

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cervarix инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка
Адсорбирана ваксина срещу човешки папиломавирус [Типове 16, 18] (рекомбинантна, с адювант)
(Human Papillomavirus vaccine [Types 16, 18] (Recombinant, adjuvanted, adsorbed))

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Човешки папиломавирус ¹ тип 16 L1 протеин ^{2,3,4} (<i>Human Papillomavirus¹ type 16 L1 protein^{2,3,4}</i>) | 20 микрограма |
| Човешки папиломавирус ¹ тип 18 L1 протеин ^{2,3,4} (<i>Human Papillomavirus¹ type 18 L1 protein^{2,3,4}</i>) | 20 микрограма |

¹Човешки папиломавирус = 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 бакуловирусна 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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Cervarix е ваксина за приложение от 9-годишна възраст, за превенция на премалигнени аногенитални лезии (цервикални, вулварни, вагинални и анални) и цервикален и анален 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

Ваксинационната схема зависи от възрастта на лицето.

| Възраст по времето на първата инжекция | Имунизация и схема |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 до 14 години включително* | Две дози, всяка по 0,5 ml. Втората доза, приложена между 5 и 13 месеца след първата доза |
| 15 и повече години | Три дози, всяка по 0,5 ml на 0, 1, 6 месеца** |

*Ако втората доза ваксина е приложена преди 5-ия месец след първата доза, винаги трябва да се приложи трета доза.

**Ако е необходима гъвкавост във ваксинационната схема, втората доза може да бъде приложена между 1 месец и 2,5 месеца след първата доза и 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 курса на ваксинация с Cervarix (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация (деца < 9 годишна възраст)

Не се препоръчва употребата на Cervarix при деца 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).

При никакви обстоятелства Cervarix не трябва да се прилага вътресъдово или интрадермално. Няма данни за подкожно приложение на Cervarix (вж. точка 4.4).

Ако Cervarix трябва да се приложи по едно и също време с друга инжекционна ваксина, ваксините винаги трябва да се прилагат на различни инжекционни места (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

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

При никакви обстоятелства ваксината 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 тромбцитопения 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.

Ваксината е само за профилактична употреба и няма ефект върху активни HPV инфекции или установено клинично заболяване. Не е установено ваксината 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.

С изключение на асимптоматичните инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) лица, за които са налични ограничени данни за имуногенност (вж. точка 5.1), няма данни за приложението на Cervarix при лица с нарушен имунен отговор, като 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] (ра) съставки, с или без инактивиран полиомиелит (IPV), (dTра, dТра-IPV ваксини), без клинично значимо повлияване на антияловия отговор към която и да е от съставките на всяка от ваксините. Последвателното прилагане на комбинирана dТра-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 антияловия отговор към HPV и хепатит А антигените. Средно геометричните концентрации на анти-НВs 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-НВs $\geq 10\text{mIU/ml}$, 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-НВs $\geq 10\text{mIU/ml}$ 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 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

Вижте точка 4.4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани конкретни проучвания с ваксината при бременни жени. Данните при бременни жени, събрани като част от регистрите на бременността, епидемиологичните проучвания и случайна експозиция по време на клиничните изпитвания, са недостатъчни, за да се направи заключение, дали ваксинацията с Cervarix влияе или не на риска от неблагоприятен изход на бременността, включително спонтанен аборт.

Все пак, по време на програмата за клинично разработване са съобщени общо 10 476 случаи на бременност, включително 5 387 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).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Cervarix по време на бременност. Жените, които са бременни или се опитват да забременеят, се съветват да отложат или прекъснат ваксинацията до края на бременността.

Кърмене

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.

Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Някои от нежеланите реакции, описани в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции”, обаче, може временно да повлияят на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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 индивиди от женски пол, докато 13 811 индивиди от женски пол 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. По време на две клинични проучвания, в които са включени индивиди от мъжки пол на възраст от 10 до 18 години, на 2 617 индивиди от мъжки пол е приложен Cervarix и са проследени с активно наблюдение по отношение на безопасността.

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.

Табличен списък на нежеланите реакции

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 $< 1/100$)

| Системно-органен клас | Честота | Нежелани реакции |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинични изпитвания | | |
| 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 |
| Постмаркетингов опит | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | С неизвестна честота * | Лимфаденопатия |
| Нарушения на имунната система | С неизвестна честота * | Алергични реакции (включително анафилактични и анафилактоидни реакции), ангиоедем |
| Нарушения на нервната система | С неизвестна честота * | Синкоп или вазовагални отговори към инжектирането, понякога придружени от тонично-клонични движения (вж. точка 4.4). |

*Тъй като тези реакции са съобщени спонтанно, не е възможно тяхната честота да бъде изчислена достоверно.

