

Cervarix инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Дата на последно одобрение на КХП от регулаторния орган: 05.12.2011 г.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cervarix инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Ваксина срещу човешки папиломен вирус [Типове 16, 18] (Рекомбинантна, с адювант, адсорбирана)
(Human Papillomavirus vaccine [Types 16, 18] (Recombinant, adjuvanted, adsorbed))

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

Човешки папиломен вирус ¹ тип 16 L1 протеин ^{2,3,4} (Human Papillomavirus ¹ type 16 L1 protein ^{2,3,4})	20 микрограма
Човешки папиломен вирус ¹ тип 18 L1 протеин ^{2,3,4} (Human Papillomavirus ¹ type 18 L1 protein ^{2,3,4})	20 микрограма

¹Човешки папиломен вирус = HPV

²с адювант AS04, съдържащ:

3-*O*-дезацил-4'- монофосфорил липид А (MPL)³ 50 микрограма

³адсорбиран върху алуминиев хидроксид, хидратиран (Al(OH)₃) общо 0,5 милиграма Al³⁺

⁴L1 протеин под формата на неинфекциозни вирусоподобни частици (VLPs), произведени по рекомбинантна ДНК технология чрез използване на бакуловирерна експресионна система, използваща Hi-5 Rix4446 клетки, получени от *Trichoplusia ni*.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка.

Мътна бяла суспензия. По време на съхранението може да се наблюдават фина, бяла утайка и бистра, безцветна надутаечна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cervarix е ваксина за приложение от 9-годишна възраст, за превенция на премалигнени цервикални лезии и цервикален карцином, причинно свързани с определени онкогенни типове на човешкия папиломен вирус (HPV). Вижте точки 4.4 и 5.1 за важна информация относно данните, които подкрепят това показание.

Употребата на Cervarix трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната схема на ваксинация е на 0, 1, 6 месеци.

Ако е необходима гъвкавост във ваксинационната схема, втората доза може да се приложи между 1 месец и 2,5 месеца след първата доза, а третата доза между 5 и 12 месеца след първата доза.

Необходимостта от бустер доза не е установена (вж. точка 5.1).

Препоръчва се лицата, на които е приложена първата доза Cervarix, да завършат 3-дозовия курс на ваксинация с Cervarix (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Cervarix при момичета на възраст под 9 години поради липса на данни за безопасността и имуногенността при тази възрастова група.

Начин на приложение

Cervarix е за интрамускулно инжектиране в делтоидната област (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества.

Прилагането на Cervarix трябва да бъде отложено при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция, напр. настинка, не е противопоказание за имунизация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Решението за ваксиниране на дадена жена трябва да става след преценка на риска от предишна експозиция на HPV и потенциалната полза от ваксинацията.

Както при всички инжекционни ваксини, винаги трябва да бъде подсигурано подходящо медицинско лечение и наблюдение в редките случаи на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Синкоп (припадък) може да настъпи след или дори преди всяка ваксинация, особено при юноши като психогенна реакция към инжектирането с игла. Той може да се съпровожда от няколко неврологични признака като преходно смущение на зрението, парестезия и тонично-клонични движения на крайниците по време на възстановяването. Важно е да са налице процедури за избягване на нараняване вследствие на припадъците.

При никакви обстоятелства Cervarix не трябва да се прилага вътресъдово или интрадермално. Няма данни за подкожно приложение на Cervarix.

Както и останалите ваксини, които се прилагат интрамускулно, Cervarix трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или нарушение на кръвосъсирването, тъй като при тези лица след интрамускулно приложение може да се появи кръвене.

Подобно на всяка друга ваксина, защитен имунен отговор може да не бъде постигнат при всички ваксинирани.

Cervarix защитава само срещу заболявания, които са причинени от HPV типове 16 и 18 и до известна степен срещу заболявания, причинени от някои други онкогенни типове на HPV (вж. точка 5.1). Затова трябва да се продължи използването на подходящи предпазни мерки срещу заболявания, предавани по полов път.

Cervarix е само за профилактична употреба и няма ефект върху активни HPV инфекции или установено клинично заболяване. Не е установено Cervarix да има терапевтичен ефект. По тази причина ваксината не е показана за лечение на цервикален карцином или цервикална интраепителна неоплазия (CIN). Не се очаква също ваксината да предотвратява развитието на други установени HPV-свързани лезии или съществуващи HPV инфекции с ваксинални или неваксинални типове (вж. точка 5.1 “Ефикасност при жени с наличие на HPV-16 или HPV-18 инфекция в началото на проучването.”).

