

**Інструкція про застосування
медичного імунобіологічного препарату
ЦЕРВАРИКС™/CERVARIX™
Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи
людини типів 16 та 18**

Загальна характеристика.

міжнародна непатентована назва: Papillomavirus vaccine (human types 16 and 18)

основні властивості лікарської форми: ЦЕРВАРИКС™, вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини (ВПЛ), виготовлена з використанням технології рекомбінантної ДНК, AS04 ад'ювантна, адсорбована.

Якісний та кількісний склад. Доза вакцини 0,5 мл містить:

діючі речовини: 20 мкг вірусу папіломи людини тип 16 L1 протеїн; 20 мкг вірусу папіломи людини тип 18 L1 протеїн;

допоміжні речовини: 3-О-дезацил-4'-монофосфорил ліпід А, алюмінію гідроксид, гідратований, натрію хлорид, натрію дигідрофосфатидигідрат та вода для ін'єкцій.

Форма випуску. Суспензія для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протівірусні вакцини. Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються вірусом папіломи людини (типи 16, 18).

Код АТХ: J07BM02.

Імунологічні і біологічні властивості.

Механізм дії

Як було доведено, персистенція онкогенних типів ВПЛ є причиною практично всіх випадків цервікального раку шийки матки у всіх регіонах світу.

ЦЕРВАРИКС™ – рекомбінантна вакцина, виготовлена з високоочищених неінфекційних вірусоподібних часток (ВПЧ) основного L1 білка оболонки ВПЛ 16 і 18 типів. Вірусоподібні частки не містять вірусної ДНК, тому вони не можуть інфікувати клітини або бути причиною раку даної локалізації. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що вірусоподібні частки основного L1 білка вакцини є відповідальними за розвиток гуморальної імунної відповіді та формування клітинної імунної пам'яті. ЦЕРВАРИКС™ містить ад'ювант AS04, який продемонстрував у клінічних дослідженнях здатність викликати вищий та тривалий рівень імунної відповіді у порівнянні з вакциною, що містить ті ж самі антигени з гідроксидом алюмінію ($Al(OH)_3$) у якості ад'юванту.

Інвазивний рак шийки матки включає плоскоклітинну цервікальну карциному (84 %) та аденокарциному (16 %, до 20 % в розвинутих країнах за даними програм масових обстежень).

ВПЛ-16 та ВПЛ-18 відповідають приблизно за 70 % раку шийки матки та 70 % пов'язаних з ВПЛ випадків інтраепітеліальної неоплазії вульви (VIN 2/3) та інтраепітеліальної неоплазії піхви (VaIN 2/3) високого ступеню в усіх регіонах світу. Інші онкогенні типи ВПЛ (ВПЛ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) також можуть викликати рак шийки матки. ВПЛ-16, -18, -45 та -31 – це 4 найбільш розповсюджені типи, виявлені у плоскоклітинній цервікальній карциномі (приблизно 76 %) та аденокарциномі (приблизно 91 %).

Дані клінічних досліджень

Докази анамнестичної відповіді (імунної пам'яті)

Призначення бустерної дози в середньому через 6,8 років після першої вакцинації спричинило анамнестичну імунну відповідь на ВПЛ-16 та ВПЛ-18 (при визначенні методом ELISA та методом нейтралізації псевдовіріону) на 7-й день. Через 1 місяць після ударної дози, середній геометричний титр перевищував такий, що спостерігався через місяць після первинного курсу вакцинації.

Анамнестична відповідь була отримана також і на супутні типи ВПЛ-31 та ВПЛ-45 (методом ELISA).

Профілактична ефективність

Клінічна ефективність у жінок від 15 до 25 років

Ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС™ була оцінена у 2 контрольованих подвійних сліпих рандомізованих клінічних дослідженнях (HPV-001/007 та HPV-008) із залученням загалом 19 778 осіб жіночої статі віком від 15 до 25 років.

Клінічні дослідження HPV-001/007 проводилися у Північній та Латинській Америці. У дослідженнях HPV-023 спостерігалися пацієнти з бразильської когорти досліджень 001/007. Критеріями включення у дослідження були: відсутність ДНК онкогенних ВПЛ типів (ВПЛ-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 та 68) у досліджуваних зразках шийки матки, серонегативність стосовно антитіл до вірусів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 і цитологічні показники в нормі. Такі характеристики були у представників популяції, не інфікованої онкогенними типами ВПЛ до вакцинації.

Клінічні дослідження HPV-008 проводилися у Північній Америці, Латинській Америці, Європі, Азіатсько-Тихоокеанському регіоні та Австралії. Отримані до вакцинації зразки тестувалися на наявність ДНК онкогенних ВПЛ (ВПЛ-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 та 68), проводився також серологічний тест на наявність антитіл до вірусів ВПЛ-16 та ВПЛ-18. Жінки проходили вакцинацію незалежно від основних цитологічних показників, ВПЛ та ДНК статусу. Такі характеристики були у представників популяції, що включала жінок з підтвердженим інфікуванням ВПЛ в минулому та/або в теперішній часи.

Як і у будь-яких дослідженнях профілактичної ефективності, особи, первинно інфіковані ВПЛ певного типу, не залучалися до оцінки ефективності цього типу.

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2-го (CIN) та 3-го (CIN2+) ступенів використовувалася у дослідженнях як сурогатний маркер цервікального раку. Персистентна інфекція, що тривала не менше 6 місяців, також вважалася сурогатним маркером цервікального раку. Хоча цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1-го (CIN) ступеня не є сурогатним маркером цервікального раку, це захворювання вимагає медичного спостереження.