По време на клиничните изпитвания е наблюдаван подобен профил на безопасност 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
 ул. „Дамян Груев“ № 8
 1303 София
 тел.: +35 928903417
 уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини, ваксини срещу папиломавирус, АТС код: J07BM02

Механизъм на действие

Cervarix е неинфекциозна рекомбинантна ваксина с адювант, приготвена от високопречистени вирусopodobни 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, 90% от случаите на анален карцином, 70% от HPV-свързаните високостепенни вулварни и вагинални интраепителни неоплазии и 78% от HPV-свързаните високостепенни анални (AIN2/3) интраепителни неоплазии.

Други онкогенни HPV типове също могат да причинят аногенитални карциноми (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 аногенитални лезии” в точка 4.1 отговаря на високостепенна цервикална интраепителна неоплазия (CIN2/3), високостепенна вулварна интраепителна неоплазия (VIN2/3), високостепенна вагинална интраепителна неоплазия (VaIN2/3) и високостепенна анална интраепителна неоплазия (AIN2/3).

Клинични проучвания

Клинична ефикасност при жени на възраст от 15 до 25 години

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 при жени на възраст от 15 до 25 години.

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 (типовете), който най-често е причина за лезията (HPV типово 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 типото 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).

При анализа в края на проучването, са установени 2 случая на VIN2+ или VaIN2+ във ваксинираната група и 7 случая в контролната група в АТР кохортата, свързани с HPV-16 или HPV-18. Проучването няма за основна цел да установи разлика между групата на ваксината и контролната група за тези крайни точки.

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) |
| | n/N | n/N | |
| 6-месечна персистираща инфекция | 35/7 182 | 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⁾ | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|----------|--------|--------------------------|
| | Cervarix | | Контрола | | % Ефикасност (95% CI) |
| | 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 отрицателни 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 (АТР кохорта).

Таблица 6: Ефикасност на ваксината при неваксинални онкогенни HPV типове

| АТР ⁽¹⁾ | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|--------------------------|----------|----------|--------------------------|
| HPV тип | 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 отрицателни 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. | | | | | | |

Клинична ефикасност при жени на възраст на и над 26 години

Ефикасността на Cervarix е оценена в едно двойно-сляпо, рандомизирано Фаза III клинично изпитване (HPV-015), което включва общо 5 778 жени на възраст 26-72 години (медиана: 37,0 години). Изпитването е проведено в Северна Америка, Латинска Америка, Тихоокеанска Азия и Европа. В края на проучването, 7 години след 1-вата ваксинация е направен окончателен анализ.

Първичната крайна точка е комбинация от една вирусологична и една хистопатологична крайна точка: HPV-16/18 свързана 6-месечна персистираща инфекция и/или CIN1+. Първичните анализи на ефикасността са проведени при АТР кохорта за ефикасност и TVC, които включват една подгрупа от до 15% жени с анамнеза за HPV-свързана инфекция или заболяване (определени като две или повече последователни цитонамазки с отклонение от нормата, колпоскопия или биопсия с патологични находки или лечение на шийката след цитонамазка с отклонение от нормата или патологични находки при колпоскопия). Включването на тази

подгрупа позволява оценка на профилактичната ефикасност в една популация, за която се смята че отразява реалната обстановка в света, тъй като възрастните жени са основната възрастова група, обект на скрининг за цервикални изменения.

Ефикасността на ваксината в края на проучването е обобщена в следващата таблица.

Няма данни дали защитата от персистираща инфекция, която продължава най-малко 6 месеца е подходящ сурогатен маркер за превенция на цервикален карцином при жени на възраст 26 години и нагоре.

