вакцинанинг самарадорлиги (HPV-008 тадқиқоти)

2.1 BC3-16 ва/ёки BC3-18 билан инфекцияланмаган аёлларда BC3-16/-18 юзасидан профилактик самарадорлик

HPV-008 тадқиқотида протоколга мувофиқ когорта (КСП когортаси: вакцинанинг 3 дозасини қабул қилган ва 0-чи ва 6-чи ойда BC3 нинг мувофиқ типи билан инфекцияланмаган аёлларни ўз ичига олади) ва вакцинацияланганлар-1 нинг умумий когортаси (ВУГ-1 когорта: вакцинанинг ҳеч бўлмаганда битта дозасини қабул қилган ва 0-чи ойда BC3 нинг мувофиқ типи билан инфекцияланмаган аёлларни ўз ичига олади) самарадорлигини бирламчи таҳлили ўтказилган. Иккала когорталар норма черасидаги дастлабки цитологик кўрсаткичлар ёки юқори даражада дифференциацияланган шикастлари бўлган аёлларни ўз ичига олган ва фақат цитологик текширувлар натижалари бўйича паст дифференциацияланган шикастланишлари бўлган (0,5%) аёллар киритилмаган.

Бундан ташқари, вакцинация қилинганларнинг кенгайтирилган умумий когортаси (ВУК) ва инфекцияланмаганларнинг ВУК-когортаси учун самарадорликнинг таҳлили ўтказилган.

HPV-008 тадқиқотида тахминан 26% аёлларда анамнезида ва/ёки ҳозирги вақтда BC3-16/-18 инфекция белгилари бўлган ва <1% аёлларда BC3 нинг иккала типлари, BC3-16 ва BC3-18 га дастлабки текширув натижалари ижобий бўлган.

HPV-008 тадқиқотида сўнги таҳлил КСП когортасида ВС3-16/-18 билан ассоциацияланган CIN2+ нинг камида 36 ҳолатини пайдо бўлганида амалга оширилган. Кейинги кузатиш даври биринчи доза юборилгандан кейин ўртача 36 ой давомида давом этган. Тадқиқотнинг сўнги босқичининг таҳлили 4 йиллик (яъни биринчи доза юборилгандан 48 ойдан кейин) кузатиш давридан кейин амалга оширилган ва вакцинация қилинганларнинг умумий когортасидаги (ВУК) барча шахсларни ўз ичига олган.

Протокол бўйича ўтказилган таҳлилда КСП ва ВУК-1 когорталарида ВС3-16/-18 билан ассоциацияланган CIN1+ ва CIN2+ га қарши вакцинанининг статистик жиҳатдан аҳамиятли самарадорлиги намойиш этилган.

Кейинги кузатишлар CIN3+, CIN1+ ва CIN2+ нинг бир неча ҳолатларида шикастланган соҳада бир вақтнинг ўзида ВС3 нинг бир неча онкоген типлари аниқланган. Эҳтимол шикастланишга олиб келувчи ВС3 тип(лар)ини ва шикастланиш билан вақтинча боғланган ВС3 тип(лари)дан ажратиш учун ВС3 типини ажратиш қўлланилган (тадқиқот таҳлили). ВС3 типини ажратишда – шикастланиш соҳасида аниқланган типлардан ташқари ВС3 типларига қўшимча равишда дастлабки иккита цитологик намуналардан ҳеч бўлмаганда биттасида полимераза занжир реакцияси (ПЦР) ёрдамида ВС3 типини аниқлаш эътиборга олинган. ВС3 типини аниқлаш асосидаги таҳлил тадқиқот вақтида ривожланган ВС3-16 ёки ВС3-18 инфекцияси билан сабаб-оқибат боғлиқлиги мавжуд деб баҳоланмайдиган ҳолатларни (вакцинация қилинганлар гуруҳида ва назорат гуруҳида) инкор этилган.

Иккала таҳлилда (яъни кўзда тутилган протокол таҳлилида ва ВС3 типини аниқлаш) олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал. ВС3-16/-18 билан ассоциацияланган CIN1+, CIN2+, CIN3+ га қарши вакцинанинг самарадорлиги

ВС3-16/-18 сўнги нуктаси		Тадқиқотнинг якуний таҳлили					Тадқиқотнинг сўнги босқичининг таҳлили				
		Церварикс		Назорат гуруҳи		Самарадор- лик% (ИИ 96,1%)	Церварикс		Назорат гуруҳи		Самарадор- лик,% (ИИ 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Протоколга мувофиқ таҳлил (КСП ва ВУК-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)
	ВУК- 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)
	ВУК- 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)
	ВУК- 1(2)	8040	11	8080	135	91.8% (84.5;96.2)	8068	15	8103	210	92.9% (88.0;96.1)
ВС3 типини аниқлаш (тадқиқот таҳлили) (КСП ва ВУК-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 = ҳар бир гуруҳга киритилган аёллар сони

n = ҳолатлар сони

(1) вакцинанинг 3 дозасини юбориш, ВСЗ нинг мувофиқ типига (ВСЗ-16 ёки ВСЗ-18) нисбатан 0-чи ойда ДНК га текшириш натижасини манфийлиги ва антителаларни йўқлиги ва 6-чи ойда ДНК га текшириш натижасини манфийлиги;

(2) вакцинанинг камида битта дозаси юборилган, ВСЗ нинг мувофиқ типига (ВСЗ-16 ёки ВСЗ-18) нисбатан 0-чи ойда ДНК га текширув натижасини манфийлиги ва антителаларни йўқлиги.

Қўшимча равишда, тадқиқотнинг якуний таҳлилларини ўтказиш вақтида айрим иккала когортада ва ҳар бир таҳлилда ВСЗ-16 ва ВСЗ-18 билан ассоциацияланган CIN2+ га нисбатан вакцинанинг статистик аҳамиятли самарадорлиги намоён қилинган.

Шунингдек вакцинанинг 6 ва 12 ой давомида инфекцияни персистенциясига ва ВСЗ-16/-18 билан ассоциацияланган цитологик аномалиялар (\geq номаълум аҳамиятли атипик ясси хужайраларнинг мавжудлиги (\geq ASCUS)) га нисбатан самарадорлиги ҳам баҳоланган. Вакцинанинг ҳар бир сўнги нуқтага нисбатан самарадорлиги иккала когортада статистик аҳамиятли бўлган:

Тадқиқотнинг якуний таҳлили ўтказиш вақтида:

- инфекциянинг 6-ой давомидалик персистенцияси: КСП когортасида 94,3% (91,5; 96,3) ва ВУК-1 когортасида 90,2% (87,3; 92,6);
- инфекциянинг 12-ойлик персистенцияси: КСП когортасида 91,4% (86,1; 95,0) ва ВУК-1 когортасида 85,3% (79,9; 89,4);
- цитологик оғишлар (\geq ASCUS хужайраларнинг мавжудлиги) КСП когортасида 89,0% (84,9; 92,1) ва ВУК-1 когортасида 86,7% (82,8; 89,8) ни ташкил қилган.