1. Ефективність вакцини проти ВПЛ-16/18 у жінок, не інфікованих онкогенними ВПЛ типами (дослідження HPV-001/007/023)

Результати ефективності для гістологічних кінцевих точок, пов'язані з ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18 (ВПЛ-16/18), що спостерігалися у дослідженні HPV-001/007 (у загальній когорті, тобто у жінок, які отримали хоча б одну дозу вакцини), представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Ефективність вакцини у запобіганні випадків CIN2+ та CIN1+ асоційованих з ВПЛ 16 та 18 типів

Кінцева точка ВПЛ 16/18	ЦЕРВАРИКС™ N = 481	Контроль (сіль алюмінію) N = 470	Ефективність % (95 % CI)
	Кількість випадків		
CIN2+(1)	0	9	100 % (51,3; 100)
CIN1+(2)	0	15	100 % (73,4; 100)

(1) цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 2-го рівня та вище

(2) цервікальна інтраепітеліальна неоплазія 1-го рівня та вище

Ефективність проти цитологічних відхилень, що викликані ВПЛ 16/18 складала 96,7 % (95 % ДІ (довірчий інтервал): 87,3; 99,6). Ефективність проти персистентної інфекції ВПЛ 16/18 інфекції складала 98,2 % (95 % ДІ: 89,5; 100) та 96,9 % (95 % ДІ: 81,4; 99,9) для 6- та 12-місячного визначення, відповідно.

У дослідженні HPV-023, особи (N=437) спостерігалися протягом 9,4 років (приблизно 113 місяців) після першої дози. У вакцинованій групі нових випадків інфекції або гістопатологічних захворювань, асоційованих з ВПЛ-16/18, не було. У групі плацебо було 4 випадки 6-місячної персистентної інфекції, 1 випадок 12-місячної персистентної інфекції та 1 випадок CIN1+, пов'язані з ВПЛ-16/18.

У дескриптивному факторному аналізі досліджень HPV-001/007/023 ефективність проти інфікування ВПЛ-16/18 та 6-місячної персистентної інфекції складала 91,0 % (95 % ДІ: 80,3; 96,5) та 96,8 % (95 % ДІ: 80,4; 99,9), відповідно. Незважаючи на ознаки того, що жінки продовжували піддаватися впливу ВПЛ-інфекції, як спостерігалось у контрольній групі, доказів зниження захисту у вакцинованих жінок немає.

2. Ефективність вакцини у жінок з доведеною наявністю інфекції ВПЛ у минулому та/або теперішньому часі (дослідження HPV-008)

2.1 Профілактична ефективність проти ВПЛ-16/18 у жінок, не інфікованих ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18

У дослідженні HPV-008 був проведений первинний аналіз ефективності відповідно до протоколу когорти (КЗП) (когорта КЗП: включає жінок, які отримали 3 дози вакцини і не були інфіковані відповідним типом ВПЛ на 0-му та 6-му місяці) та загальній когорті вакцинованих -1 (ЗКВ-1) (когорта ЗКВ-1: включає жінок, які отримали хоча б одну дозу вакцини і не були інфіковані відповідним типом ВПЛ на 0-му місяці). Обидві когорти включали жінок з показниками в нормі або цитологічними показниками низького вихідного рівня, виключалися тільки жінки з цитологічними показниками (0,5 %) високого рівня.

Крім того, був проведений аналіз ефективності на більш численній загальній когорті вакцинованих (ЗКВ) та загальній когорті вакцинованих неінфікованих (ЗКВ-Н).

У випробуваннях HPV-008 біля 26 % жінок мали доведену інфекцію ВПЛ-16/18 в минулому та/або теперішньому часі, а менше 1 % жінок були ДНК ВПЛ позитивними на вихідному рівні відносно типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18.

Остаточний аналіз випробування HPV-008 був ініційований подією, тобто виконувався, коли в когорті КЗП накопичувалося не менше 36 випадків CIN2+, асоційованих з ВПЛ-16/18. Період подальшого спостереження тривав у середньому 39 місяців після першої дози.

Аналіз випробування здійснювався в кінці 4-річного періоду спостереження (тобто через 48 місяців після першої дози) і включав усіх осіб із Загальної когорти вакцинованих (ЗКВ).

У визначеному протоколом аналізі ефективність вакцини проти CIN1+ та CIN2+, асоційованих з ВПЛ-16 /18, була статистично значимою в когортах КЗП та ЗКВ-1.

Подальше дослідження встановило, що кілька випадків CIN3+, CIN1+ та CIN2+ мали різні онкогенні типи ВПЛ. Щоб відрізнити тип (або типи) ВПЛ, які найімовірніше відповідають за захворювання, від типу (або типів) ВПЛ, асоційованих тимчасово, застосовувалося виділення типу ВПЛ (дослідницький аналіз).

Виділення типу ВПЛ – це виявлення типів ВПЛ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) хоча б в одному з двох наданих цитологічних зразків, крім типів, виявлених у захворюванні. На підставі виявлення типу ВПЛ, аналіз виключає випадки (в групі вакцинованих та контрольній групі), які не вважаються причинно асоційованими з інфекціями ВПЛ-16 або ВПЛ-18, набутими під час дослідження. Результати, що спостерігалися в обох аналізах (тобто у визначеному протоколом аналізі та виявленні типів ВПЛ), наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Ефективність вакцини проти CIN1+, CIN2+, CIN3+, асоційованих з ВПЛ-16/18

Кінцева точка ВПЛ-16/18		Остаточний аналіз дослідження					Аналіз на кінцевій стадії дослідження				
		ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (CI 96,1 %)	ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (CI 95 %)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Аналіз за протоколом (КЗП та ЗКВ-1)											
CIN3+	КЗП (1)	7344	2	7312	10	80,0 % (0,3; 98,1)	7338	2	7305	24	91,7 % (66,6; 99,1)
	ЗКВ-1 (2)	8040	2	8080	22	90,9 % (60,8; 99,1)	8068	2	8103	40	95,0 % (80,7; 99,4)
CIN2+	КЗП (1)	7344	4	7312	56	92,9 % (79,9; 98,3)	7338	5	7305	97	94,9 % (87,7; 98,4)
	ЗКВ-1 (2)	8040	5	8080	91	94,5 % (86,2; 98,4)	8068	6	8103	135	95,6 % (90,1; 98,4)
	КЗП (1)	7344	8	7312	96	91,7 % (82,4; 96,7)	7338	12	7305	165	92,8 % (87,1; 96,4)