Таблица 7: Ефикасност на ваксината в края на проучване HPV-015

| Крайна точка | АТР ⁽¹⁾ | | | ТVC ⁽²⁾ | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|-------------------------|--------------------|----------|-------------------------|
| | Cervarix | Контрола | % Ефикасност (96,2% CI) | Cervarix | Контрола | % Ефикасност (96,2% CI) |
| | n/N | n/N | | n/N | n/N | |
| HPV-16/18 | | | | | | |
| 6М ПИ и/или CIN1+ | 7/1852 | 71/1818 | 90,5% (78,6; 96,5) | 93/2768 | 209/2778 | 56,8% (43,8; 67,0) |
| 6М ПИ | 6/1815 | 67/1786 | 91,4% (79,4; 97,1) | 74/2762 | 180/2775 | 60% (46,4; 70,4) |
| CIN2+ | 1/1852 | 6/1818 | 83,7% (<0; 99,7) | 33/2733 | 51/2735 | 35,8% (<0; 61,0) |
| ASC-US+ | 3/1852 | 47/1818 | 93,8% (79,9; 98,9) | 38/2727 | 114/2732 | 67,3% (51,4; 78,5) |
| 6М ПИ при серопозитивни участници само на изходно ниво | 3/851 | 13/837 | 78% (15,0; 96,4) | 42/1211 | 65/1192 | 38,7% (6,3; 60,4) |
| Кръстосана защитна ефикасност | | | | | | |
| HPV-31 6 М ПИ | 10/2073 | 29/2090 | 65,8% (24,9; 85,8) | 51/2762 | 71/2775 | 29% (<0; 52,5) |
| HPV-45 6 М ПИ | 9/2106 | 30/2088 | 70,7% (34,2; 88,4) | 22/2762 | 60/2775 | 63,9% (38,6; 79,6) |
| HPV-31 ASC-US+ | 5/2117 | 23/2127 | 78,4% (39,1; 94,1) | 34/2727 | 55/2732 | 38,7% (2,0; 62,3) |
| HPV-45 ASC-US+ | 5/2150 | 23/2125 | 78,7% (40,1; 94,1) | 13/2727 | 38/2732 | 66,1% (32,7; 84,1) |
| N= брой на участниците във всяка група n= брой на участниците, съобшили най-малко едно събитие във всяка група 6М ПИ = 6-месечна персистираща инфекция CI = доверителен интервал ASC-US = Атипични клетки с неопределена значимост (цитологични отклонения) ⁽¹⁾ 3 дози от ваксината, ДНК- отрицателни и серонегативни на месец 0 (освен ако са уточнени) и ДНК-отрицателни на 6-ия месец за съответния HPV тип (HPV-16 и/или HPV-18) ⁽²⁾ най-малко една доза от ваксината, независимо от HPV ДНК и серостатуса (освен ако е уточнен) на месец 0. Включва 15% от участниците с анамнеза за HPV заболяване/инфекция | | | | | | |

Ефикасността срещу \geq ASC-US (цитологични отклонения), свързана с онкогенни неваксинални типове е 37,2% (96,2% CI [21,3; 50,1]) (АТР).

Ефикасността срещу CIN1+, независимо от установения HPV тип в лезията, е 22,9% (96,2% CI [4,8; 37,7]) (ТVC).

Няма данни за защита срещу заболяване, причинено от HPV, при участници на възраст на и над 25 години, които са били ДНК- положителни и/или с цитологични отклонения в началото на проучването.

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 и над 800 индивиди от мъжки пол на възраст от 10 до 18 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 по-ниски. 470 участници (142 на възраст 15-25 години, 172 на възраст 26-45 години и 156 на възраст 46-55 години), които са завършили проучването HPV-014 и са получили 3-дозовата схема са проследени до 10 години в разширеното проучване HPV-060. Десет години след прилагането на първата доза, 100% от лицата в групата 15-25 години, 99,2% в групата 26-45 години и 96,3% в групата 46-55 години са все още серопозитивни за HPV-16, и съответно 99,2%, 93,7% и 83,8% за HPV-18. При всички възрастови групи, GMTs остават най-малко 5- до 32-пъти за HPV-16 и 3- до 14-пъти за HPV-18 над тези, установени при жени, при които има изчистване на естествената инфекция за двата антигена.

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 (HPV-029,-30 & -48), 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 (HPV-012 & -013), проведени при момичета 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.

В клинични изпитвания (HPV-070 и HPV-048) при момичета на възраст от 9 до 14 години, получаващи 2-дозовата схема (0, 6 месеца или 0, 12 месеца) и млади жени на възраст 15-25 години, получаващи Cervarix съгласно стандартната схема 0, 1, 6 месеца, всички участници имат сероконверсия за двата HPV типа 16 и 18 един месец след втората доза. Имуният отговор след 2 дози при жени на възраст от 9 до 14 години е бил не по-слаб в сравнение с отговора след 3 дози при жени 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.