Тадқиқотнинг сўнги босқичининг таҳлили:

- инфекцияни 6-ой давомидаги персистенцияси: КСП когортасида 94,3% (92,0; 96,1) ва ВУК-1 когортасида 91,0% (88,5; 93,0);
- инфекцияни 12-ой давомидаги персистенцияси: КСП когортасида 92,9% (89,4; 95,4) ва ВУК-1 когортасида 88,2% (84,5; 91,2);
- цитологик аномалиялар (\geq ASCUS хужайраларнинг мавжудлиги) КСП когортасида 90,7% (87,8; 93,1) ва ВУК-1 когортасида 88,6% (85,6; 91,0).

Якуний таҳлил ўтказиш вақтида иккала когортада ВСЗ-16/-18 билан ассоциацияланган ВИН1+ (биринчи ва ундан юқори даражадаги вульванинг интраэпителиал неоплазияси) ёки ВаИН1+ (биринчи ва ундан юқори даражадаги қиннинг интраэпителиал неоплазияси) га нисбатан вакцинанинг статистик аҳамиятли самарадорлиги намоён этилган: КСП когортасида 80,0% (96,1% ИИ: 0,3; 98,1) ва ВУК-1 когортасида 83,2% (96,1% ИИ: 20,2; 98,4). Тадқиқотнинг сўнги босқичининг якуний таҳлилида вакцинанинг ВСЗ-16/-18 билан ассоциацияланган ВИН1+ ёки ВаИН1+ га нисбатан самарадорлиги КСП когортасида 75,1% (95% ИИ: 22,9; 94,0) ва ВУК-1 когортасида 77,7% (95% ИИ: 32,4; 94,5) ни ташкил қилган. Вакцинация қилинганлар гуруҳида ВСЗ-16 ёки ВСЗ-18 билан боғлиқ ВИН2+ ёки ВаИН2+ нинг 2 ҳолати ва КСП когортасининг назорат гуруҳида 7 ҳолат қайд этилган. Тадқиқотнинг самарадорлиги бу якуний нуқталар бўйича вакцинация қилинганлар ва назорат гуруҳи орасида фарқларни намоён қилиш учун етарли бўлмаган.

Тадқиқотга киритиш вақтида ДНК-мусбат бўлган аёлларда ВСЗ типлари чақирган касалликлардан ҳимоянинг далиллари йўқ. Аммо, вакцинациягача вакцинада мавжуд бўлган ВСЗ типларидан бири билан инфекцияланган шахслар ВСЗ нинг бошқа вакцина турлари чақирадиган клиник касалликлардан ҳимояланган.

2.2 Вакцинацияни ВСЗ-инфекциянинг оғирлигига умумий таъсири

Вакцинанинг умумий самарадорлиги шикастланиш соҳасида ВСЗ ДНК нинг дастлабки типига нисбатан стратификацияси ва серологик серостатуси бўйича ВСЗ ДНК типидан қатъий назар HPV-008 тадқиқотида баҳоланган.

Барча вакцинация қилинган аёлларни ўз ичига олувчи ВУК ва ВУК-Н когорталарида вакцинанинг CIN3+, CIN2+ ва CIN1+ ларга нисбатан самарадорлиги намойиш этилган (3-жадвал). Бу когорталарда шунингдек Церварикс™ вакцинасининг бачадон бўйни соҳасида маҳаллий даволаш (ҳалқали электроэксцизия, бачадон бўйни конизацияси, тигли ёки лазерли муолажалари) ҳолатларини камайтиришга таъсири намойиш қилинган (3-жадвал).

ВУК-Н когортаси – дастлаб ВС3 нинг 14 онкоген типлари (ВС3-16, -18, -31, -33, 35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) бўйича ДНК ВС3-негатив ва ВС3-16 ва ВС3-18 бўйича серонегатив бўлган цитологик текширувлар натижалари нормал бўлган аёлларни ўз ичига олувчи ВУК когортасининг кичик гуруҳидир.

3-жадвал: ДНК ВС3 тип шикастланиш соҳаси, бирламчи статусдан қатъий назар вакцинанинг самарадорлиги

		Тадқиқотнинг сўнги таҳлили					Тадқиқотнинг сўнги босқичидаги таҳлил				
		Церварикс		Назорат гуруҳи		Самарадорлик, % (ИИ 96,1%)	Церварикс		Назорат гуруҳи		Самарадорлик, % (ИИ 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	ВУК-Н ⁽¹⁾	5449	3	5436	23	87.0% (54.9;97.7)	5466	3	5452	44	93.2% (78.9;98.7)
	ВУК ⁽²⁾	8667	77	8682	116	33.4% (9.1;51.5)	8694	86	8708	158	45.6% (28.8;58.7)
CIN2+	ВУК-Н ⁽¹⁾	5449	33	5436	110	70.2% (54.7;80.9)	5466	61	5452	172	64.9% (52.7;74.2)
	ВУК ⁽²⁾	8667	224	8682	322	30.4% (16.4;42.1)	8694	287	8708	428	33.1% (22.2;42.6)
CIN1+	ВУК-Н ⁽¹⁾	5449	106	5436	211	50.1% (35.9;61.4)	5466	174	5452	346	50.3% (40.2;58.8)
	ВУК ⁽²⁾	8667	451	8682	577	21.7% (10.7;31.4)	8694	579	8708	798	27.7% (19.5;35.2)
маҳаллий цервикал даволаш	ВУК - Н ⁽¹⁾	5449	26	5436	83	68.8% (50.0;81.2)	5466	43	5452	143	70.2% (57.8;79.3)
	ВУК ⁽²⁾	8667	180	8682	240	24.7% (7.4;38.9)	8694	230	8708	344	33.2% (20.8;43.7)

N = ҳар бир гуруҳдаги аёллар сони
n = ҳолатлар сони
(1) ВУК-Н – ВС3 нинг 14 онкоген типлари бўйича ДНК ВС3-негатив ва ВС3-16 ва ВС3-18 бўйича серонегатив бўлган цитологик текширув натижалари кўрсаткичлари нормал бўлган барча вакцинация қилинган (ҳеч бўлмаганда вакцинанинг бир дозасини олган) аёлларни ўз ичига олади
(2) ОКВ – барча вакцинация қилинган (ҳеч бўлмаганда вакцинанинг бир дозасини олган) аёлларни ўз ичига олади.

2.3 ВС3-16 ва ВС3-18 дан фарқли ВС3 онкоген типлари билан инфекцияланишга нисбатан профилактик самарадорлик

HPV-008 тадқиқотида Церварикс вакцинасининг КСП ва ВУК-1 когорталарида вакцинада мавжуд бўлмаган ВС3 нинг 12 онкоген типларига (ВС3-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) нисбатан самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқотнинг якуний босқичини таҳлилида КСП когортасида 54,0% (ИИ 96,1%: 34,0; 68,4) ва ВУК-1 когортасида 46,0% (ИИ 96,1%: 27,0; 60,3) ни ташкил этган ВС3-16 ва – 18 типларидан ташқари умуман олганда ВС3 нинг барча типлари учун (ВС3-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) CIN2+ га нисбатан вакцинанинг статистик аҳамиятли самарадорлиги намойиш этилган. Тадқиқотнинг сўнги босқичининг таҳлилида ВС3-16 ва -18 типларидан ташқари, ВС3 нинг барча типлари учун умуман олганда CIN2+ нисбатан вакцинанинг самарадорлиги КСП когортасида 46,8% (ИИ 95%: 30,7; 59,4) ва ВУК-1 когортасида 40,8% (ИИ 95%: 25,5; 53,1) ни ташкил этган.