CIN1+	ЗКВ-1 (2)	8040	11	8080	135	91,8 % (84,5; 96,2)	8068	15	8103	210	92,9 % (88,0; 96,1)
Визначення типу ВПЛ (аналіз дослідження) (КЗП та ЗКВ-1)											
CIN3+	КЗП (1)	7344	0	7312	8	100 % (36,4; 100)	7338	0	7305	22	100 % (81,8; 100)
	ЗКВ-1 (2)	8040	0	8080	20	100 % (78,1; 100)	8068	0	8103	38	100 % (89,8; 100)
CIN2+	КЗП (1)	7344	1	7312	53	98,1 % (88,4; 100)	7338	1	7305	92	98,9 % (93,8; 100)
	ЗКВ-1 (2)	8040	2	8080	87	97,7 % (91,0; 99,8)	8068	2	8103	128	98,4 % (94,3; 99,8)
CIN1+	КЗП (1)	7344	2	7312	90	97,8 % (91,4; 99,8)	7338	3	7305	154	98,1 % (94,3; 99,6)
	ЗКВ-1 (2)	8040	5	8080	128	96,1 % (90,3; 98,8)	8068	6	8103	196	97,0 % (93,3; 98,9)
N = кількість осіб в кожній групі n = кількість випадків (1) 3 дози вакцини, ДНК-негативні та серонегативні на 0 місяці та ДНК-негативні на 6 місяці відносно відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 або ВПЛ-18) (2) хоча б одна доза вакцини, ДНК-негативні та серонегативні на 0 місяці відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 або ВПЛ-18)											

Крім того, під час остаточного аналізу дослідження, в окремих випадках продемонстровано статистично значиму ефективність вакцини проти CIN2+, асоційованої з ВПЛ-16 та ВПЛ-18, в обох когортах та кожному аналізі.

Також оцінювалася ефективність вакцини проти персистенції інфекції протягом 6 та 12 місяців та цитопатології ($\geq$ наявність атипових плоских клітин неясного значення (клітин ASCUS)), асоційованих з ВПЛ-16/18. Ефективність вакцини проти кожної кінцевої точки була статистично значимою в обох когортах:

Остаточний аналіз дослідження:

- 6-місячна персистенція інфекції: 94,3 % (91,5; 96,3) в когорті КЗП та 90,2 % (87,3; 92,6) в когорті ЗКВ-1,
- 12-місячна персистенція інфекції: 91,4 % (86,1; 95,0) в когорті КЗП та 85,3 % (79,9; 89,4) в когорті ЗКВ-1,
- цитологічні відхилення ($\geq$ наявність клітин ASCUS): 89,0 % (84,9; 92,1) в когорті КЗП та 86,7 % (82,8; 89,8) в когорті ЗКВ-1.

Аналіз на кінцевій стадії дослідження:

- 6-місячна персистенція інфекції: 94,3 % (92,0; 96,1) в когорті КЗП та 91,0 % (88,5; 93,0) в когорті ЗКВ-1,
- 12-місячна персистенція інфекції: 92,9 % (89,4; 95,4) в когорті КЗП та 88,2 % (84,5; 91,2) в когорті ЗКВ-1,
- цитологічні відхилення ($\geq$ наявність клітин ASCUS): 90,7 % (87,8; 93,1) в когорті КЗП та 88,6 % (85,6; 91,0) в когорті ЗКВ-1.

Під час остаточного аналізу в обох когортах спостерігалася статистично значима ефективність вакцини проти VIN1+ (вульварної інтраепітеліальної неоплазії першого ступеня та більш високих ступенів захворювання) або VaIN1+ (вагінальної інтраепітеліальної неоплазії 1-го ступеня та більш високих ступенів захворювання), асоційованих з ВПЛ-16/18: 80,0 % (96,1 % ДІ: 0,3; 98,1) в когорті КЗП та 83,2 % (96,1 % ДІ: 20,2; 98,4) в когорті ЗКВ-1. В аналізі кінцевого етапу дослідження ефективність вакцини проти VIN1+ або VaIN1+, асоційованих з ВПЛ-16/18, складала 75,1 % (95 % ДІ: 22,9; 94,0) в когорті КЗП та 77,7 % (95 % ДІ: 32,4; 94,5) в когорті ЗКВ-1.

Було виявлено 2 випадки VIN2+ або VaIN2+, пов'язані з ВПЛ-16 або ВПЛ-18 у групі вакцинації, та 7 випадків у контрольній групі в когорті КЗП. Ціллю дослідження не була демонстрація різниці між вакциною та контрольною групою для цих кінцевих точок.

Немає доказів захисту від захворювання, викликаного типами ВПЛ, до яких особи були ДНК ВПЛ позитивними на момент включення у дослідження. Однак особи, які до вакцинації вже були інфіковані одним з типів ВПЛ, які містяться у вакцині, були захищені від клінічних захворювань, що викликаються іншим типом ВПЛ.

2.2 Загальний вплив вакцини на тяжкість захворювань, викликаних ВПЛ

Загальна ефективність вакцини, незалежно від типу ДНК ВПЛ в ураженнях та стратифікована за вихідним статусом ДНК ВПЛ і серостатусом, оцінювалася у дослідженні HPV-008.

У когортах ЗКВ та ЗКВ-Н, які включали усіх вакцинованих жінок, була продемонстрована ефективність вакцини проти CIN3+, CIN2+ та CIN1+ (Таблиця 3). В цих когортах також був продемонстрований вплив вакцини ЦЕРВАРИКС™ на зменшення випадків локальної терапії на шийці матки (процедура петлевої електроексцизії, конізація ножова або лазерна) (Таблиця 3).

Когорта ЗКВ-Н – це підгрупа когорти ЗКВ, що включає жінок з нормальними показниками цитології, які на вихідному рівні були ДНК ВПЛ-негативними за 14 онкогенними типами ВПЛ (ВПЛ-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) та серонегативними по ВПЛ-16 та ВПЛ-18.