Ваксинацията не замества рутинния цервикален скрининг. Тъй като нито една ваксина не е 100% ефикасна и Cervarix не осигурява защита срещу всеки HPV тип или срещу съществуващи HPV инфекции, рутинният цервикален скрининг остава от критично значение и трябва да се осъществява в съответствие с местните препоръки.

Продължителността на защитата не е напълно установена. Подходящото време и необходимостта от бустер доза(и) не са установени.

Няма данни за приложението на Cervarix при лица с нарушен имунен отговор, като пациенти, инфектирани с HIV или пациенти на имunosупресивно лечение. Както и при други ваксини, при тези лица може да не бъде постигнат адекватен имунен отговор.

Липсват данни за безопасност, имуногенност или ефикасност в подкрепа на взаимозаменяемостта на Cervarix с други HPV ваксини.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При всички клинични изпитвания лицата, които са получавали имуноглобулин или кръвни продукти в рамките на 3 месеца преди първата доза ваксина, са изключени.

Употреба с други ваксини

Cervarix може да се прилага едновременно с комбинирана бустер ваксина, съдържаща дифтерийна (d), тетанична (T) и коклюшна [безклетъчна] (pa) съставки, с или без инактивиран полиомиелит (IPV), (dTpa, dTpa-IPV ваксини), без клинично значимо повлияване на антитяловия отговор към която и да е от съставките на всяка от ваксините. Последвателното прилагане на комбинирана dTpa-IPV и Cervarix един месец по-късно е с тенденция да предизвика по-ниски анти-HPV-16 и анти-HPV-18 GMTs в сравнение с Cervarix, приложен самостоятелно. Клиничното значение на това наблюдение не е установено.

Cervarix може да се прилага едновременно с комбинирана хепатит А (инактивирана) и хепатит В (рДНК) ваксина (Twinrix) или с хепатит В (рДНК) ваксина (Engerix B). Прилагането на Cervarix по едно и също време с Twinrix не показва клинично значимо повлияване на антитяловия отговор към HPV и хепатит А антигените. Средно геометричните концентрации на

анти-HBs антителата са значително по-ниски при едновременно прилагане, но клиничното значение на това наблюдение не е установено, тъй като нивата на серопротекция остават непроменени. Процентът на лицата, достигнали анти-HBs $\geq 10\text{mIU/ml}$, е 98,3% при едновременна ваксинация и 100% при самостоятелно прилагане на Twinrix. Подобни резултати са наблюдавани при едновременно прилагане на Cervarix с Engerix B, като 97,9% от лицата са достигнали анти-HBs $\geq 10\text{mIU/ml}$ в сравнение със 100% при самостоятелно прилагане на Engerix B.

В случай че, Cervarix ще се поставя по едно и също време с друга инжекционна ваксина, ваксините винаги трябва да се прилагат на различни места на инжектиране.

Употреба с хормонални контрацептиви

При клиничните изпитвания за ефикасност приблизително 60% от жените, получили Cervarix, са приемали хормонални контрацептиви. Няма доказателства употребата на хормонални контрацептиви да повлиява ефикасността на Cervarix.

Употреба с имunosупресорни лекарствени продукти за системно приложение

Както и при други ваксини, може да се очаква, че при пациенти, получаващи имunosупресивно лечение, може да не бъде постигнат задоволителен отговор.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани специфични проучвания за прилагането на ваксината при бременни жени. Все пак, по време на програмата за клинично разработване са съобщени общо 3 993 случая на бременност, включително 2 009 при жени, на които е прилаган Cervarix. Общо, процентът на лицата със специфичен изход от бременността (напр. нормално бебе, бебета с аномалии, включително вродени аномалии, преждевременно раждане и спонтанен аборт) са подобни в третираните групи.

Експерименталните проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета, бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Тези данни не са достатъчни, за да се препоръча употребата на Cervarix по време на бременност. Затова ваксинацията трябва да бъде отложена за след края на бременността.

По време на клиничните изпитвания не е оценяван ефектът върху кърмачетата от приложението на Cervarix на техните майки.