Тадқиқотнинг якуний босқичини таҳлилида инфекциянинг 6-ойлик персистенцияси ва CIN2+ га нисбатан вакцинанинг самарадорлиги BC3 нинг қуйидаги типлари билан боғлиқлиги бўйича аниқланган:

- 6-ойлик персистенцияловчи инфекция: КСП когортасида 31, 33, 45 типлар; ВУК-1 когортасида 31, 33, 45, 51 типлари.
- CIN2+: КСП когортасида 31, 51, 58 типлар; ВУК-1 когортасида 31, 33, 35, 51 типлари.

Тадқиқотнинг сўнггидаги таҳлилида КСП ва ВУК-1 когорталарида 6-ойлик инфекция персистенцияси ва CIN2+ га учун 31, 33, 45 ва 51 типлари учун кўп миқдорда ва ИИ 95% нинг нолдан юқори энг паст даражаси аниқланган. CIN2+ учун ИИ 95% нинг нолдан юқори энг паст даражаси шунингдек КСП когортасида BC3-39 ва ВУК-1 когортасида BC3-66 типлари учун аниқланган.

26 ёш ва ундан катта аёллардаги клиник самарадорлиги

Церварикс™ вакцинасининг самарадорлиги 26 ёш ва ундан катта 5777 нафар аёллар иштирокидаги икки томонлама яширин рандомизацияланган III фаза клиник тадқиқотларда (HPV-015) баҳоланган. Тадқиқот Шимолий Америка, Лотин Америкаси, Осий-Тинч океани минтақасида ва Европада ўтказилган ва анамнезида BC3 чақирган касалликлар/инфекциялари бўлган аёлларни киритиш имконини берган. Тадқиқотнинг 48-ҳафтасида тадқиқотда иштирок этувчиларнинг барчаси кўриқдан ўтиб бўлишлари биланоқ оралик таҳлил ўтказилган.

Самарадорликнинг бирламчи таҳлиллари самарадорликни аниқлаш учун КСП когортасида ва ВУК да ўтказилган.

BC3-16 ва-18 билан боғлиқ 6 ойлик персистенцияланувчи инфекция ва/ёки CIN1+ (мажмуавий бирламчи якуний нуқта) га нисбатан вакцинанинг самарадорлиги натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал. КСП ва ВУК да BC3-16 ва-18 билан боғлиқ 6 ойлик персистенцияланувчи инфекция ва/ёки CIN1+ га нисбатан вакцинанинг самарадорлиги

Якуний нуқта ВПЧ-16/18	КСП ⁽¹⁾			ВУК ⁽²⁾		
	Церварикс™	Назорат гуруҳи	Самарадорлик, % (ИИ 97,7%)	Церварикс™	Назорат гуруҳи	Самарадорлик, % (ИИ 97,7%)
	N=1898	N=1854		N=2772	N=2779	
	n	N	n	n		
60 ПИ ва/ёки CIN1+	7	36	81,1% (52,1; 94,0)	90	158	43,9% (23,9; 59,0)
60 ПИ ва/ёки CIN1+ (HPV TAA)	7	36	81,1% (52,1; 94,0)	89	155	43,5% (23,1;

N = ҳар бир гуруҳдаги аёллар сони.

n = ҳар бир гуруҳда камида битта ҳолат бўйича хабар берган аёллар сони.

HPV TAA = BC3 типини ажратиш олиш алгоритми.

6М ПИ = 6-ойлик персистенцияловчи инфекция.

CIN1+ = CIN1, CIN2, CIN3, аденокарцинома *in situ* (AIS) ёки бачадон бўйнининг инвазив раки (ИСС).

ДИ = ишонч интервали.

⁽¹⁾ вакцинанинг 3 дозаси юборилган, BC3 нинг мувофиқ типига (BC3-16 ва/ёки BC3-18) нисбатан 0-чи ойда ДНК га текшириш натижасини манфийлиги ва антителаларни йўқлиги ва 6-чи ойда ДНК га текшириш натижасини манфийлиги.

⁽²⁾ 0 ойда ДНК BC3 га текширув натижаси ва серологик статусдан қатъий назар вакцинанинг камида битта доза юборилган. Анамнезида BC3 билан боғлиқ касалликлар/инфекциялар бўлган аёлларни ўз ичига олади.

6-ойлик персистенцияловчи инфекцияга нисбатан вакцинанинг самарадорлиги КСП когортасида BC3-31 учун 79,1 (97,7% ИИ (27,6; 95,9)) ва BC3-45 учун 76,9% (97,7% ИИ (18,5; 95,6)) ни ташкил этган.

18-25 ёшдаги аёлларда анал соҳанинг тарқалган инфекцияларига нисбатан клиник самарадорлиги

Анал соҳанинг тарқалган инфекцияларига нисбатан вакцинанинг самарадорлиги HPV-009 тадқиқотида тадқиқотнинг 4 йили текширув вақтида баҳоланган. ВС3-16/18 ва вакцинанинг таркибига кирмайдиган ВС3-31/33/45 типларига нисбатан вакцинанинг самарадорлиги бўйича маълумотлар 5-жадвалда келтирилган. Шу текширув вақтида қиёслаш мақсадида шу аёлларда цервикал инфекциянинг мавжудлиги баҳоланган.

5 жадвал. HPV-009 тадқиқотида ВС3-16/18 ва ВС3-31/33/45 билан боғлиқ анал соҳанинг тарқалган инфекциялари ва цервикал инфекцияга нисбатан самарадорлик