Таблиця 3

**Ефективність вакцини незалежно від ДНК ВПЛ типу у захворюванні,
незалежно від первинного серостатусу**

		Остаточний аналіз дослідження					Аналіз на кінцевій стадії дослідження				
		ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (СІ 96,1 %)	ЦЕРВАРИКС™		Контрольна група		Ефективність, % (СІ 95 %)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
CIN3+	ЗКВ-Н (1)	5449	3	5436	2	87,0 % (54,9; 97,7)	5466	3	5452	44	93,2 % (78,9; 98,7)
	ЗКВ(2)	8667	77	8682	116	33,4 % (9,1; 51,5)	8694	86	8708	158	45,6 % (28,8; 58,7)
CIN2+	ЗКВ-Н (1)	5449	33	5436	110	70,2 % (54,7; 80,9)	5466	61	5452	172	64,9 % (52,7; 74,2)
	ЗКВ(2)	8667	224	8682	322	30,4 % (16,4; 42,1)	8694	287	8708	428	33,1 % (22,2; 42,6)
CIN1+	ЗКВ-Н (1)	5449	106	5436	211	50,1 % (35,9; 61,4)	5466	174	5452	346	50,3 % (40,2; 58,8)
	ЗКВ(2)	8667	451	8682	577	21,7 % (10,7; 31,4)	8694	579	8708	798	27,7 % (19,5; 35,2)
Локальна церві- кальна терапія	ЗКВ-Н (1)	5449	26	5436	83	68,8 % (50,0; 81,2)	5466	43	5452	143	70,2 % (57,8; 79,3)
	ЗКВ(2)	8667	180	8682	240	24,7 % (7,4; 38,9)	8694	230	8708	344	33,2 % (20,8; 43,7)
N = кількість осіб в кожній групі n = кількість випадків (1) ЗКВ-Н: включає всіх вакцинованих осіб (хто отримав хоча б одну дозу вакцини), які мали нормальні цитологічні показники і були ДНК ВПЛ негативними за 14 онкогенними типами ВПЛ і серонегативними за ВПЛ-16 та ВПЛ-18 на вихідному рівні (2) ЗКВ: включає всіх вакцинованих осіб (хто отримав хоча б одну дозу вакцини)											

2.3 Профілактична ефективність проти інфікування онкогенними типами ВПЛ, відмінними від ВПЛ-16 та ВПЛ-18

У дослідженні HPV-008 ефективність вакцини проти 12 онкогенних типів ВПЛ, що не містяться у вакцині (ВПЛ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), оцінювалася у когортах КЗП та ЗКВ-1.

У остаточному аналізі дослідження була продемонстрована статистично значима ефективність вакцини проти CIN2+ для усіх типів ВПЛ разом (ВПЛ-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), за винятком типів ВПЛ 16 та 18, яка складала 54,0 % (ДІ 96,1 %: 34,0; 68,4) в когорті КЗП 46,0 % (ДІ 96,1 %: 27,0; 60,3) в когорті ЗКВ-1. У аналізі кінцевої стадії дослідження ефективність вакцини проти CIN2+ для

усіх типів ВПЛ разом, за винятком типів ВПЛ 16 та 18, складала 46,8 % (ДІ 95 %: 30,7; 59,4) в когорті КЗП і 40,8 % (ДІ 95 %: 25,5; 53,1) в когорті ЗКВ-1.

У остаточному аналізі дослідження статистично значима ефективність вакцини проти 6-місячної персистенції інфекції та проти CIN2+ спостерігалася за такими окремими типами ВПЛ:

- 6-місячна персистентна інфекція: типи 31, 33, 45 в когорті КЗП; типи 31, 33, 45, 51 в когорті ЗКВ-1.
- CIN2+: типи 31, 51, 58 в когорті КЗП; типи 31, 33, 35, 51 в когорті ЗКВ-1.

У аналізі кінцевої стадії дослідження спостерігалася більша кількість випадків та нижча межа ДІ 95 % вище нуля для типів 31, 33, 45 і 51 відносно 6-місячної персистенції інфекції та CIN2+ в когортах КЗП і ЗКВ-1. Для CIN2+ нижча межа ДІ 95 % вище нуля також спостерігалася для типу ВПЛ-39 в когорті КЗП і типу ВПЛ-66 в когорті ЗКВ-1.

Клінічна ефективність у жінок віком від 26 років і старше

ЕфективністьЦЕРВАРИКС™ оцінювалася у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні фази ІІІ (HPV-015) із залученням загалом 5777 жінок віком від 26 років і старше. Це дослідження проводилося у Північній Америці, Латинській Америці,Азіатсько-Тихоокеанському регіоніта Європі і дозволило включити жінок із інфекційними захворюваннями, викликаними ВПЛ, в анамнезі. Проміжний аналіз проводився по завершенню всіма пацієнтами візиту на 48 місяці дослідження.

Первинні аналізи ефективності проводилися на когорті КЗП для визначення ефективності та ЗКВ.

Ефективність вакцини проти первинної комбінованої кінцевої точки (6-місячної персистентної інфекції та /або CIN1+), пов’язаної з ВПЛ 16 та 18, наведена у таблиці нижче.

Таблиця 4

Ефективність вакцини проти 6-місячної персистентної інфекції та/або CIN1+, пов’язаної з ВПЛ 16 та 18 при КЗП та ЗКВ

Кінцева точка ВПЛ-16 /18	КЗП(1)			ЗКВ(2)		
	ЦЕРВАРИКС™	Контроль	% ефективності (97,7 % ДІ)	ЦЕРВАРИКС™	Контроль	% ефективності (97,7 % ДІ)
	N =1898	N=1854		N=2772	N=2779	
	n	n		n	n	
6М ІІ та/або CIN1+	7	36	81,1 % (52,1; 94,0)	90	158	43,9 % (23,9; 59,0)
6М ІІ та/або CIN1+ (HPV ТАА)	7	36	81,1 % (52,1; 94,0)	89	155	43,5 % (23,1; 58,7)
N = кількість осіб у кожній групі n = кількість осіб, у яких відмічався мінімум один випадок, в кожній групі HPV ТАА= алгоритм розподілу типу ВПЛ 6М ІІ = 6-місячна персистентна інфекція CIN1+ = CIN1, CIN2, CIN3, аденокарцинома in situ (AIS) або інвазивний рак шийки матки (ICC) ДІ = довірчий інтервал (1) 3 дози вакцини, ДНК-негативні та серонегативні на 0-му місяці та ДНК-негативні на 6-му місяці відносно відповідного типу ВПЛ (ВПЛ-16 та/або ВПЛ-18) (2) хоча б одна доза вакцини, незважаючи на ВПЛ, ДНК та серологічний статус на 0-му місяці. Включає 15 % пацієнтів з захворюваннями/інфекціями, викликаними ВПЛ, в анамнезі						

Ефективність вакцини проти 6-місячної персистентної інфекції становила 79,1 % (97,7 % ДІ [27,6; 95,9]) для ВПЛ-31 та 76,9 % (97,7 % ДІ [18,5; 95,6]) для ВПЛ-45 в когорті КЗП.