Cervarix трябва да се прилага по време на кърмене, само ако възможните ползи надвишават възможните рискове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични изпитвания

По време на клиничните изпитвания, в които са включени момичета и жени на възраст от 10 до 72 години (79,2% от които са били на възраст 10-25 години при включването), Cervarix е приложен на 16 142 лица, докато 13 811 лица са получили контрола. Тези лица са проследявани за сериозни нежелани събития по време на цялото проучване. При една предварително определена подгрупа от лица (Cervarix = 8 130 срещу контрола = 5 786) нежеланите събития са проследявани в рамките на 30 дни след всяка инжекция.

Най-честата нежелана реакция, наблюдавана след приложение на ваксината е била болка на мястото на инжектиране, проявила се след 78% от всички дози. Повечето от тези реакции са били леки до умерени по тежест и не са продължавали дълго.

Нежеланите реакции, за които се счита че са най-малко възможно свързани с ваксинацията, са класифицирани по честота.

По честота нежеланите реакции са съобщени като:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Инфекции и инфестации:

Нечести: инфекция на горните дихателни пътища

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Нечести: замаяност

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: стомашно-чревни симптоми, включително гадене, повръщане, диария и коремна болка

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: сърбеж/пруритус, обрив, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: миалгия

Чести: артралгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: реакции на мястото на инжектиране включително болка, зачервяване, подуване; умора

Чести: повишена температура ($\geq 38^\circ\text{C}$)

Нечести: други реакции на мястото на инжектиране като индурация, локална парестезия.

Наблюдаваният профил на безопасност е подобен при лица с предишна или настояща HPV инфекция, в сравнение с този при лица, негативни за онкогенна HPV ДНК или серонегативни за HPV-16 и HPV-18 антитела.

Постмаркетингово наблюдение

Тъй като тези събития са спонтанно съобщавани, не е възможно достоверното пресмятане на тяхната честота.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Лимфаденопатия

Нарушения на имунната система

Алергични реакции (включително анафилактични и анафилактоидни реакции), ангиоедем

Нарушения на нервната система

Синкоп или вазовагални отговори към инжектирането, понякога придружени от тонично-клонични движения (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Папиломавирусни ваксини, АТС код: J07BM02

Механизъм на действие

Cervarix е неинфекциозна рекомбинантна ваксина с адювант, приготвена от високопречистени вирусоподобни частици (VLPs) от главния капсиден L1 протеин на онкогенните HPV типове 16 и 18. Тъй като VLPs не съдържат вирусна ДНК, те не могат да инфектират клетките, да се възпроизведат или да причиняват заболяване. Проучванията при животни показват, че ефикасността на L1 VLP ваксините се осъществява главно чрез развитие на хуморален имунен отговор.

Счита се, че HPV-16 и HPV-18 са отговорни за приблизително 70% от случаите на цервикален карцином. Други онкогенни HPV типове също могат да причинят цервикален карцином (приблизително 30%). HPV 45, -31 и -33 са трите най-често срещани неваксинални HPV типове, установени при сквамозен цервикален карцином (12,1%) и аденокарцином (8,5%).

Терминът “премалигнени цервикални лезии” в точка 4.1 отговаря на високостепенна цервикална интраепителна неоплазия (CIN2/3).

Клинични изпитвания

Ефикасността на Cervarix е оценена в две контролирани, двойно-слепи, рандомизирани Фаза II и III клинични изпитвания, включващи общо 19 778 жени на възраст от 15 до 25 години.

Фаза II изпитването (проучване 001/007) включва само жени, които:

- са изследвани и са негативни за онкогенна HPV ДНК на типовете 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68

- са серонегативни за HPV-16 и HPV-18 и
- са имали нормална цитология

Първичната крайна точка за ефикасност е новопоявила се инфекция с HPV-16 и/или HPV-18. Дванадесетмесечна персистираща инфекция е оценявана като допълнителна крайна точка за ефикасност.

Фаза III изпитването (проучване 008) включва жени без предварителен скрининг за наличие на HPV инфекция, т.е. независимо от изходната цитология и HPV серологичния и ДНК статус. Първичната крайна точка за ефикасност е CIN2+, свързана с HPV-16 и/или HPV-18 (HPV-16/18). Цервикалната интраепителна неоплазия (CIN) степен 2 и 3 (CIN2/3) и цервикалният аденокарцином *in situ* (AIS) са използвани в клиничните изпитвания като сурогатни маркери за цервикален карцином. Вторичните крайни точки включват 6- и 12-месечна персистираща инфекция.

Персистираща инфекция, която продължава най-малко 6 месеца също е установено, че може да бъде подходящ сурогатен маркер за цервикален карцином.