		Аёллар сони	ВС3-16/18 билан ассоциацияланган инфекциялар сони	ВС3-16/18 га нисбатан вакцинанинг самарадорлиги (95% ИИ)		Аёллар сони	ВС3-31/33/45 билан ассоциацияланган инфекциялар сони	ВС3-31/33/45 га нисбатан вакцинанинг самарадорлиги (95% ИИ)	
Тўлиқ когорта*	Анус								
	ОИТВ гуруҳи	2103	47	62.0% (47.1; 73.1)	ОИТВ гуруҳи	2103	55	49.4% (30.3; 63.6)	
	Назорат гуруҳи	2107	124		Назорат гуруҳи	2107	109		
	Бачадон бўйни								
	ОИТВ гуруҳи	2103	40	76.4% (67.0; 83.5)	ОИТВ гуруҳи	2103	76	45.2% (27.7; 58.7)	
	Назорат гуруҳи	2107	170		Назорат гуруҳи	2107	139		
Чекланган когорта**	Анус								
	ОИТВ гуруҳи	1003	8	83.6% (66.7; 92.8)	ОИТВ гуруҳи	1629	31	61.8% (42.8; 75.0)	
	Назорат гуруҳи	986	48		Назорат гуруҳи	1684	84		
	Бачадон бўйни								
	ОИТВ гуруҳи	1003	10	87.9% (77.4; 94.0)	ОИТВ гуруҳи	1629	49	51.3% (31.9; 65.5)	
	Назорат гуруҳи	986	81		Назорат гуруҳи	1684	104		
<p>ВС3 гуруҳи: Церварикс вакцинаси билан вакцинация қилинган даволанаётган гуруҳ</p> <p>Назорат гуруҳи: Хаврикс модификация қилинган вакцина (А гепатитини профилактика қилиш учун вакцина) билан вакцинация қилинган даволанаётган гуруҳ</p> <p>*Тўлиқ когорта анал тешиқдан олинган намуналари бўлган аёлларнинг ўз ичига олган</p> <p>**Чекланган когорта ВС3 16/18 чақирадиган инфекцияларга нисбатан самарадорликни баҳолаш учун ВС3-16 ва ВС3-18 чақирадиган тарқалган цервикал инфекцияларни мавжудлигига текширув натижалари дастлаб манфий бўлган ёки ВС3-16 ва ВС3-18 га дастлаб серонегатив бўлган ёки ВС3 вакцинасининг учта дозасини ёки назорат вакциналарини қабул қилган тўлиқ когортадаги аёлларни ўз ичига олган. ВС3-31/33/45 чақирадиган инфекцияларга нисбатан самарадорликни баҳолаш учун чекланган когорта ВС3-31, 33 ёки 45 чақирадиган тарқалган цервикал инфекцияларни мавжудлигига текширув натижалари дастлаб манфий бўлган ёки ВС3 вакцинасининг учта дозасини ёки назорат вакциналарини қабул қилган тўлиқ когортадаги аёлларни ўз ичига олган.</p>									

Вакцина индукциялаган иммуногенлик

ВС3-16 ва ВС3-18 учун гуморал иммуногенлик ELISA топоспецифик иммуносорбент фермент таҳлил ёрдамида ўлчанган, унинг натижалари нейтралзация тестлари (шу жумладан АҚШ рақни ўрганиш бўйича Миллий институти томонидан ишлаб чиқилган сохтавирион нейтралзацияси асосидаги усул) билан қатъий корреляцияси намойиш этилган. Клиник тадқиқотларда антителаларни қон зардобидан бачадон бўйни шиллиқ қаватига трансудацияси намойиш этилган.

Церварикс™ вакцинасининг 3 дозаси индукция қилган иммуногенлик 9-55 ёшдаги 5000 дан ортиқ аёлларда ва 10-18 ёшдаги 800 дан ортиқ эркакларда баҳоланган.

Клиник тадқиқотлар маълумотлари бўйича 99% дан ортиқ бирламчи серонегатив шахсларда вакцинанинг учинчи дозаси юборилгандан сўнг 1 ойдан кейин ВС3-16 ва ВС3-18 иккала типларига сероконверсия кузатилган. Вакцина индукция қилган IgG нинг антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичи (GMT) аввал инфекцияланган, лекин ВС3-инфекциясидан соғайган (табиий инфекцияланиш) аёлларда аниқланган титрдан анча юқори бўлган. Дастлаб серопозитив ва серонегатив шахсларда вакцинациядан кейин антителаларнинг ўхшаш титрларига эришилган.

15-25 ёшдаги аёлларда иммуногенлик

HPV-001/007 клиник тадқиқотида ВС3-16 ва ВС3-18 га нисбатан иммун жавоб вакцинация вақтида 15 ёшдан 25 ёшгача бўлган аёлларда вакцинанинг биринчи дозасидан кейин 76 ой давомида баҳоланган. HPV-023 тадқиқотида HPV-001/007 тадқиқот популяциясининг кичик гуруҳида иммун жавобни ўрганиш биринчи дозадан кейин 9,4 йил давомийликдаги давр давомида баҳолаш давом этган.

ВС3-16 ва ВС3-18 га нисбатан поствакцинал IgG нинг антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари GMT 7-чи ойда максимум даражада эришган, сўнгра кузатишнинг сўнгги давригача (113 ой) аҳамиятсиз оғишлар билан 18-чи ойдан плато даражасигача камайган. 113-ойда ВС3-16 учун ҳам, ВС3-18 учун ҳам антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари аввал инфекцияланган, лекин ВС3-инфекциясидан соғайган (табиий инфекцияланиш) аёлларда аниқланган титрларга нисбатан камида 10 марта юқори бўлган, 100% аёллар эса иккала антигенлар бўйича серопозитив бўлган.

HPV-008 тадқиқотида 48-ой давомийликдаги иммуногенлик HPV-001/007 тадқиқотида аниқланган иммун жавобга ўхшаш бўлган. Шунингдек антителаларни нейтрализация қилувчи кинетик профили ўхшаш бўлган.

15-25 ёшдаги аёлларда намоён қилинган Церварикс™™ вакцинасининг самарадорлиги бўйича маълумотларни бошқа ёшдаги гуруҳларга ўтказиш

Мажмуавий таҳлил (HPV-029, -030 ва -048) маълумотларига кўра вакцинанинг учинчи дозаси юборилгандан кейин 9 ёшдаги қиз болаларда ВС3-16 ва -18 нинг иккила типларига мувофиқ равишда 99,7% ва 100% сероконверсия аниқланган, антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари эса 10-14 ёш ва 15-25 ёшдаги қизлардагига нисбатан мувофиқ равишда камида 1,4 ва 2,4 марта юқори бўлган.

10-14 ёшдаги қизлар иштирокида ўтказилган иккита клиник тадқиқотларда (HPV-012 ва -013) учинчи доза юборилгандан (7 ойда) кейин барча шахсларда ВС3-16 ва -18 нинг иккала типларига сероконверсия аниқланган, антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари 15-25 ёшдаги аёллардагига нисбатан 2 марта юқори бўлган.

2 дозали (0, 6 ой ёки 0, 12 ой) вакцина қабул қилган 9 ёшдан 14 ёшгача қизлар иштирок этган давом этаётган клиник тадқиқотда (HPV-070) иккинчи доза юборилгандан бир ойдан кейин барча шахсларда ВС3-16 ва -18 нинг иккила типларига сероконверсия аниқланган. 9-14 ёшдаги аёлларга иккита доза юборилгандан кейинги иммун жавоб 15-25 ёшдаги аёлларга учта доза юборилгандан кейинги иммун жавобга нисбатан самарасизроқ эканлиги намоён этилган.

Вакцинация қилинган 9 ёшдан 14 ёшгача бўлган қизларни кузатилганда иммуногенлик бўйича олинган маълумотлар асосида Церварикс™™ вакцинасини қўллашнинг самарадорлиги ҳақида хулоса қилинган.

26 ёш ва ундан катта аёллардаги иммуногенлик

26 ёш ва ундан катта аёллар иштирокидаги III фаза тадқиқотида (HPV-015) 48 ой вақт нуқтасида, яъни вакцинациянинг тўлиқ курси 42 ойдан кейин якунлангандан кейин, дастлаб 100% ва 99,4% серонегатив аёллар анти-ВС3-16 ва анти-ВС3-18 антителалар бўйича серопозитив бўлиб қолганлар. Антителаларнинг титри 7-чи ойда максимумга эришган, сўнгра 18 ойгача аста-секин пасайган ва 48 ойда платога эришиб, барқарорлашган.

