Human Papillomavirus Bivalent Vaccine *(Escherichia coli)*

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
Generic Name: Recombinant Human Papillomavirus Bivalent (Types 16, 18) Vaccine *(Escherichia coli)*
Trade Name: Cecolin

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Cecolin is a mixture of two aluminum hydroxide adjuvant-adsorbed recombinant L1 capsid proteins of human papillomavirus (HPV) type-16 and type-18 each self-assembled into virus-like particles (VLPs). The HPV-16 and HPV-18 L1 antigens are expressed in Escherichia coli by recombinant DNA technology.

Active Substance:
Each dose (0.5ml) contains:
Recombinant human papillomavirus type 16 L1 protein 40μg
Recombinant human papillomavirus type 18 L1 protein 20μg
Excipients:
Aluminum hydroxide adjuvant, Sodium chloride, Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, Disodium hydrogen phosphate dihydrate, Polysorbate 80 and Water for injection.
There are no preservative or antibiotics in Cecolin.

3. PHARMACEUTICAL FORM:
Cecolin is presented as 0.5 ml, suspension for injection in a vial.
Upon storage, a fine white deposit with a clear colorless supernatant can be observed. Cecolin would be a suspension after thorough agitation.

4. CLINICAL PARTICULARS
4.1 Therapeutic indications
Cecolin is indicated for women aged 9-45 years.
At present, it has not been demonstrated that Cecolin has preventive effect on individual who had been infected by the vaccine types of HPV. The risk of exposure to HPV increases with age, especially after sexual debut. Therefore, it is recommended to vaccinate with Cecolin as early as possible. It would be more beneficial for women/girls to receive Cecolin at the earlier time between ages 9-45 years.
Cecolin is used for preventing the following diseases caused by oncogenic human papillomavirus (HPV) types 16 and/or 18 (see section 5):
● Cervical cancer
● Cervical intraepithelial neoplasia Grade 2 or 3 (CIN2/3) and adenocarcinoma in-situ (AIS)
● Cervical intraepithelial neoplasia Grade 1 (CIN1)
And persistent infections of HPV types 16 and/or 18. The use of Cecolin should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration
Posology

Age at the time of the first injection	Immunization and schedule
9 to and including 14 years*	2 doses (0.5 ml) 2nd dose 6 months after first or 3 doses at 0, 1 and 6 months
From 15 years and above	3 doses (0.5 ml) at 0, 1 and 6 months*

*If flexibility in the vaccination schedule is necessary, the second dose can be injected within 1-2 months after the first dose, and the third dose can be injected within 5-8 months after the first dose. At present, it has not been determined whether the booster vaccination is required for Cecolin.
Method of administration
1. Cecolin is injected intramuscularly and the preferred site for vaccination is deltoid muscle of upper arm. There has been no data on subcutaneous injection of Cecolin. Intravascular or intradermal injection is prohibited.
2. Cecolin should be shaken well before use, and it should be a white homogeneous suspension after shaking.
3. A separate sterile syringe and needle must be used for each vaccination.
4. Cecolin should be vaccinated as soon as possible after removal from the refrigeration container.
Any vial with crack, label incoherence or invalid and vaccine with abnormal appearance should not be used.

4.3 Contraindications
1. Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients of the vaccine.
2. Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of Cecolin.