Профилактична ефикасност срещу HPV-16/18 инфекция при популацията, неинфектирани с онкогенни HPV типове

При проучване 001 жените (N=1 113) са ваксинирани и ефикасността е оценена до 27-мия месец. Една подгрупа жени (N=776), ваксинирани по време на проучване 001 е проследена при проучване 007 до 6,4 години (приблизително 77 месеца) след първата доза (средно проследяване 5,9 години). При проучване 001 е имало пет случая на 12-месечна персистираща инфекция с HPV-16/18 (4 HPV-16; 1 HPV-18) при контролната група и един случай с HPV-16 в групата на ваксината. В проучване 007 ефикасността на Cervarix срещу 12-месечна персистираща инфекция с HPV-16/18 е 100 % (95% CI: 80,5;100). Установени са шестнадесет случая на персистираща инфекция с HPV-16 и пет случая на персистираща инфекция с HPV-18, всички при контролната група.

В проучване HPV-023, участниците от бразилската кохорта (N=437) на проучването 001/007 са проследявани до средно 8,9 години (стандартно отклонение 0,4 години) след първата доза. При завършването на проучването не са установени случаи на инфекция или хистопатологични лезии, свързани с HPV-16 или HPV-18 в групата на ваксинираните в проучване HPV-023. В плацебо групата са установени 4 случая на 6-месечна персистираща инфекция и 1 случай на 12-месечна персистираща инфекция. Проучването не може да демонстрира разлика между групата на ваксинираните и плацебо групата за тези крайни точки.

Профилактична ефикасност срещу HPV-16/18 при жени, неинфектирани с HPV-16 и/или HPV-18

В проучване HPV-008 първичните анализи на ефикасността са извършени според кохортата по протокола (АТР кохорта: включваща жени, на които са приложени 3 дози ваксина и са били ДНК негативни и серонегативни на месец 0 и ДНК негативни на месец 6 за HPV типа, взет в предвид в анализа). Тази кохорта включва жени с нормална или нискостепенна цитология на изходно ниво и изключва само жените с високостепенна цитология (0,5% от общата популация). Отчитането на случаите за АТР кохортата започва на ден 1 след третата доза ваксина.

Общо, 74% от включените жени не са били инфектирани с HPV-16 и HPV-18 (т.е. ДНК негативни и серонегативни в началото на проучването).

Направени са два анализа на проучване HPV-008: анализ по отношение на събитията, извършен веднъж при събрани най-малко 36 CIN2+ случая, свързани с HPV-16/18 в АТР кохортата, и анализ в края на проучването.

Ефикасността на ваксината срещу първичната крайна точка CIN2+ е представена в Таблица 1. В допълнителен анализ ефикасността на Cervarix е оценена срещу HPV-16/18-свързани CIN3+.

Таблица 1: Ефикасност на ваксината срещу високостепенни цервикални лезии, свързани с HPV-16/18 (АТР кохорта).

HPV-16/18 крайна точка	АТР кохорта ⁽¹⁾		
	Анализ в края на проучването ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Контрола (N = 7 305)	% Ефикасност (95% CI)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3+	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = брой на участниците, включени във всяка група
n = брой на случаите
⁽¹⁾ АТР: включва жени, на които са приложени 3 дози ваксина и които са били ДНК негативни и серонегативни на месец 0 и ДНК негативни на месец 6 към съответния HPV тип (HPV-16 или HPV-18)
⁽²⁾ включително 4 случая с CIN2+ и 2 случая с CIN3+, при които е открит друг онкогенен HPV тип в лезията, едновременно с HPV-16 или HPV-18. Тези случаи са изключени от анализа за разпределяне на HPV типове (вж. Таблицата по-долу).
⁽³⁾ средно проследяване от 40 месеца след доза 3

При анализа по отношение на събитията, ефикасността е 92,9% (96,1% CI:79,9; 98,3) срещу CIN2+ и 80% (96,1% CI: 0,3;98,1) срещу CIN3+. В допълнение е доказана статистически значима ефикасност на ваксината срещу CIN2+, свързана по отделно с HPV-16 и HPV-18.