26 ёшдан 55 ёшгача бўлган аёллар (N=362) иштирокидаги бошқа клиник тадқиқотда (HPV-015) учинчи доза юборилгандан кейин (7-чи ойда) тадқиқотнинг барча иштирокчилари BC3-16 ва -18 нинг иккала типларига нисбатан серомусбат бўлганлар. Бу популяцияда антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари 15 ёшдан 25 ёшгача бўлган аёллар гуруҳига нисбатан пастроқ бўлган. Лекин, кузатишнинг барча фазалари давомида барча аёллар BC3-16 га нисбатан серопозитив ва тадқиқотнинг битта иштирокчисидан ташқари барча иштирокчилари BC3-18 га нисбатан серопозитив бўлиб қолган (48 ойгача), антителаларнинг даражаси эса табиий инфекцияланишдан кейингига қараганда бироз юқорироқ бўлган.

Церварикс™ ва Гардасил вакциналарининг иммуногенлигини солиштириш
9-14 ёшдаги қиз болаларда

Қиёсий тадқиқот жараёнида (HPV-071 тадқиқоти) 9-14 ёшдаги қиз болаларда 0, 6 ойларда вакцинациянинг икки дозали схемаси бўйича юбориладиган Церварикс™ вакцинаси 0, 6 ойда икки дозали ва стандарт уч дозали 0, 2, 6 ой вакцинация схемаси бўйича юбориладиган Гардасил вакцинасига нисбатан BC3-16 ва BC3-18 га юқорироқ иммун жавобни (ELISA усулида аниқланганда) намоиш қилган (6-жадвал).

6-жадвал. Церварикс™ вакцинасини (0, 6 ойда икки дозали вакцинация схемаси) Гардасил вакцинасига (0, 6 ойда икки дозали вакцинация схемаси ва 0, 2, 6 ойда уч дозали вакцинация схемаси) нисбатан охирги доза юборилгандан кейин бир ва олти ойдан кейин BC3-16 ва BC3-18 га иммун жавобнинг юқорироқ самарадорлигини баҳолаш (вакцинация қилинганларнинг умумий когортаси (ВУК))

	Антитела	N	GMT	N	GMT	GMT нисбати (Церварикс™ / Гардасил) 95% ИИ (LL; UL)
7 ой		Церварикс 0, 6 ой		Гардасил 0, 6 ой		
	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 ой		Гардасил 0, 2, 6 ой		
	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)
12 ой		Церварикс 0, 6 ой		Гардасил 0, 6 ой		
	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 ой		Гардасил 0, 2, 6 ой		
	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 = ELISA усулид аниқланадиган антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичи
N = поствакцинал даврда натижалари бўлган шахслар сони
95% ИИ = 95% антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичисини нисбати учун ишонч интервали
(Anova модели – умумлаштирилган дисперсия); LL = қуйи чегара, UL = юқори чегара; p-кўрсаткич = 0.0001
Антителалар даражаси ва клиник самарадорлик ўртасидаги боғлиқлик тўлиқ ўрганилмаган.

18-45 ёшдаги аёлларда

18-45 ёшдаги аёллар иштирок этган Гардасил вакцинасига нисбатан кам бўлмаган самарадорлик бўйича ўтказилган қиёсий тадқиқотда (HPV-010) вакцинани биринчи марта юборилгандан кейин 3 йилгача давр давомида барча ёшдаги когорталарда BC3-16 ва BC3-18 га нейтралзация қилувчи антителаларга нисбатан Церварикс™ вакцинаси юборилгандан кейин кам бўлмаган самарадорлик намоиш этилган (7-жадвал).

**7-жадвал. HPV-010 тадқиқотида Церварикс™ ва Гардасил вакциналари орасида 7 ойда
60 ойда BC3-16 ва BC3-18 га нейтрализация қилувчи антителалар титри бўйича кам
бўлмаган самарадорликни баҳолаш***

		Ёш (йил)	Церварикс™		Гардасил		Церварикс™/Гардасил ўртача геометрик титрлари нисбати 97.6% ИИ 7 ойда 95% ИИ 60 ойда
			N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
7 ой	BC3-16	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)
	BC3-18	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)
60 ой	BC3-16	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)
	BC3-18	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 = Ҳисобланган доза = зардобсиз назоратга нисбатан сигнални 50% га камайтиришни таъминловчи зардобни суюлтириш
GMT= антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичи
N = поствакцинал даврда натижалари бўлган аёллар сони
 97,6% ИИ ёки 95% ИИ нинг пастки чегараси 0,5 дан юқори бўлганда кам бўлмаган самарадорлик намоиш этилган
 * Церварикс™ вакцинаси чақирган иммун жавобнинг юқорироқ самарадорлиги шунингдек барча ёшдаги когортада BC3-16 ва BC3-18 га нейтрализация қилувчи антителалар учун 60 ойгача даврда ҳам намоиш этилган.
 Антителалар ва клиник самарадорлик даражалари орасидаги сағлиқлик тўлик ўрганилмаган.

ОИТВ-инфекцияланган аёллардаги иммуногенлик

18 ёшдан 25 ёшгача бўлган клиник симптомлари бўлмаган ОИТВ-инфекцияланган 120 нафар аёллар (60 нафар иштирокчилар Церварикс™ вакцинасини қабул қилган) иштирокида ўтказилган клиник тадқиқотда учинчи доза юборилгандан кейин (7 ой) BC3 16 ва 18 нинг иккала типлари бўйича барча аёллар серомусбат бўлишган ва BC3 16 тип ва 18 тип бўйича серомусбатлик 12 ойгача сақланган. Бу популяцияда антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари ОИТВ манфий бўлган шахсларга нисбатан пастроқ бўлган, лекин табиий ОИТВ-инфекцияда қайд этиладиган даражадан 15 мартадан ортиқ юқори бўлган ва барқарор самарадорлик билан характерланадиган антителалар титрининг ўртача геометрик даражасига тенг ёки юқори бўлган.

Умуман олганда Церварикс™ вакцинаси вакцинанинг охириги дозаси юборилгандан кейин 6 ойгача давомийликда ва тадқиқотнинг 12-ойлик даври давомида 18-25 ёшдаги ОИТВ-мусбат бўлган аёллар вакцинацияни яхши ўзлаштирилишини намоиш этган. Вакцинация CD4+ хужайралар сони, ОИТВ вирусли юклама кўрсаткичлари ва ОИТВ-инфекциясининг клиник босқичига таъсир қилмаган.

10-18 ёшдаги эркакларда иммуногенлиги

Эркаклардаги вакцинанинг иммуногенлиги иккита клиник тадқиқотларда HPV-011 (N=173) ва HPV-040 (N=556) баҳоланган. Олинган натижалар эркаклар ва аёлларда ўхшаш иммуногенликни намоиш қилган. HPV-011 тадқиқотида барча иштирокчилар BC3-16 ва 18 нинг иккала типлари бўйича серомусбат бўлишган ва антителалар титрининг ўртача геометрик кўрсаткичлари HPV-012 тадқиқотида 15 ёшдан 25 ёшгача бўлган аёлларда кузатилган шундай кўрсаткичдан паст бўлмаган.