Імуногенність, індукована вакциною

Гуморальна імунна відповідь на ВПЛ-16 та ВПЛ-18 вимірювалася за допомогою типоспецифічного імуносорбентного ферментного аналізу ELISA, дані якого корелювали з тестами нейтралізації (включаючи тест на основі нейтралізації псевдовіріону, розроблений Національним інститутом раку США). В клінічних дослідженнях було продемонстровано трансудацію антитіл з сироватки в цервікальну слизову оболонку. Імуногенність, індукована трьома дозами вакцини ЦЕРВАРИКС™ оцінювалася у 5 000 жінок віком від 9 до 55 років.

За даними клінічних дослідженнях у 99,9 % первинно серонегативних осіб відбулася сероконверсія до обох типів ВПЛ-16 та 18 через місяць після третьої дози. Середній геометричний титр (GMT) поствакцинального імуноглобуліну був набагато вищий за титр, що спостерігався у жінок, які були раніше інфіковані, але звільнилися від ВПЛ інфекції (природне інфікування). Попередньо серопозитивні та серонегативні особи досягали схожих титрів після вакцинації.

Імуногенність у осіб жіночої статі віком від 15 до 25 років

У клінічному дослідженні HPV 001/007 імунна відповідь проти ВПЛ-16 та ВПЛ-18 вивчалася протягом 76 місяців після першої дози вакцини у осіб жіночої статі, яким на момент вакцинування виповнилося 15-25 років. У дослідженні HPV-023 вивчення імунної відповіді у підгрупі популяції з дослідження HPV-001/007 тривало до 9,4 років після першої дози.

У дослідженні HPV-023 100 % жінок були серопозитивними відносно обох типів, ВПЛ-16 та ВПЛ-18, за даними аналізу ELISA або тесту на основі нейтралізації псевдовіріону (PBNA), до 9,4 років після першої вакцинації.

Середній геометричний титр (GMT) поствакцинального імуноглобуліну проти ВПЛ-16 та ВПЛ-18 мав найвищий рівень на 7-й місяць та зменшувався до рівня плато з 18-го місяця і, з несуттєвими відхиленнями, до кінця періоду спостереження (113 місяців). На 113-му місяці середні геометричні титри як для ВПЛ-16, так і для ВПЛ-18 були все ще в 10 разів вище, ніж титри, що спостерігалися у жінок, які раніше були інфіковані, але звільнилися від ВПЛ (природна інфекція), а 100 % жінок були серопозитивними по обох антигенах.

У дослідженні HPV-008 імуногенність до 48-го місяця була подібна до імунної відповіді, що спостерігалася у дослідженні HPV-001/007. Аналогічний кінетичний профіль спостерігався з нейтралізуючими антитілами.

Порівняння даних ефективності вакцини ЦЕРВАРИКС™, продемонстрованої у осіб жіночої статі віком від 15 до 25 років, на інші вікові групи

За даними сукупного аналізу (HPV-029, -030 та -048) у 99,7 % та 100 % дівчаток віком 9 років після третьої дози (на 7-й місяць) відбулася сероконверсія до типів ВПЛ-16 та 18 відповідно, а середні геометричні титри були в 1,4 та 2,4 рази вище порівняно з віковими групами жіночої статі від 10 до 14 років та від 15 до 25 років відповідно.

У двох клінічних дослідженнях (HPV-012; HPV-013), проведених за участю дівчаток та підлітків віком від 10 до 14 років, у всіх осіб після третьої дози (на 7-й місяць) відбулася сероконверсія до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18, а середні геометричні титри були щонайменше удвічі вищі порівняно з особами жіночої статі віком від 15 до 25 років.

У клінічному дослідженні (HPV-070), проведеного за участю дівчат віком від 9 до 14 років, які дотримувалися графіку 2-ї дози (0, 6 місяців або 0, 12 місяців), усі особи були серопозитивними до обох типів ВПЛ-16 та 18 через один місяць після другої дози. Імунна відповідь після 2 доз в дівчат віком від 9 до 14 років виявилася не меншою, ніж імунна відповідь після 3 доз в жінок віком від 15 до 25 років.

На підставі даних з імуногенності був зроблений висновок про ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС™ у дівчат віком від 9 до 14 років.

Імуногенність у жінок віком від 26 років і старше

У дослідженні фази III (HPV-015) із залученням жінок віком від 26 років і старше за період спостереження 48 місяців, а саме, через 42 місяці після завершення повного курсу вакцинації, 100 % та 99,4 % первинно серонегативних жінок залишалися серопозитивними до антитіл анти-ВПЛ-16 та анти-ВПЛ-18, відповідно. Титри антитіл досягли піку на 7 місяці, потім поступово знижувалися до 18 місяця та стабілізувалися до 48 місяця.

В іншому клінічному дослідженні (HPV-014), проведеному серед жінок віком від 26 до 55 років (N = 362), всі пацієнтки були серопозитивні до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 після третьої дози (у місяць 7). Титри антитіл були нижчі в цієї групи пацієнток порівняно з жінками віком від 15 до 25 років. Однак всі пацієнтки залишалися серопозитивними до ВПЛ-16, причому всі пацієнтки, за винятком однієї, залишилися

серопозитивними до ВПЛ-18 упродовж фази подальшого спостереження (до місяця 48). При цьому рівні антитіл підтримувалися у порядку величини, що перевищував порядок величини внаслідок інфікування природним чином.