Допълнително проучване на случаите с многобройни HPV типове разглежда откритите чрез полимеразна верижна реакция (PCR) HPV типове в най-малко една от двете предишни цитологични проби в допълнение към типовете, открити в лезията, за да се различи HPV типа (типозите), който най-често е причина за лезията (HPV типозно разпределяне). Този *post-hoc* анализ изключва случаите (в групата на ваксината и контролната група), които не се счита да имат причинно-следствена връзка с HPV-16 или HPV-18 инфекции, придобити по време на изпитването. При анализа в края на проучването, въз основа на *post-hoc* анализа за HPV типозното разпределяне има 1 CIN2+ случай във ваксинираната група, срещу 92 случая в контролната група (Ефикасност 98,9% (95% CI: 93,8; 100)) и няма CIN3+ случай във ваксинираната група, срещу 22 случая в контролната група (Ефикасност 100% (95% CI: 81,8; 100)).

При анализа по отношение на събитията ефикасността на ваксината срещу CIN1, свързана с HPV 16/18, наблюдавана в АТР кохортата е 94,1% (96,1% CI: 83,4; 98,5). Ефикасността на ваксината срещу CIN1+, свързана с HPV 16/18, наблюдавана в АТР кохортата е 91,7% (96,1% CI: 82,4; 96,7). При анализа в края на проучването, ефикасността на ваксината срещу CIN1, свързана с HPV 16/18, наблюдавана в АТР кохортата е 92,8% (95% CI: 87,1; 96,4).

Ефикасността на ваксината срещу вирусологични крайни точки (6-месечна и 12-месечна персистираща инфекция), свързани с HPV-16/18, наблюдавана в АТР кохортата в края на проучването е представена в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност на ваксината срещу вирусологични крайни точки, свързани с HPV-16/18 (АТР кохорта)

HPV-16/18 крайна точка	АТР кохорта ⁽¹⁾		
	Анализ в края на проучването ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7 338)	Контрола (N = 7 305)	% Ефикасност (95% CI)
6-месечна персистираща инфекция	n/N 35/7 182	n/N 588/7 137	94,3% (92,0;96,1)
12-месечна персистираща инфекция	26/7 082	354/7 038	92,9% (89,4;95,4)

N = брой на участниците, включени във всяка група
n = брой на случаите
⁽¹⁾ АТР: включва жени, на които са приложени 3 дози ваксина, които са били ДНК негативни и серонегативни на месец 0 и ДНК негативни на месец 6 към съответния HPV тип (HPV-16 или HPV-18)
⁽²⁾ средно проследяване от 40 месеца след доза 3

Резултатите за ефикасност при анализа по отношение на събитията са 94,3% (96,1% CI:91,5;96,3), срещу 6-месечна персистираща инфекция и 91,4% (96,1% CI: 89,4;95,4), срещу 12-месечна персистираща инфекция.

Ефикасност срещу HPV-16/18 при жени с наличие на HPV-16 или HPV-18 инфекция в началото на проучването

Няма данни за предпазване от заболяване, причинено от HPV типове, за които лицата са били HPV ДНК позитивни в началото на проучването. Все пак лицата, инфектирани (HPV ДНК позитивни) с един от ваксиналните HPV типове преди ваксинацията са защитени от клинично заболяване, причинено от другия ваксинален HPV тип.

Ефикасност срещу HPV типове 16 и 18 при жени със или без предходна инфекция или заболяване.

Общата кохорта ваксинирани (TVC) включва всички индивиди, които са получили най-малко една доза ваксина, независимо от техния HPV ДНК статус, цитология и серостатус на изходно ниво. Тази кохорта включва жени със или без настояща и/или предходна HPV инфекция. Броенето на случаите за TVC започва на ден 1 след първата доза.

Оценената ефикасност е по-ниска в TVC, тъй като тази кохорта включва жени с предшествващи инфекции/лезии, които не се очаква да бъдат повлияни от Cervarix.

TVC може да е близка до общата популация жени във възрастовия интервал 15-25 години.

Ефикасността на ваксината срещу високостепенни цервикални лезии, свързани с HPV-16/18, наблюдавани в TVC в края на проучването, е представена в Таблица 3.

Таблица 3: Ефикасност на ваксината срещу високостепенни цервикални лезии, свързани с HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 крайна точка	TVC ⁽¹⁾		
	Анализ в края на проучването ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8 694)	Контрола (N = 8 708)	% Ефикасност (95% CI)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = брой на участниците, включени във всяка група
 n = брой на случаите
⁽¹⁾ TVC: включва всички ваксинирани участници (които са получили най-малко една доза ваксина), независимо от HPV ДНК статуса, цитологията и серостатуса на изходно ниво. Тази кохорта включва жени с предшестващи инфекции/лезии.
⁽²⁾ средно проследяване от 44 месеца след доза 1

Ефикасността на ваксината срещу вирусологични крайни точки (6-месечна и 12-месечна персистираща инфекция), свързани с HPV-16/18, наблюдавани в TVC в края на проучването, е представена в Таблица 4.