Фармакокинетикаси

Вакциналарнинг фармакокинетик хусусиятларини баҳолаш талаб этилмайди.

Клиник тадқиқотлар

Фармакодинамикаси бўлимига қаранг

Хавфсизлиги бўйича клиника олди маълумотлари

Фармакологик хавфсизлиги, ўткир ва сурункали токсиклиги, маҳаллий ўзлаштираолиниши, фертиллиқ, эмбрио-фетал ва постнатал токсиклик (ҳатто лактация даври тугагунигача) бўйича ўтказилган анъанавий тадқиқотлари асосидаги маълумотлар бўйича одам учун алоҳида хавфлар аниқламаган.

Қўлланилиши

Церварикс™ вакцинаси 9 ёшдан бошлаб одам папиллома вируси (ОПВ) нинг онкоген типлари чақирадиган персистенцияловчи инфекция, аногенитал соҳа (бачадон бўйни, вульва, қин ва анал канал) ни ўсма олди шикастланишлари ва бачадон бўйни раки, вульва ва қин раки, анал канал раки (ясси хужайрали карцинома ва аденокарцинома) ни олдини олиш учун қўлланади (*Махсус кўрсатмалар* ва *Фармакодинамикаси* бўлимларига қаранг).

Қўллаш усули ва дозалари

Вакцинация схемаси пациентнинг ёшига боғлиқ.

Биринчи инъекцияни ўтказиш вақтидаги ёши	Иммунизация ва схема
9 ёшдан 14 ёшгача	Ҳар бири 0,5 мл дан икки доза. Иккинчи доза биринчи доза юборилгандан кейин 5 ва 13 ойлар орасида юборилади* ёки 0,5 мл дан учта доза, 0, 1, 6 ойларда**
15 ёш ва ундан катта	0,5 мл дан учта доза, 0, 1, 6 ойларда**

* Агар вакцинанинг иккинчи дозаси биринчи доза юборилгандан кейин 5 ойдан эртароқ юборилса, учинчи доза албатта юборилиши керак.

** Вакцинациянинг махсус жадвали зарур бўлса, иккинчи доза биринчи доза юборилгандан 1-2,5 ойдан кейин, учинчи доза эса – биринчи доза юборилгандан 5-12 ойдан кейин юборилиши мумкин.

Гарчи ревакцинация зарурати аниқланмаган бўлсада, провакацион доза юборишга анамнестик жавоб мавжудлиги кузатилган (*Фармакодинамикаси* бўлимига қаранг).

Церварикс™ вакцинаси дельтасимон мушак соҳасига мушак ичига юборилади (*Махсус кўрсатмалар* ва *Дориларнинг ўзаро таъсири* бўлимларига қаранг).

Ишлатиш/муомала қилиш бўйича йўриқнома

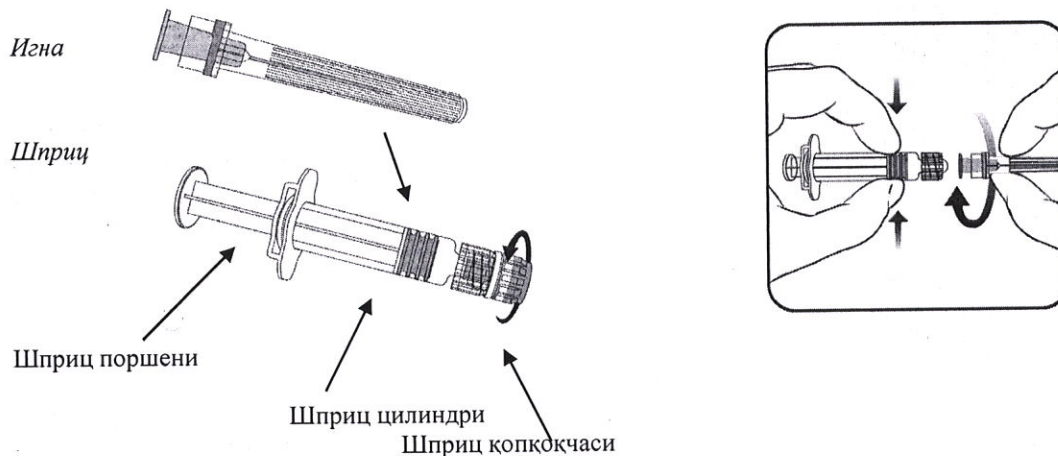
Шприц/флаконни сақлаш натижасида чўкма усти тиниқ рангсиз суюқлик билан майда дисперсли оқ рангли чўкма ҳосил бўлиши мумкин. Бу вакцинани сифатини бузилиши белгиси бўлиб ҳисобланмайди.

Вакцинани юборишдан олдин шприц/флакон ичидагисини силкитишдан олдин ҳам, силкитгандан кейин ҳам кўздан кечириш керак, ҳар қандай ёт заррачалар ва/ёки вакцинанинг физик хусусиятларини бузилишлари белгиларини борлиги юзасидан визуал текшириш керак. Ҳар қандай нуқсонлар аниқланган ҳолларда вакцинанинг ушбу ўрамини утилизация қилиш керак.

Вакцинани қўллашдан олдин яхшилаб силкитиш керак.

Кўп дозали флакон ишлатилган ҳолларда 0,5 мл ҳар бир дозани стерил игна ва шприц ёрдамида олиш керак; флакон ичидагисини ифлосланишини олдини олиш учун эҳтиёткорлик чораларига риоя қилиш керак.

Олдиндан тўлдирилган шприцлардаги вакцинани юбориш бўйича йўриқнома Игна қалпоқчаси



1. Шприц цилиндрини бир қўлда ушлаб туриб (поршендан ушламаслик керак), шприц қалпоқчасини, уни соат стрелкасига қарши бураб олинади.
2. Шприцни игна тўлиқ маҳкамлангунича соат стрелкаси бўйича бураб, уни шприцга бириктирилади (расмга қаранг).
3. Игнадан химоя қалпоқчаси олинади, у баъзида куч билан ечилиши мумкин.
4. Вакцина юборилади.

Тўлиқ ишлатилмаган препарат ёки чиқиндиларни маҳаллий қонунчилик талабларига мувофиқ утилизация қилиш керак.

Ножўя таъсирлари

Клиник тадқиқотларнинг маълумотлари

Клиник тадқиқотларда Церварикс™ вакцинасининг тахминан 45000 дозаси 9 ёшдан 72 ёшгача бўлган тахминан 16000 нафар аёлларга ва тахминан 7800 доза 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган эркекларга юборилган. Вакцинанинг хавфсизлигини баҳолаш учун бу иштирокчиларни доимий кузатиб турилган.

Вакцинациядан кейин аниқланган энг кенг тарқалган реакция барча дозаларни юборгандан кейин 78% пайдо бўладиган инъекция жойида оғриқ бўлган. Бу реакцияларнинг кўпчилиги енгил ёки ўртача оғирлик даражасида бўлган ва қисқа муддатли бўлган.