4.4 Special warnings and precautions for use
1. Vaccination cannot replace the routine cervical cancer screening or other measures to prevent HPV infection and sexually transmitted diseases. Therefore, routine cervical cancer screening remains extremely important as recommended by the relevant health administrative departments.
2. Prior to the vaccination of Cecolin, medical personnel should inquire and review the vaccinee's medical history (especially the prior vaccination history and any prior adverse reaction related to vaccination), and conduct clinical examination to evaluate the benefits and risks of vaccination. Cecolin is not recommended for populations other than those specified in section 4.1.
3. Like other vaccines for injection, appropriate medical emergency measures and monitoring methods should be prepared to ensure that those who develop allergic reactions after the injection of Cecolin can be promptly treated.
4. Syncope: syncope (fainting) may occur after any dose of vaccine, leading to falls and injuries, especially in adolescents and young adults. Therefore, it is recommended that the observation on site be conducted for at least 30 minutes after each injection as required in the vaccination procedures.
It has been reported that syncope associated with tonic-clonic seizures and other epileptiform seizures may occur after the vaccination with similar products overseas. Syncope associated with tonic-clonic seizures is usually transient, and it can be resolved spontaneously when the vaccinee is placed in a supine or head-down position and the cerebral perfusion is restored. Some vaccinees may experience psychogenic reactions before the vaccination, and measures should be taken to avoid injury from the syncope.
5. Like other vaccines, the vaccination of Cecolin should be postponed in vaccinees with acute serious febrile illness. In case of current or recent fever symptoms, whether to postpone the vaccination depends mainly on the severity of the symptoms and their etiology. Low-grade fever and mild upper respiratory tract infection are not absolute contraindications to vaccination.
6. Cecolin should be used with caution in vaccinees with thrombocytopenia or any coagulation disorder.
7. Like any other vaccine, vaccination with Cecolin may not ensure the protective effect for all vaccinees.
8. Cecolin is only used for preventive purposes, but not indicated for the treatment of existing HPV-related lesions or preventing the progression of lesions.
9. Cecolin cannot prevent lesions caused by all high-risk types HPV infections. It has not been proved that Cecolin can prevent the lesions caused by the infection of non-vaccine types of HPV as well as the diseases not caused by HPV infection.
10. There has been no data on the use of Cecolin in vaccinees with immune system disorders (such as receiving the medication of immunosuppressive agents). Like other vaccines, vaccination of Cecolin in immunocompromised people may not induce adequate immune response.
11. At present, the maximum protective period of Cecolin has not been fully established. In the phase III clinical trial of Cecolin, the mean follow-up period for the efficacy against pathologyhl high-grade lesions (such as CIN2/3 and AIS) is 66 months (median: 68.7 months), and the mean follow-up period for the persistence of neutralizing antibodies is 66 months (median: 69.4 months). See section 5.1 for specific results.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
1. Since no clinical trial has been conducted for the vaccination of Cecolin combined with other vaccines in China, there is currently not relevant research data available.
2. The use of immunoglobulin or blood products should be avoided within 3 months prior to the vaccination of Cecolin.
3. There has been no clinical evidence available to demonstrate whether the use of hormonal contraceptives will affect the preventive effect of Cecolin.
4. Like other vaccines, vaccination of Cecolin in immunocompromised people may not induce adequate immune response. Concomitant use with immunosuppressive agents may not induce an optimal active immune response.
5. At present, there has been no clinical data available to support the interchangeable use among Cecolin and other HPV vaccines.
6. Due to the lack of incompatibility studies, the injection of Cecolin combined with other medicinal products is prohibited.