Таблица 4: Ефикасност на ваксината срещу вирусологични крайни точки, свързани с HPV-16/18 (TVC)

HPV-16/18 крайна точка	TVC ⁽¹⁾		
	Анализ в края на проучването ⁽²⁾		
	Cervarix	Контрола	% Ефикасност (95% CI)
	n/N	n/N	
6-месечна персистираща инфекция	504/8 863	1 227/8 870	60,9% (56,6;64,8)
12-месечна персистираща инфекция	335/8 648	767/8 671	57,5% (51,7;62,8)

N = брой на участниците, включени във всяка група
 n = брой на случаите
⁽¹⁾ TVC: включва всички ваксинирани участници (които са получили най-малко една доза ваксина), независимо от HPV ДНК статуса, цитологията и серостатуса на изходно ниво.
⁽²⁾ средно проследяване от 44 месеца след доза 1

Общо влияние на ваксината върху тежестта на цервикалното HPV заболяване

В проучване HPV-008 честотата на високостепенни цервикални лезии е сравнена между плацебо групата и групата на ваксината, независимо от HPV ДНК типа в лезията. В кохортите TVC и TVC-неинфектирани, ефикасността на ваксината е представена срещу високостепенни цервикални лезии в края на проучването (Таблица 5).

TVC-неинфектирани е част от TVC, която включва жени с нормална цитология, които са били HPV ДНК негативни за 14 онкогенни HPV типове и серонегативни за HPV-16 и HPV-18 на изходно ниво.

Таблица 5. Ефикасност на ваксината срещу високостепенни цервикални лезии независимо от HPV ДНК типа на лезията

	Анализ в края на проучването ⁽³⁾				% Ефикасност (95% CI)
	Cervarix		Контрола		
	N	Случаи	N	Случаи	
CIN2+					
TVC-неинфектирани ⁽¹⁾	5 466	61	5 452	172	64,9% (52,7;74,2)
TVC ⁽²⁾	8 694	287	8 708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
TVC-неинфектирани ⁽¹⁾	5 466	3	5 452	44	93,2% (78,9;98,7)
TVC ⁽²⁾	8 694	86	8 708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = брой на участниците, включени във всяка група					
⁽¹⁾ TVC-неинфектирани: включва всички ваксинирани участници (които са получили поне една доза ваксина), които са имали нормална цитология и са били HPV ДНК негативни за 14 онкогенни HPV типове и серонегативни за HPV-16 и HPV-18 на изходно ниво.					
⁽²⁾ TVC: включва всички ваксинирани участници (които са получили най-малко една доза ваксина), независимо от HPV ДНК статуса, цитологията и серостатуса на изходно ниво.					
⁽³⁾ средно проследяване от 44 месеца след доза 1					

При анализа в края на проучването, Cervarix намалява дефинитивните цервикални терапевтични процедури (включително бримкова електрохирургична ексцизия [LEEP], конизация и лазерни процедури) с 70,2% (95% CI: 57,8;79,3) при TVC-неинфектирани и с 33,2% (95% CI: 20,8;43,7) при TVC.

Кръстосана защитна ефикасност

Кръстосаната защитна ефикасност на Cervarix срещу хистопатологични и вирусологични крайни точки (персистираща инфекция) е оценена в проучване HPV-008 за 12 неваксинални онкогенни HPV-типа. Проучването няма за цел да оцени ефикасността срещу заболяване, предизвикано от отделен HPV тип. Анализът срещу първичната крайна точка е бил затруднен от многобройни ко-инфекции в CIN2+ лезиите. За разлика от хистопатологичните крайни точки, вирусологичните крайни точки са засегнати в по-малка степен от многобройни инфекции.

HPV-31, 33 и 45 показват последователна кръстосана защита при крайните точки на 6-месечна персистираща инфекция и CIN2+ във всички кохорти на проучването.

Ефикасността на ваксината в края на проучването срещу 6-месечна персистираща инфекция и CIN2+, свързани с индивидуални неваксинални онкогенни HPV типове е представена в Таблица 6 (ATP кохорта).