Вакцинация билан эҳтимол боғлиқ бўлиши мумкин бўлган ножўя реакциялар қуйидаги тез-тезлик бўйича таснифланган:

Жуда тез-тез ($\geq 1/10$)

Тез-тез ($\geq 1/100$, лекин $< 1/10$)

Тез-тез эмас ($\geq 1/1000$, лекин $< 1/100$)

Кам холларда ($\geq 1/10000$, лекин $< 1/1000$)

Инфекцион ва паразитар касалликлар

Тез-тез эмас: юқори нафас йўллари инфекциялари

Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар

Тез-тез эмас: лимфаденопатия

Нерв тизими томонидан бузилишлар

Жуда тез-тез: бош оғриғи

Тез-тез эмас: бош айланиши

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар

Тез-тез: меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар, шу жумладан кўнгил айланиши, қусиш, диарея ва қоринда оғриқ

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар

Тез-тез: қичишиш/тери қичишиши, тошма, эшакеми

Скелет-мушак ва бириктирувчи тўқима томонидан бузилишлар

Жуда тез-тез: миалгия

Тез-тез: артралгия

Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги бузилишлар

Жуда тез-тез: инъекция жойидаги реакциялар, шу жумладан, оғрик, қизариш, шиш; умумий толиқиш

Тез-тез: иситма ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Тез-тез эмас: зичлашиш, маҳаллий парестезия каби юбориш жойидаги бошқа реакциялар.

Қайд этилгандан кейинги қўллаганда олинган маълумотлар

Иммун тизими томонидан бузилишлар

Кам ҳолларда: аллергик реакциялар (шу жумладан анафилактик ва анафилатоксик), ангионевротик шиш

Нерв тизими томонидан бузилишлар

Кам ҳолларда: баъзида тонико-клоник ҳаракатлар билан кечувчи инъекцион юборишга хушдан кетиш (синкопе) ёки вазовагал реакциялар.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Церварикс™ вакцинасини анамнезида вакцинанинг ҳар қандай компонентига юқори сезувчанлиги бўлган шахсларда қўллаш мумкин эмас (*Таркиби бўлимига қаранг*).

Дориларнинг ўзаро таъсири

Бошқа вакциналар билан қўллаш

Церварикс™ вакцинасини қуйида санаб ўтилган ҳар қандай вакцина билан бир вақтда қўллаш мумкин:

- кучсизланрилган антиген (dТра) билан бўғма-қоқшол хужайрасиз кўкйўтал вакцинаси;
- полиомиелит профилактикаси учун фаолсизлантилган вакцина (IPV) ва dТра- IPV мажмуавий вакцинаси;
- гепатит А (НерА) ни олдини олиш учун вакцина (фаолсизлантилган);
- гепатит В (НерВ) ни олдини олиш учун вакцина (рекомбинант);
- гепатит А ва В (НерА-НерВ) ни олдини олиш учун мажмуавий вакцина.

Церварикс™ вакцинасини Твинрикс™ вакцинаси (гепатит А ва В ни олдини олиш учун мажмуавий вакцина) билан бир вақтда қўллаш ВСЗ ва гепатит А антигенларига антитела ишлаб чиқарилишига сезиларли таъсир кўрсатмаганлиги намойиш этилган. Бу вакциналар бирга қўлланилганида анти-НВs антителалари концентрациясининг ўртача геометрик кўрсаткичи пастроқ бўлган, лекин бу кузатишнинг клиник аҳамияти номаълум, чунки серопротекция кўрсаткичлари ўзгармасдан қолади. Бирга вакцинация қилинганда анти-НВs антитела титри ≥ 10 мХБ/л га эришган шахсларнинг улуши 98,3% ни ташкил қилган, фақат Твинрикс™ вакцинаси билан вакцинация қилинганларнинг – 100% да эришилган.

Церварикс™ вакцинасини инъекцион бошқа вакцина билан бир вақтда юбориш зарурати бўлганида вакциналарни тананинг турли соҳаларига юбориш керак.

Гормонал контрацептивлар билан қўллаш

Самарадорлик бўйича ўтказилган клиник тадқиқотларда Церварикс™ вакцинаси юборилган тахминан 60% аёллар гормонал контрацептивлар қўллаганлар. Гормонал контрацептивлар Церварикс™ вакцинасининг самарадорлигига таъсир қилиши мумкинлигининг далиллари олинмаган.

Тизимли иммуносупрессив препаратлар билан қўллаш

Бошқа вакциналарни қўллашдаги каби иммуносупрессив препаратларни қабул қилаётган пациентларда адекват иммун жавоб олинмаслигини тахмин қилиш мумкин.

Номутаносиблик

Мутаносиблик бўйича ўтказилган тадқиқотлар бўлмаганида ушбу дори воситасини бошқа дори воситалари билан аралашриш мумкин эмас.

Махсус кўрсатмалар

Яхши клиник амалиёт вакцинация қилишдан олдин анамнезни тўплаш (айниқса аввалги вакцинацияларга тааллуқли ва ноҳўя реакциялар пайдо бўлиши эҳтимоли) ва клиник текширувни ўтказишни ўз ичига олади.

Инъекцион бошқа барча вакциналарни қўллагандаги каби вакцина юборилгандан кейин кам ҳолларда учрайдиган анафилактик кўринишлар ривожланган ҳолларда тегишли даволаш ва кузатиш учун имкониятига эга бўлиш керак.

Синкопе (хушдан кетиш) вакцинациядан кейин ёки ҳатто ҳар қандай вакцинани инъекцион юбориш усулига психоген реакция сифатида вакцинациядан олдин ҳам пайдо бўлиши мумкин. Муолажани ўтказиш жойи хушдан кетган ҳолларда пациентни мумкин бўлган жароҳатланишидан сақланиш имконини бериши муҳим.

Тана ҳароратини ошириш билан кечувчи ўткир оғир даражадаги касалликлари бўлган шахсларда бошқа вакциналарни қўллагандаги каби Церварикс™ вакцинасини юборишни кечиктириш керак. Инфекциянинг енгил шаклини, масалан шамоллашни бўлиши вакцинация учун қарши кўрсатма ҳисобланмайди.

Церварикс™ ни ҳеч қандай ҳолатда қон томир ичига ва тери ичига юбориш мумкин эмас! Церварикс™ вакцинасини тери остига юбориш бўйича маълумотлар йўқ.

Мушак ичига юбориш учун бошқа вакциналар каби Церварикс™ вакцинасини тромбоцитопенияси ёки қон ивишини ҳар қандай бузилишлари бўлган пациентларга эҳтиёткорлик билан буюриш керак, чунки мушак ичига юбориш вақтида қон кетиши пайдо бўлиши мумкин.

Ҳар қандай вакцинани қўллагандаги каби ҳимоя иммун жавоб барча вакцинация қилинган шахсларда эришилмаслиги мумкин.