Порівняння імуногенностіЦЕРВАРИКС™та вакцини для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, у жінок віком 18-45 років

Порівняльне дослідження не меншої ефективності з використанням комерційної вакцини для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18 (дослідження HPV-010) серед жінок віком 18-45 років продемонструвало не меншу ефективність імунної відповіді, викликаной вакциноюЦЕРВАРИКС™ для нейтралізуючих антитіл до обох типів ВПЛ-16 та ВПЛ-18 у всіх вікових групах упродовж максимум трьох років після першої вакцинації (Таблиця 5).

Таблиця 5

Оцінка не меншої ефективності* з точки зору титрів нейтралізуючих антитіл між вакциною ЦЕРВАРИКС™та вакциною для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18, до ВПЛ-16 та ВПЛ-18 у місяць 7 та місяць 36 (КЗП) у дослідженні HPV-010

		ЦЕРВАРИКС™			Вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18		Коефіцієнт СГТА ЦЕРВАРИКС™/ вакцина для профілактики захворювань, що викликаються ВПЛ типів 6, 11, 16, 18
		Вік (років)	N	GMT (ED ₅₀)	N	GMT (ED ₅₀)	
Місяць 7	ВПЛ-16	18-26	104	36791,8	103	10053,1	3,66 (2,56; 5,23)
		27-35	90	23907,9	85	4958,4	4,82 (3,28; 7,09)
		36-45	96	17301,5	83	7634,4	2,27 (1,52; 3,39)
	ВПЛ-18	18-26	118	16486,9	131	2257,9	7,30 (5,14; 10,37)
		27-35	102	9501,6	101	1043,0	9,11 (6,01; 13,82)
		36-45	110	9845,5	91	1438,8	6,84 (4,59; 10,19)
Місяць 36	ВПЛ-16	18-26	60	3844,7	62	653,2	5,89 (3,69; 9,39)
		27-35	63	1897,6	49	501,7	3,78 (2,39; 5,98)
		36-45	61	1794,2	57	823,7	2,18 (1,32; 3,58)
	ВПЛ-18	18-26	64	1593,7	76	127,8	12,47 (7,99; 19,45)
		27-35	75	942,8	61	101,9	9,25 (5,85; 14,64)
		36-45	71	903,5	61	103,2	8,76 (5,34; 14,35)
ED ₅₀ = очікувана доза = розведення сироватки, що забезпечує зменшення сигналу на 50 % порівняно з контролем без сироватки GMT = середнє геометричне титру антитіла N = кількість пацієнтів з поствакцинальними результатами Не менша ефективність була продемонстрована, коли нижня межа 97,6 % ДІ або 95 % ДІ була вище 0,5 * Більша імунна відповідь, викликана вакциноюЦЕРВАРИКС™, була також продемонстрована за період до 36-го місяця для нейтралізуючих антитіл ВПЛ-16 та ВПЛ-18 у всіх вікових групах. Клінічна значимість цього спостереження невідома.							

Імуногенність у ВІЛ-інфікованих жінок

У клінічному дослідженні, проведеному серед 120 ВІЛ-позитивних пацієнток віком від 18 до 25 років, в яких не відмічалися симптоми (60 пацієнток отрималиЦЕРВАРИКС™), всі пацієнтки були серопозитивні

проти обох типів ВПЛ-16 та 18 після третьої дози (у місяць 7), і серопозитивність проти ВПЛ типів 16 та 18 тривала до 12 місяців. Середній геометричний титр антитіл (GMT) був менше в цій популяції порівняно з ВІЛ-негативними пацієнтками, однак більше, ніж в 15 разів перевищував відповідь при природному ВПЛ інфікуванні та дорівнював чи перевищував рівні GMT антитіл, для яких була продемонстрована стійка ефективність.

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ загалом добре переносилась у жінок віком 18-25 років, інфікованих ВІЛ, протягом максимум шести місяців після останньої дози вакцини та протягом 12 місяців періоду спостереження, вакцина також не впливала на число клітин CD4+, вірусне навантаження ВІЛ та клінічну стадію ВІЛ.

Фармакокінетика.

Оцінка фармакокінетичних властивостей не є обов'язковою для вакцин.

Показання для застосування. Вакцина ЦЕРВАРИКС™ показана для профілактики персистуючої інфекції, передпухлинних уражень (шийки матки, вульви та піхви) та раку шийки матки, що спричиняється певними онкогенними типами вірусу папіломи людини (ВПЛ) (див. розділ «Особливості застосування» та «Імунологічні і біологічні властивості») у дівчат та жінок, починаючи з 9-ти річного віку.

Спосіб застосування і дози

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ показана для внутрішньом'язової ін'єкції в область дельтоподібного м'яза (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші форми взаємодії»).

Разова доза вакцини становить 0,5 мл і є однаковою для дітей та дорослих.

Графік вакцинації залежить від віку дівчини/жінки.

Починаючи з 9-річного віку та до 14 років на момент першої ін'єкції ЦЕРВАРИКС™ можна застосовувати відповідно до дводозового або тридозового графіку.

Починаючи з 15-річного віку та старше рекомендується лише тридозовий графік вакцинації.

Перша вакцинація	Графік вакцинації	Гнучкість графіку вакцинації за необхідності
Від 9 до 14 років включно	<u>Дві дози по 0,5 мл.:</u> 0, 5-13 місяців (дивіться розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).	Друга доза вводиться в період між 5 та 13 місяцями після першої дози.
Від 15 років і старше	<u>Три дози по 0,5 мл.:</u> 0, 1, 6 місяців.	Друга доза вводиться в період між 1 та 2,5 місяцями після першої дози. Третя доза вводиться в період між 5 та 12 місяцями після першого дози

Незалежно від віку дівчини/жінки у разі введення другої дози у період до 5-ти місяців після першої дози, завжди призначається третя доза.

Хоча необхідність введення бустерної дози не встановлена, після застосування такої дози спостерігалась анамнестична відповідь (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Особам, які отримали першу дозу вакцини ЦЕРВАРИКС™, рекомендовано завершити курс щеплення вакциною ЦЕРВАРИКС™ (див. розділ «Особливості застосування»).