Таблица 6: Ефикасност на ваксината при неваксинални онкогенни HPV типове

HPV тип	АТР ⁽¹⁾					
	6-месечна персистираща инфекция			CIN2+		
	Cervarix	Контрола	% Ефикасност (95% CI)	Cervarix	Контрола	% Ефикасност (95% CI)
	n	n		n	n	
HPV-16 свързани типове (А9 видове)						
HPV-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
HPV-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
HPV-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
HPV-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
HPV-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
HPV-18 свързани типове (А7 видове)						
HPV-39	175	184	4,8% (<0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
HPV-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
HPV-59	73	68	-7,5% (<0;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
HPV-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Други типове						
HPV-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
HPV-56	226	215	-5,3% (<0;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
HPV-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= брой на случаите (1) АТР: включва жени, на които са приложени 3 дози ваксина, които са ДНК негативни на месец 0 и на месец 6 към съответния HPV тип. Изчислени са границите на доверителния интервал за ефикасността на ваксината. Когато е включена стойност нула, т.е. когато долната граница на CI е <0, ефикасността не се смята за статистически значима. Ефикасността срещу CIN3 е доказана само за HPV-31 и няма данни за защита срещу AIS за никой от HPV типове.						

Имуногенност

Имунен отговор към Cervarix след първичен ваксинационен курс

За HPV ваксините не е определено минимално ниво на антителата, свързано със защита срещу CIN степен 2 или 3, или срещу персистираща инфекция, свързана с HPV типове на ваксината.

Отговорът с антитела към HPV-16 и HPV-18 е измерен чрез типово-специфична директна ELISA (версия 2, метод MedImmune, модифициран от GSK), показала корелация с базиран на псевдовирион неутрализационен анализ (PBNA).

Имуногенността, индуцирана от трите дози Cervarix е оценена при 5 465 жени на възраст от 9 до 55 години.

При клиничните изпитвания, повече от 99% от първоначално серонегативните лица са имали сероконверсия за HPV типове 16 и 18 един месец след третата доза. Индуцираните от ваксината IgG Средни геометрични титри (GMTs) са били доста над титрите, установени при жени, които са били инфектирани преди, но HPV инфекцията е преминала (естествена инфекция). Първоначално серопозитивните и серонегативните лица достигат сходни титри след ваксинация.

Продължителност на имунния отговор към Cervarix

Проучване 001/007, което включва жени на възраст от 15 до 25 години по времето на ваксинацията, оценява имунния отговор срещу HPV-16 и HPV-18 до 76 месеца след прилагането на първата доза ваксина. В проучване 023 (подпроучване на проучването 001/007) имунният отговор продължава да бъде оценяван до 113 месеца. 92 участници в групата на ваксината имат данни за имуногенност на [M107-M113] интервал след първата доза ваксина с медиана на проследяване от 8,9 години. От тези лица 100% (95% CI:96,1;100) остават серопозитивни за HPV-16 и HPV-18 в ELISA тест. Индуцираните от ваксината IgG GMTs за HPV-16 и HPV-18 достигат пик на 7-мия месец и след това спадат, достигайки плато от 18-тия месец до [M107-M113] интервала с ELISA GMTs за HPV-16 и HPV-18, все още най-малко 10 пъти по-високи от ELISA GMTs, наблюдавани при жени, при които има изчистване на естествена HPV инфекция.

При проучване 008 имуногенността до месец 48 е подобна на отговора, наблюдаван при проучване 001. Подобен кинетичен профил е наблюдаван с неутрализиращи антитела.

При друго клинично изпитване (проучване 014), проведено при жени на възраст от 15 до 55 години, след третата доза (на 7-мия месец) е установена сероконверсия за двата HPV типа 16 и 18 при всички лица. При жени над 25 години, обаче, GMTs са били по-ниски. Въпреки това, всички лица остават серопозитивни за двата типа през цялата фаза на проследяване (до 18-тия месец), поддържайки нива на антителата в порядък неколкосткратно над тези, срещани се след естествена инфекция.

Данни за анамнестичен (имунна памет) отговор

В проучване 024 (подпроучване на проучването 001/007) допълнителна доза Cervarix е прилагана при 65 лица със среден интервал от 6,8 години след прилагането на първата доза ваксина. Анамнестичен имунен отговор към HPV-16 и HPV-18 (с ELISA) е наблюдаван една седмица и един месец след допълнителната доза. GMTs един месец след допълнителната доза превишават тези, наблюдавани един месец след първичната 3-дозова ваксинация.