4.6 Pregnancy and lactation
Pregnancy
1. At present, there has been no independent study conducted to systematically evaluate the effect of Cecolin on pregnant women. The very limited data (8 cases) from the clinical trial showed that the accidental vaccination of Cecolin during pregnancy does not cause abnormal pregnancy outcomes and neonatal health conditions, and no adverse effects on pregnancy rate, pregnancy outcomes and neonatal health conditions were observed after the vaccination of Cecolin. However, the data are not sufficient to determine whether pregnant women are at risk of adverse pregnancy (including spontaneous abortion) after the vaccination of Cecolin.
2. In animal experiments, no direct or indirect adverse effects on reproduction, pregnancy, embryo/fetus development, parturition or postnatal development are observed after the vaccination of Cecolin.
3. Vaccination of Cecolin should be avoided during pregnancy. If a woman is pregnant or preparing for pregnancy, it is recommended to postpone or interrupt the vaccination procedure, and the vaccination can be conducted after the end of pregnancy.
Lactating women
There has been no relevant study data to Cecolin. As many drugs can be secreted in breast milk, Cecolin should be used with caution in lactating women.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
No studies on the effects on the ability to drive or use machines have been performed. However, some of the effects mentioned under section 4.8 may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects
Summary of safety profile
According to the recommendations of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), adverse reactions considered as being at least possibly related to vaccination have been categorized by frequency.
Frequencies are reported as:
Very common (≥10%),
Common (≥1% to <10%),
Uncommon (≥0.1% to <1%),
The adverse reactions of Cecolin are described as follows:
A total of 4316 female subjects aged 18-45 years and 754 female subjects aged 9-17 years were vaccinated with Cecolin in 3 clinical trials (phase II, phase III and bridging studies) conducted in China. The immediate reactions of the subjects within 30 minutes after each injection of Cecolin were observed and recorded on site; the adverse reactions/events within 30 days after each dose and all the serious adverse events during the observation period (~66 months) were recorded.

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Systemic adverse Reactions		
General disorders and administration site conditions	Very common	Fever (≥37.1 ℃)
	Common	Fatigue
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, vomiting and diarrhea
Nervous system disorders	Common	Headache and dizziness
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Pruritus, rash and allergic dermatitis
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Cough
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle pain
Local Adverse Reactions		
General disorders and administration site conditions	Very common	Injection site pain
	Common	Injection site induration, injection site swelling, injection site pruritus, injection site erythema
	Uncommon	Injection site discomfort, injection site rash

Tabulated list of post-marketing adverse events of similar products
Post-marketing safety information following use of similar products is principally from voluntary reporting in many populations and cannot be used to accurately evaluate the incidence rate or determine the relationship with the vaccination.

System Organ Class	Adverse events	Notes
Immune system disorders	Idiopathic thrombocytopenic purpura Bronchospasm Angioedema	
Nervous system disorders	Syncope or vasovagal reaction	Sometimes accompanied by tonic-clonic seizures
	Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)	Occurring about several days to 2 weeksafter vaccination, or accompanied by fever, headache, convulsions, movement disorders, or disturbance of consciousness
	Guillain－Barré syndrome	Manifested as flaccid paralysis starting from the distal extremities, decreased or absent tendon reflexes
Infections and infestations	Cellulitis	
Others	Severe pain	Such as muscle pain, joint pain and skin pain
	Numbness and powerlessness	Not limited to the injection site and last for a long time; the mechanism has not been identified yet

Reporting of suspected adverse reactions
The reporting of suspected adverse reactions is important for the evaluation of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions to national regulatory authority for monitoring Adverse Events Following Immunization (AEFI) or Adverse Drug Reactions. Where reporting to the national regulatory authority is not possible, please log in the official website of INNOVAX or send email to ae@innovax.cn.

4.9 Overdose
No case of overdose has been reported.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
Clinical studies
Three clinical trials on Cecolin have been completed in China (Table 1) to evaluate its protective efficacy, immunogenicity (including pediatric population aged 2-14 years vaccinated with 2 doses), long-term protective effect and antibody persistence in female population aged 9-45 vaccinated with 3 doses of Cecolin.

Table 1 Summary of Major Clinical Studies Conducted in Female Population Aged 9-45 in China

Study Number	Phase	Study Design	Number of Subjects*	Subjects
HPV-PRO-002	Phase II	Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	1600	Females aged 18-25
HPV-PRO-003	Phase III	Randomized, double-blind, placebo-controlled and multicenter clinical trial	7372	Females aged 18-45
HPV-PRO-006	Bridging	Randomized and controlled clinical trial	979	Females aged 9-26

* Subjects at least vaccinated one dose.