Церварикс™ вакцинаси профилактик вакцина ҳисобланади ва уни қўллаш вакцинация вақтида ВСЗ билан боғлиқ шикастланишларни авж олишини олдини олиш учун мўлжалланмаган. Церварикс™ вакцинаси ВСЗ нинг барча онкоген типларига қарши ҳимояни таъминламайди (*Фармакодинамикаси* бўлимига қаранг). Вакцинация бирламчи профилактика усули ҳисобланади ва бачадон бўйнини мунтазам скрининг текширишлар (иккиламчи профилактика) заруратини бекор қилмайди, шунингдек ВСЗ экспозициясини олдини олмайди ва жинсий йўл билан юқадиган касалликлардан ҳимоя қилмайди.

Ҳозирги вақтда чекланган маълумотлар олинган симптомсиз ОИТВ-инфекцияси (одам иммун танқислиги вируси) бўлган шахслардан ташқари (*Фармакодинамикаси* бўлимига қаранг), иммун танқислиги бўлган шахсларда, масалан иммуносупрессор даволанаётган пациентларда Церварикс™ вакцинасини қўллаш бўйича бирон-бир маълумотлар йўқ. Бу гуруҳларда адекват иммун жавобга эришилмаслиги мумкин.

Вакцинанинг ҳимоя давомийлиги тўлиқ аниқланмаган. Вакцинанинг профилактик самарадорлигини тасдиқланган давомийлиги ҳимоя самараси биринчи дозаси юборилгандан кейин 9,4 йилгачани ташкил этади. Ҳимоя таъсири давомийлигини ўрганиш бўйича давомли тадқиқотлар давом эттирилмоқда (*Фармакодинамикаси* бўлимига қаранг).

Ҳомиладорлик ва лактация

Ҳомиладорлик

Церварикс™ вакцинасини эмбриофетал, перинатал ва постнатал яшаб қолиш ва ривожланиш-

га таъсири каламушларда ўрганилган. Ҳайвонларда ўтказилган бундай тадқиқотлар маълумотлари фертиллиқ, ҳомиладорлик, эмбрион/ҳомилани ривожланиши, туғруқ ёки постнатал ривожланишга нисбатан бевосита ёки билвосита нохуш таъсирлар борлигини кўрсатади.

Клиник тадқиқотларнинг бир қисми сифатида олинган ҳомиладорлар бўйича маълумотлар, ҳомиладорлар регистрлари ва эпидемиологик тадқиқотлар Церварикс™ вакцинаси янги туғилган чақалоқларда аномалиялар, шу жумладан туғма нуқсонлар ривожланиши хавфига таъсир қилишини тахмин қилиш имкониятини беради. Церварикс™ вакцинацияси ўз-ўзидан аборт хавфига таъсир қилиши ёки таъсир қилмаслиги ҳақида хулоса қилиш учун маълумотлар етарли эмас.

Ҳомиладор аёллар ёки ҳомиладор бўлмақчи бўлган аёлларга ҳомиладорлик яқунланмагунча вакцинацияни кечиктириш тавсия этилади.

Лактация

Эмизикли болаларга Церварикс™ вакцинаси юборишнинг таъсири клиник тадқиқотларда ўрганилмаган.

Церварикс™ вакцинасини лактация даврида фақат агар кутилган фойда бўлиши мумкин бўлган хавфдан устун бўлгандагина қўллаш мумкин.

Каламушларда ўтказилган серологик тадқиқотлар маълумотлари анти-BC3-16 ва анти-BC3-18 антителалари лактация даврида кўкрак сути билан ажралишини тахмин қилиш имконини беради. Лекин, поствакцинал антителалар кўкрак сути билан ажралиши номаълум.

Транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири

Церварикс™ вакцинасини транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Препаратни яроқлилиқ муддати ўтгач ишлатиш мумкин эмас ва болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Дозани ошириб юборилиши

Маълумотлар етарли эмас.

Чиқарилиш шакли

0,5 мл (1 доза) дан инъекция учун суспензия 1,25 мл сиғимли, бутилкаучук резина қалпоқча билан таъминланган нейтрал шиша (Ph.Eur I тип) шприцда, полиэтилен қалпоқча билан беркитилган игна билан тўпламда.

Вакцинанинг бир дозаси билан олдиндан тўлдирилган 1 шиша шприцдан 1 игна билан тўпламда тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

Ёки

Олдиндан тўлдирилган 10 шиша шприцдан (ҳар бирида бир дозадан) 10 игна билан тўпламда тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

0,5 мл (1 доза) дан инъекция учун суспензия 3,0 мл сиғимли, кулранг бутилкаучук резина тиқин ва алюмин қалпоқча билан беркитилган, ҳимоя пластик қалпоқча билан таъминланган нейтрал шиша (Ph.Eur I тип) флаконда.

Вакцинанинг бир дозасини сақловчи 1 шиша флакондан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

Ёки

10 шиша флакондан (ҳар бирида вакцинанинг бир дозаси) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

Ёки

100 шиша флакондан (ҳар бирида вакцинанинг бир дозаси) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

Ёки

1,0 мл (2 доза) дан инъекция учун суспензия 3,0 мл сиғимли, кулранг бутилкаучук резина тикин ва алюмин қалпоқча билан беркитилган, химоя пластик қалпоқча билан таъминланган нейтрал шиша (Ph.Eur I тип) флаконда.

100 шиша флакондан (ҳар бирида вакцинанинг икки дозаси) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

Ҳар бир мамлакатда барча чиқариш шакллари бўлмаслиги мумкин.

Сақлаш шароити

+2°C дан +8°C гача ҳароратла (совутгичда) сақлансин. Музлатилмасин.

Оригинал ўрамида, ёруғликдан химояланган жойда сақлансин.

Церварикс™ вакцинасини совутгичдан олингандан кейин иложи борича тезроқ ишлатиш керак.

Лекин, турғунлик бўйича олинган маълумотлар агар Церварикс™ вакцинаси бир дозали контейнерларда совутгичда эмас, 8°C дан 25°C гача ҳароратда 3 сутка давомида ёки 25°C дан 37°C гача ҳароратда бир сутка давомида сақланган бўлса, турғун бўлиб қолади ва пациентга юбориш мумкинлигини кўрсатади.

Кўп дозали флакон очилгандан кейин вакцинани дарҳол ишлатиш тавсия этилади. Агар вакцина дарҳол иштатилмаса, уни совутгичда (2°C-8°C ҳароратда) сақлаш керак. Агар вакцина 6 соат давомида ишлатилмаган бўлса, уни утилизация қилиш керак.

Яроқлилик муддати

60 ой.

Вакцинанинг яроқлилик муддатини тугаш санаси шприц/флаконда ва ўрамда кўрсатилган.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Қайд этиш гувоҳномасининг эгаси:

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

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Роад, Brentford,
Мидлсекс, TW8 9GS
Буюк Британия

Ишлаб чиқарувчи:

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

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

Церварикс ва *Твинрикс*- ГлаксоСмитКляйн компаниялар гуруҳининг савдо белгиси ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:

МЧЖ «NOVOTEK»,

100084, Тошкент ш., Ниёзбек йўли кўч., 2-уй.

Телефон: +99871 1206035

Мобил телефон: +99899 8955556; +99890 3280128

Факс: +99871 1207306; Электрон манзил: ved@novotek.uz