Наличие на връзка между ефикасността на Cervarix при млади възрастни жени и при девойки

В сборен анализ при 99,7% и 100% от жените над 9 години е установена сероконверсия съответно към HPV тип 16 и 18 след третата доза (на 7-мия месец), с GMTs най-малко 1,4 пъти и 2,4 пъти по-високи в сравнение с тези при жените на възраст 10-14 години и 15-25 години съответно.

При две клинични изпитвания, проведени при момичета и девойки на възраст от 10 до 14 години, след третата доза (на 7-мия месец) е установена сероконверсия за двата HPV типа 16 и 18 при всички лица, с GMTs най-малко 2 пъти по-високи в сравнение с тези при жените на възраст от 15 до 25 години. Въз основа на тези данни за имуногенност се прави заключение за ефикасност на Cervarix при лица на възраст от 9 до 14 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

За ваксини не се изисква оценка на фармакокинетичните свойства.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, локална поносимост, фертилитет, ембрио-фетална и постнатална токсичност (до края на периода на кърменето).

Серологичните данни предполагат преминаване на анти-HPV-16 и анти-HPV-18 антителата в млякото по време на периода на лактация при плъхове. Обаче, не е известно дали при хора индуцираните от ваксината антитела се екскретират в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид (NaCl)
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
Вода за инжекции

За адювантите, вж. точка 2.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години.

Cervarix трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро след изваждането от хладилника. Обаче, генерираните данни за стабилност показват, че Cervarix в едnodозови опаковки остава стабилен и може да бъде приложен, в случай че е съхраняван извън хладилник до три дни при температури между 8°C и 25°C или до един ден при температури между 25°C и 37°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml суспензия в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с уплътнител на буталото от бутилова гума, с или без игли – опаковки от 1 и 10.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа.

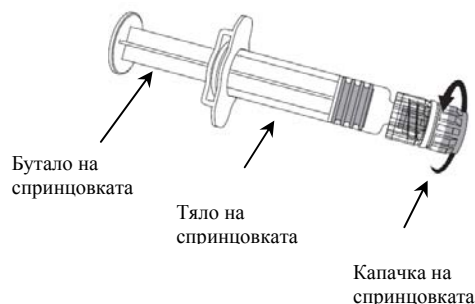
По време на съхранение в спринцовката могат да се наблюдават фина бяла утайка и бистра безцветна надутаечна течност. Това не е признак за влошаване качеството на ваксината.

Преди приложение съдържанието на спринцовката трябва да се провери визуално, както преди, така и след разклащане, за наличие на чужди частици и/или отклонения във външния вид. В случай че се наблюдават такива, ваксината да се изхвърли.

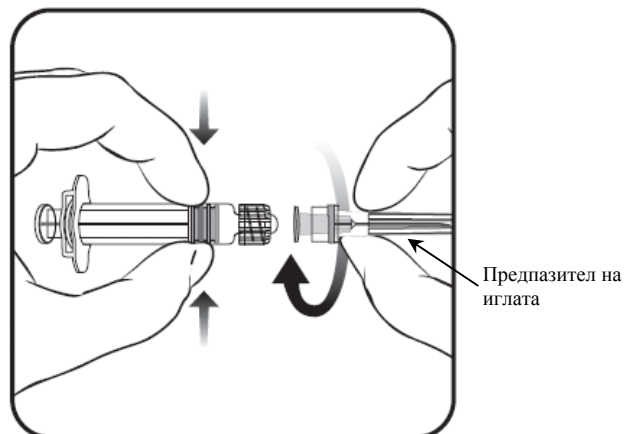
Преди употреба ваксината трябва да се разклати добре.

Указания за прилагането на ваксината, намираща се в предварително напълнена спринцовка

1. Държейки **тялото** на спринцовката с едната ръка (като избягвате да държите буталото на спринцовката), отвинтете капачето на спринцовката като го завъртите по посока обратно на часовниковата стрелка.



2. За да прикрепите иглата към спринцовката, завъртете иглата върху спринцовката по посока на часовниковата стрелка, докато почувствате, че се затегне.



3. Отстранете предпазителя на иглата, възможно е понякога да е по-трудно подвижен.

4. Приложете ваксината.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 20 септември 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/12/2011

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) <http://www.ema.europa.eu/>.