1. Efficacy
In the trial for protective efficacy of HPV-PRO-003, a total of 7,372 women aged 18-45 years were enrolled. The interim analysis was conducted after confirmation through independent review by the Data Safety and Monitoring Board (DSMB) at a follow-up of 42 months (median:42.5 months). The protective efficacy against CIN2/3, AIS or cervical cancer associated with HPV-16 and/or HPV-18 in the per protocol set (PPS) population was 100.0% (95% CI: 55.7, 100.0). The efficacy in preventing different disease endpoints associated with HPV-16 and/or HPV-18 is shown in Table 2. In the trial, only one case of VaIN1 occurred in the control group (combined-incentrome of CIN2), while no case of VIN was found.
During the follow-up after interim analysis until month 66 (median month 68.7), 3 new cases of CIN2 + were observed in the PPS and all of them occurred in the control group. See the following table for details.

Table 2 Summary of Protective Efficacy of Cecolin against Different Disease Endpoints in Female Population Aged 18-45 Years (PPS Population*)

Study Endpoint	Cecolin		Control (Hepatitis E Vaccine)		Protective Efficacy % (95% CI)
	N	Number of Cases	N	Number of Cases	
HPV type 16 and/or 18 infection-related high-grade precancerous lesions (CIN2/3 or AIS)	3277	0	3261	10	100.0 (55.7, 100.0)
HPV type 16 and/or 18 infection-related precancerous lesions (CIN2/3 or AIS)	3277	0	3261	14	100.0 (70.0, 100.0)
Persistent infection with HPV 16 and/or 18 (over 6 months)	3211	1	3212	42	97.7 (86.2, 99.9)
Persistent infection with HPV 16 and/or 18 (over 12 months)	3171	1	3165	21	95.3 (70.7, 99.9)

Note: N= number of subjects included in the analysis.
*PPS population must simultaneously meet the following conditions: subjects completed all 3 doses of vaccination after the enrollment; subjects had no major protocol violation, and antibody were negative for neutralizing antibody against relevant vaccine HPV types on the day of enrollment and the same HPV type DNA from the day of enrollment to 1 month after the last vaccination, completed the gynecological visit sufficient to support the determination of endpoint indicators 1 month after the last vaccination, and received the evaluation of efficacy from 1 month after the last vaccination.

2. Immunogenicity
2.1 Immunogenicity in Female Population Aged 18-45
In the HPV-PRO-003 efficacy trial, the immunogenicity results at 7 months, 42 months and 66 months of subjects who were negative for neutralizing antibody against vaccine types of HPV before immunization and fully received 3 doses of test vaccine are shown in Table 3.

Table 3. Immunogenicity in Women Aged 18-45*

Time	HPV 16			HPV 18		
	Positive Number/ Observed Number	Positive Rate (%)	GMC (IU/ml) (95% CI)	Positive Number/ Observed Number	Positive Rate (%)	GMC (IU/ml) (95% CI)
7th month	116/116	100.0 (96.9, 100.0)	726.76 (638.49, 827.24)	125/125	100.0 (97.1, 100.0)	435.47 (378.02, 501.64)
42th month	111/111	100.0 (96.7, 100.0)	75.48 (62.38, 91.32)	117/119	98.3 (94.1, 99.8)	35.41 (29.12, 43.05)
66th month	110/110	100.0 (96.7, 100.0)	71.42 (59.47, 85.78)	118/120	98.3 (94.1, 99.8)	33.78 (27.65, 41.28)

*As shown in the table, neutralizing antibody is used to evaluate the immunogenicity of Cecolin. The detection method of neutralizing antibody is Pseudovirus-based Neutralization Assay (PBNA), which is quantified by using the international standards of National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC). The positive cut-off values of neutralizing antibodies against HPV type 16 and HPV type 18 are 3.1 IU/ml and 2.0 IU/ml, respectively.
2.2 Immunogenicity in Female Population Aged 9-17 in the Bridging Study
The bridging study of HPV-PRO-006, which included females aged 9-14 y receiving 2 doses, females aged 9-17 y receiving 3 doses and females aged 18-26 y receiving 3 doses, the GMCs of the above 3 populations in the bridging study met the non-inferiority criterion (the lower limit of the 95% CI of the GMC ratio was greater than 0.5) compared with the women aged 18-26 y in the phase III trial.
Studies on the immune response of Cecolin in the population aged 9-17 y vaccinated with Cecolin are presented in Table 4.