Продължителност на имунният отговор при жени на възраст на и над 26 години

Във фаза III проучване (HPV-015) при жени на и над 26 години всички участници имат сероконверсия един месец след третата доза. На времева точка 84-ти месец, т.е. 78 месеца след завършването на пълния ваксинационен курс, 99,3% и 95,9% от първоначално серонегативните жени остават серопозитивни съответно за анти-HPV-16 и анти-HPV-18 антитела. Всички първоначално серопозитивни жени остават серопозитивни за анти-HPV-16 и анти-HPV-18 антитела. Титрите на антителата достигат върхна точка на 7-мия месец, след което постепенно спадат до 18-ия месец и се стабилизират достигайки плато до 84-тия месец.

Имуногенност при индивиди от мъжки пол от 10 до 18 години

Имуногенността при мъже е оценена в 2 клинични изпитвания HPV-011 (N=173) и HPV-040 (N=556). Данните показват сравнима имуногенност при мъже и жени. В проучването HPV-011, при всички лица има сероконверсия по отношение на HPV-16 и 18, и GMT нивата не са пониски в сравнение с установените при жени на възраст от 15 до 25 години в проучването HPV-012.

Свързване на клиничната ефикасност срещу анални лезии и карциноми

Не са провеждани проучвания за ефикасност с Cervarix срещу премалигнени анални лезии. Проучванията, проведени при момичета на възраст от 9 до 14 години (проучване HPV-071) и при жени на възраст от 18 до 45 години (проучване HPV-010), обаче, са показали съответстващи резултати - по-силен имуен отговор с Cervarix в сравнение със сравнителната ваксина, за която данните за ефикасност срещу премалигнени анални лезии са убедителни и дава доказана защита.

Имуногенност при HIV-инфектирани жени

В проучване HPV-020, проведено в Южна Африка, 22 неинфектирани с HIV и 42 HIV инфектирани лица (според СЗО клиничен стадий 1; АТР кохорта за имуногенност) са получили Cervarix. Всички лица са били серопозитивни в ELISA тест, както за HPV-16, така и за HPV-18 един месец след третата доза (на 7-мия месец) и серопозитивността за HPV-16 и 18 се е запазила до 12-ия месец. Стойностите на GMTs изглеждат по-ниски в групата на HIV инфектираните (неприпокриващ се 95% доверителен интервал). Клиничното значение на тази находка не е известно. Не са определяни функционални антитела. Няма информация относно защитата срещу персистираща инфекция или преканцерозни лезии при HIV инфектирани жени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

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 вижте 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.

Доказана е обаче стабилност при съхранение извън хладилник до 3 дни при температури между 8°C и 25°C или до 1 ден при температури между 25°C и 37°C. Ако не се приложи, в края на този период ваксината трябва да се изхвърли.

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 Вид и съдържание на опаковката

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

Опаковки по 1 и 10 предварително напълнени спринцовки с или без игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

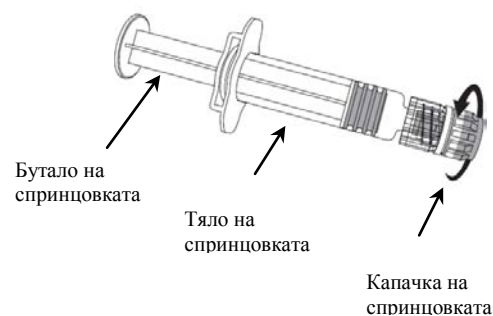
По време на съхранение в спринцовката могат да се наблюдават фина бяла утайка и бистра безцветна надутаечна течност. Това не е признак за влошаване качеството на ваксината.

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.

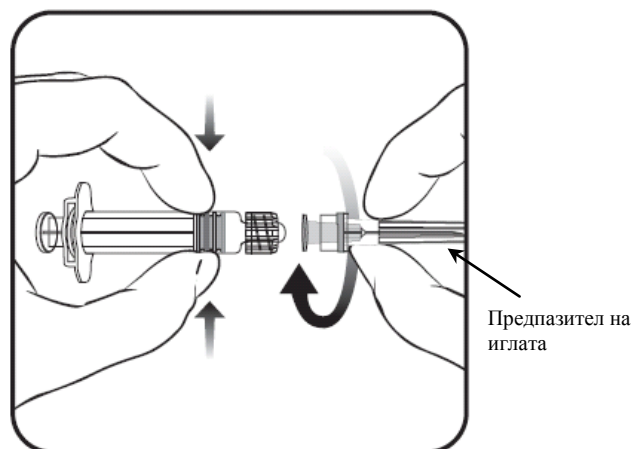
Преди употреба ваксината трябва да се разклати добре.

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 лекарствен 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: 20 септември 2007
Дата на последно подновяване: 17 септември 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23/02/2017

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