Щеплення на території України здійснюється згідно з вимогами діючих наказів МОЗ України у галузі вакцинопрофілактики.

Діти.

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ не рекомендується для використання у дівчаток молодше 9 років, у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та імуногенності у цій віковій групі (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Побічна дія.

Дані клінічних досліджень

У клінічних дослідженнях приблизно 45 000 доз вакцини ЦЕРВАРИКС™ було введено приблизно 16 000 особам віком від 9 до 72 років. Ці суб'єкти знаходились під спостереженням для оцінки безпеки застосування вакцини.

Найпоширенішою реакцією, що спостерігалася після введення вакцини, був біль у місці ін'єкції, який траплявся після введення 78 % усіх доз. Більшість цих реакцій мали помірний або низький ступінь виразності і швидко зникали.

Побічні реакції, що можуть бути пов'язані з вакцинацією, розподілені за частотою по таких групах:

Дуже часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)

Рідко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)

Інфекції та інвазії

Нечасто: інфекції верхніх дихальних шляхів

Порушення нервової системи

Дуже часто: головний біль

Нечасто: запаморочення

Шлунково-кишкові порушення

Часто: шлунково-кишкові порушення, включаючи нудоту, блювання, діарею і біль у животі

Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: зуд/свербіж, висипання, кропив'янка

Порушення скелетно-м'язової системи і сполучної тканини

Дуже часто: міалгія

Часто: артралгія

Загальні порушення та реакції в місці введення

Дуже часто: реакції в місці введення, включаючи біль, почервоніння, набряк, втома

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

Нечасто: інші реакції в місці введення, такі як ущільнення, місцева парестезія.

Дані постмаркетингового застосування

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи

Нечасто: лімфаденопатія

Порушення з боку імунної системи

Рідко: алергічні реакції (включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції), ангіоневротичний набряк (набряк Квінке).

Порушення з боку нервової системи

Рідко: непритомність або вазовагальна реакція на ін'єкційне введення, що інколи супроводжується тоніко-клонічними рухами (див. розділ «Особливості застосування»).

Звітування про побічні реакції.

Звітування про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення між користю та ризиком пов'язаним із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції.

Передозування

Немає достатніх даних.

Протипоказання

ЦЕРВАРИКС™ не можна призначати особам з відомою підвищеною чутливістю до діючих речовин або до будь-якого компоненту вакцини (див. розділ «Якісний та кількісний склад»).

Тяжкі ускладнення від попередньої дозивакцини ЦЕРВАРИКС™ у вигляді анафілактичної реакції.

Введення вакцини ЦЕРВАРИКС™ слід відкласти для осіб з лихоманкою. Проте, присутність незначних інфекцій таких як застуда, не повинно призводити до відкладення вакцинації

Особливості застосування.

Відповідно до стандартів медичної практики, рекомендовано перед щепленням збирати анамнез пацієнта (особливо щодо наявності наслідків попереднього щеплення і можливого виникнення побічних реакцій) і проводити клінічне обстеження.

Як і при застосуванні інших ін'єкційних вакцин, місця проведення щеплень мають бути забезпечені наявністю медичних засобів та лікарських препаратів для надання медичної допомоги у разі виникнення рідкісних проявів анафілактичних реакцій. Тому пацієнти повинні бути під наглядом не менше 30 хвилин після вакцинації.

Явища синкопе (непритомність) може виникати після або навіть до вакцинації як психогенна відповідь на ін'єкцію голкою. Це може бути у супроводі кількох неврологічних симптомів, таких як візуальний розлад, парестезії і тоніко-клонічні рухи кінцівок під час відновлення. Тому важливо забезпечити умови для уникнення можливого травматизму пацієнта при втраті свідомості.

ЦЕРВАРИКС™ ні в якому разі не можна вводити внутрішньосудинно або внутрішньошкірно. Дані стосовно підшкірного введення вакцини ЦЕРВАРИКС™ відсутні.

Як і для інших вакцин, що застосовуються внутрішньом'язово, ЦЕРВАРИКС™ потрібно призначати з обережністю пацієнтам із тромбоцитопенією або будь-яким порушенням згортання крові, оскільки у цих осіб може виникнути кровотеча після внутрішньом'язового введення.

Як і для інших вакцин, захисна імунна відповідь може бути отримана не у всіх вакцинованих.

ЦЕРВАРИКС™ є профілактичною вакциною. Вона не призначена для запобігання прогресуванню наявних на момент вакцинації захворювань, викликаних ВПЛ. ЦЕРВАРИКС™ не забезпечує захист проти всіх онкогенних типів ВПЛ (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Вакцинація є первинною профілактикою, і не скасовує регулярних профілактичних оглядів і скринінгу на рак шийки матки (SVC) (вторинної профілактики) та загрози щодо впливу ВПЛ та захворювань, що передаються статевим шляхом.

Окрім пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), в яких не відмічаються симптоми та для яких доступні обмежені дані (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»), дані з використання вакцини ЦЕРВАРИКС™ у пацієнтів з порушеною імунною реакцією, наприклад, у пацієнтів, які отримують імуносупресивне лікування, відсутні. Для цієї групи хворих очікувана імунологічна відповідь після вакцинації може бути не отримана.

Тривалість захисної реакції повністю не встановлена. Подовжена захисна ефективність спостерігалась протягом 9,4 років після першої дози. Довготривалі дослідження з вивчення тривалості захисної ефективності вакцини продовжуються (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Даних з безпеки, імуногенності та ефективності щодо взаємозамінності вакцини ЦЕРВАРИКС™ з іншими ВПЛ-вакцинами не отримано.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші форми взаємодії

У всіх клінічних дослідженнях не приймали участі особи, які отримали імуноглобулін або препарати крові протягом 3 місяців до введення першої дози вакцини.

Застосування з іншими вакцинами

ЦЕРВАРИКС™ може одночасно застосовуватись з будь-якою з нижченаведених вакцин: для профілактики дифтерії, правцю та кашлюку (ацелюлярний компонент) зі зменшеним вмістом антигенів (dTra), інактивованою поліовірусною вакциною (IPV) та комбінованою вакциною dTra-IPV, вакциною (інактивованою) для профілактики гепатиту А (НерА), вакциною (рекомбінантною) для профілактики гепатиту В (НерВ) та комбінованою вакциною для профілактики гепатитів А та В (НерА-НерВ).

Застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ одночасно із вакциною ТВІНРИКС™ (комбінованою вакциною для профілактики гепатитів А та В) не виявило клінічно значущого взаємовпливу на вироблення антитіл до антигенів папіломавірусу людини та гепатиту А. Середній геометричний титр антитіл до гепатиту В був нижчим при одночасному застосуванні, але клінічна значимість цього спостереження невідома, так як показники серопroteкції залишились незмінними. Кількісне відношення вакцинованих, у яких рівень

антитіл до гепатиту В ≥ 10 МО/мл, становило 98,3 % при одночасній вакцинації, та 100 % при вакцинації виключно вакциною ТВІНРИКС™.

Якщо ЦЕРВАРИКС™ вводиться одночасно з іншими вакцинами для ін'єкцій, препарати обов'язково потрібно вводити в різні ін'єкційні ділянки.

З гормональними контрацептивами

Приблизно 60 % жінок, які отримували ЦЕРВАРИКС™ у клінічних дослідженнях, застосовували гормональні контрацептиви. Свідчень того, що гормональні контрацептиви можуть впливати на ефективність вакцини ЦЕРВАРИКС™, немає.

З системними імуносупресивними препаратами

Як і при застосуванні інших вакцин, може очікуватися, що у хворих, які лікуються імуносупресивними препаратами, адекватна реакція на вакцину може бути не отримана.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Спеціальних досліджень з вивчення застосування вакцини у вагітних не проводилось.

Дані у вагітних жінок, отримані у рамках клінічних випробувань, з реєстрів вагітностей і епідеміологічних досліджень, свідчать про те, що застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ не змінює ризик розвитку патології у новонароджених, включаючи вроджені дефекти. Даних недостатньо, щоб зробити висновок про те, чи впливає застосування вакцини ЦЕРВАРИКС™ на ризик мимовільного аборту.

Вплив вакцини ЦЕРВАРИКС™ на ембріональне/фетальне, перинатальне і післяпологове виживання і розвиток оцінювали у щурів. Ці експериментальні дослідження не виявили прямих або непрямих несприятливих ефектів на фертильність, вагітність, ембріональний розвиток, пологи або післяпологовий розвиток.

Жінкам, які завагітніли або намагаються завагітніти, рекомендується відкласти вакцинацію до завершення вагітності.

Лактація

У клінічних дослідженнях вплив вакцини ЦЕРВАРИКС™ на дітей при його призначенні матерям, які годували дітей грудним молоком, не вивчався.

ЦЕРВАРИКС™ слід призначати під час годування дітей грудним молоком лише тоді, коли можлива користь від вакцинації буде перевищувати можливий ризик.

За даними серологічних досліджень на щурах можна припустити перенесення антитіл до ВПЛ 16 та ВПЛ 18 через грудне молоко під час лактації. Однак ~~з~~відомо, чи екскретуються індуковані вакциною антитіла в грудне молоко людини.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з технікою.

Дослідження щодо впливу вакцини ЦЕРВАРИКС™ на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами не проводились.

Несумісність.

За відсутності досліджень сумісності, цей лікарський препарат не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (в холодильнику). Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Не заморожувати. Не використовувати, якщо вакцина була заморожена.

ЦЕРВАРИКС™ слід застосовувати одразу після виймання з холодильника.

Однак, у випадку тимчасового зберігання вакцини поза холодильником, експериментальні дані показали, що моновоза вакцини залишається стабільною, коли зберігається при температурі від 8 до 25 °C до 3-х діб, при температурі від 25 до 37 °C – до 1 доби.

Вакцину ЦЕРВАРИКС™ необхідно транспортувати згідно з правилами холодового ланцюга.

Термін придатності. 4 роки.

Дата закінчення терміну зберігання вакцини зазначена на етикетці та упаковці.

Рекомендації по застосуванню/використанню. При зберіганні у шприці/флаконі може утворитися білий осад з прозорим безбарвним супернатантом. Це не є ознакою псування.

Перед застосуванням вакцини вміст шприца/флакона необхідно, як перед струшуванням, так і після нього, оглянути візуально, перевірити на наявність будь-яких сторонніх часток і/або ознак порушення фізичних властивостей.

У випадку виявлення будь-яких дефектів, необхідно знищити дану упаковку вакцини.

Перед використанням вакцину необхідно добре струсити.

Техніка з використання вакцини у попередньо наповненому шприці

Захисний ковпачок

Голка

Шприц

Поршень шприца

Циліндр
шприца

Кришечка шприца

1. Тримавши циліндр шприца в одній руці (уникати тримання за поршень) відкрутити кришечку шприца, повертаючи її проти годинникової стрілки.
2. Приєднати голку до шприца, повертаючи її за годинниковою стрілкою, доки голка не буде повністю зафіксована (див. малюнок).
3. Зняти захисний ковпачок з голки, який інколи може зніматись із зусиллям.
4. Ввести вакцину шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.

Невикористаний препарат і матеріали відходу необхідно утилізувати відповідно до вимог чинного законодавства.

Пакування.

По 0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці (скло типу 1) з поршнем і ковпачком (бутилова гума) у комплекті з голкою або у флаконі (скло типу 1) із пробкою (бутилова гума).

По 1 попередньо наповненому шприцу з голкою (в блістері) або по 1 флакону разом з інструкцією про застосування вкладають в картонну коробку.

Вакцина ЦЕРВАРИКС™ представлена у вигляді мутної білої суспензії. При зберіганні може утворитися білий осад з прозорим безбарвним супернатантом.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник:

ГлаксоСмітКляйн Біолоджікалз С.А., Рю де л'Інстітю, 89 1330 м. Ріксенсарт, Бельгія.

GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Rue de l'Institut, 89 1330 Rixensart, Belgium.

Представництво в Україні:

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна», 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел. (044) 585-51-85, факс (044) 585-51-92.