Table 4. Immunogenicity Results in the Population Aged 9-17 and in the Population Aged 18-26 of Phase III Trial

Variable	Bridging							
	Critère d'évaluation de l'étude			Cecolin		Témoin (Vaccin anti hepatite E)		
	18-26 years#	N	Age of 9-14 (2-dose group)	N	Age of 9-17 (3-dose group)	N	18-26 years#	N
Seroconversion Rate % (95%CI)								
HPV16	100.0 (94.0, 100.0)	60	100.0 (98.7, 100.0)	291	100.0 (99.1, 100.0)	422	100.0 (98.0, 100.0)	181
HPV18	100.0 (94.3, 100.0)	63	100.0 (98.7, 100.0)	287	100.0 (99.1, 100.0)	424	100.0 (98.1, 100.0)	181
(GMC) (95%CI)								
HPV16	778.7 (658.3, 921.1)	60	1377.5 (1251.2, 1516.5)	291	1805.2 (1680.6, 1939.0)	422	942.8 (834.2, 1065.6)	181
HPV18	495.8 (402.4, 611.0)	63	708.1 (647.5, 774.4)	287	1335.3 (1228.1, 1452.7)	424	601.8 (530.6, 682.6)	196

Although the subjects in phase III and bridging studies were both the population aged 18-26, the subjects came from different studies and different regions, and the specific age composition was different (the proportion of subjects aged 18-22 in bridging study was relatively larger), there was a slight difference in immune response between the two populations (GMC between the two trials).
2.3 Efficacy against HPV-16/18 in women with evidence of HPV-16 or HPV-18 infection at study entry.
There was no evidence showing that Cecolin has a protective effect from disease caused by the HPV types for which subjects were HPV DNA positive at baseline. However, subjects already infected (HPV DNA positive) with one of the vaccine-related HPV types prior to vaccination were protected from infection or lesions caused by the other vaccine HPV type.
2.4 Efficacy against HPV types 16 and 18 in women with and without prior infection or disease
The Intention-to-treat set (ITT) included all subjects who received at least one dose of the vaccine, irrespective of their HPV DNA status, cytology and serostatus at baseline. This cohort included women with or without current and/or prior HPV infection.
Vaccine efficacy against high grade cervical lesions and virological endpoints (persistent infection) related to HPV 16/18 observed in ITT at the end of study was as follows:
- CIN2+: 18.2% (95%CI: -47.3, 55.0)
- 6-month persistent infection: 78.2% (95%CI: 61.4, 88.4)
- 12-month persistent infection: 67.8% (95%CI: 36.8, 84.7)

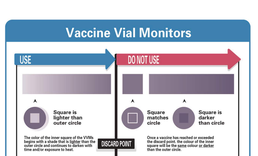
2.5 Efficacy against HPV types other than HPV 16 and HPV-18
For subjects who were negative for infection of corresponding type at baseline, it was found that except HPV 16 and HPV 18, the vaccine had no statistically significant protective effects from the high-risk (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68) persistent infection (over 6 months) or CIN2+ and/or VIN2+ and/or VaIN2+ lesions related to the above infections.
2.6 Efficacy in women aged 9-17
In the multi-center, double-blind, randomized Phase III clinical trial (HPV-PRO-003), a total of 3649 subjects age 27-45 years were enrolled. The efficacy of Cecolin against virology endpoints are presented in the following table:

	PPS #			ITT §		
HPV16/18 endpoint	Cecolin	Control	%Efficacy (95%CI)	Cecolin	Control	%Efficacy (95%CI)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
PI (6m+)	0/1654	24/1648	100.0 (83.7, 100.0)	6/1782	32/1782	81.5 (55.2, 93.7)
PI (12m+)	0/1642	13/1636	100.0 (67.8, 100.0)	4/1771	18/1767	78.1 (33.4, 94.6)

N= number of subjects in each group
n= number of subjects reporting at least one event in each group
PI (6M+) = 6-month (or above) persistent infection
PI (12M+) = 12-month (or above) persistent infection
CI= Confidence Interval
1. During full-scheduled, no major protocol violations occurred, at least one valid lesion endpoint visit after M7, negative serum neutralizing antibodies of corresponding type of HPV at D0, HPV DNA negative for the corresponding type at D0 and M7, the number of cases calculated after M7.
All subjects who received at least one dose in practice, irrespective of their HPV DNA status, cytology and serostatus at baseline. This cohort included women with or without current and/or prior HPV infection.

2.7 Immunogenicity in HPV infected women
Not studied.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 List of excipients
See section 2.
6.2 Incompatibilities
In the absence of compatibility studies, Cecolin must not be mixed with other medicinal products.
6.3 Shelf Life
36 months.
6.4 Special precautions for storage
Cecolin must be stored at 2℃ to 8℃ (36℉ and 46℉) and protected from light. DO NOT FREEZE. Discard if vaccine has been frozen.
6.5 Nature and contents of container
Cecolin is supplied as a carton of ten single-dose vial (size: 2 ml, type I borosilicate glass, with a rubber butyl stopper).
6.6 Special precautions for disposal and other handling
Cecolin should be shaken well before use, and it should be a white homogeneous suspension after shaking.
6.7 Vaccine Vial Monitor
This information may be helpful to health workers can use VVMs to decide whether or not to use a vaccine vial. It presents VVM colour change as a continuous progression, rather than as four distinct stages, and can be included in guidance and training materials.



WHO Package Insert
Version number: 02
Date of Issue:
© [2021] Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.

Manufacturer
Company name: Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.
Address of Manufacturer: No.52, Shanbaishang East Road, Haicang District, Xiamen City, Fujian Province, China
Postal Code: 361027
Tel.: +86-592-6536555
Fax: +86-592-6536567
Website: http://www.innovax.cn

Vaccin Papillomavirus Humain Bivalent *(Escherichia coli)*

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
Dénomination générique : Vaccin Papillomavirus Humain Bivalent Recombinant [types 16, 18] *(Escherichia coli)*
Dénomination commerciale : Cecolin

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Cecolin est un mélange de deux protéines capsidiques recombinantes L1 (type 16 et type 18) (absorbées par un adjuvant d' hydroxyde d' aluminium) du papillomavirus humain (HPV), dans lequel chaque protéine s' auto-assemble sous la forme de pseudo-particules virales (VLPs). La technique de l' ADN recombinant est utilisée pour exprimer les antigènes L1 HPV-16 et HPV-18 dans E. coli.
Substances actives :
Chaque dose (0,5 ml) contient :
Protéine recombinante L1 de papillomavirus humain de type 16 40μg
Protéine recombinante L1 de papillomavirus humain de type 18 20 μg
Excipients :
Adjuvant à l' hydroxyde d' aluminium, chlorure de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, hydrogénophosphate disodique dihydraté, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables
Cecolin ne contient ni conservateurs ni antibiotiques.

3. FORME PHARMACEUTIQUE
Cecolin est présent sous forme de suspension de 0,5 ml, dans un flacon pour injection.
Ce produit se forme par surnageant incolore et précipité blanc à l' état statique, et devient une suspension après agitation.

4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Cecolin est indiqué pour les femmes âgées de 9 à 45 ans.
A l' heure actuelle, l' effet préventif de ce médicament chez la population déjà infectée par les types de HPV contenus dans le vaccin n' a pas été prouvé. Le risque d' exposition au HPV augmente avec l' âge, surtout après le premier rapport sexuel. Par conséquent, il est recommandé d' inoculer ce produit le plus tôt possible. La vaccination sera plus bénéfique chez les femmes/filles entre 9 et 45 ans.
Cecolin est utilisé pour la prévention des maladies suivantes liées au papillomavirus humain (HPV) cancérigène de types 16 et/ou 18 (voir rubrique 5) :
● Cancer du col de l' utérus
● Néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 2 ou 3 (CIN2/3) et adénocarcinome in situ (AIS)
● Néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 1 (CIN1)
Et les infections persistantes liées au HPV-16 et/ou HPV-18.
Cecolin doit être administré selon les recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie

Age au moment de la première injection	Vaccination et schéma
De 9 à 14 ans (9 et 14 ans inclus) *	Deux doses de 0,5 ml chacune, la deuxième dose 6 mois après primovaccination Ou trois doses à 0 , 1, et 6 mois
A partir 15 ans et plus	Trois doses de 0.5 ml chacune à 0, 1, 6 mois *

* Si une flexibilité est nécessaire dans le schéma vaccinal, la deuxième dose peut être administrée entre 1 mois et 2 mois après la première dose et la troisième dose entre 5 et 8 mois après la première dose.
A l' heure actuelle, le vaccin Cecolin n' a pas été établi.
Mode d' administration
1. Cecolin doit être administré par voie intramusculaire, le vaccin doit être injecté de préférence dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras. Il n' existe pas de donnée clinique disponible sur l' administration de Cecolin par voie sous-cutanée. Le vaccin ne doit pas être administré par voie intravasculaire ou intradermique.
2. Cecolin doit être bien agité avant utilisation, et il doit être sous forme de suspension homogène blanche après l' agitation.
3. Une seringue et une aiguille stériles différentes doivent être utilisées pour chaque vaccination.
4. Cecolin doit être administré dès que possible après avoir été sorti du réfrigérateur.
Les flacons qui présentent des fissures, des étiquettes illisibles ou invalides, ou une apparence anormale du vaccin ne doivent pas être utilisés.

4.3 Contre-indications
1. Hypersensibilité aux substances actives ou à l' un des excipients du vaccin.
2. Les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l' administration d' une dose de Cecolin.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
1. La vaccination ne remplace pas le dépistage en routine du cancer du col de l' utérus, et ne peut remplacer d' autres mesures de prévention de l' infection au HPV et des maladies sexuellement transmissibles. En conséquence, le dépistage en routine du cancer du col de l' utérus reste très important et doit se faire selon les recommandations des autorités de santé concernées.
2. Avant la vaccination avec ce médicament, le professionnel de santé doit s' informer et consulter les antécédents médicaux du recevoir de vaccin (en particulier les antécédents de vaccination précédente et les effets indésirables liés à la vaccination) et effectuer les examens cliniques pour évaluer les risques et les bénéfices liés à la vaccination avec ce médicament. Cecolin est déconseillé aux populations autres que celles décrites dans la rubrique 4.1.
3. Comme avec tous les vaccins injectables, des mesures de traitement médical d' urgence appropriées et de surveillance doivent être préparées pour garantir un traitement à temps en cas de survenue d' réactions allergiques après l' injection de ce produit.
4. Syncope : une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, entraînant des chutes et des blessures, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. Par conséquent, il convient de respecter une période d' observation sur place pendant au moins 30 minutes après la vaccination avec ce produit conformément aux exigences des procédures de vaccination.
Des cas de syncope associée à des crises tonico-cloniques et d' autres crises épileptoïdes après une vaccination avec des vaccins similaires ont été rapportés à l' étranger. La syncope associée à des crises toniques-cloniques est généralement transitoire. Dans ce cas, le patient doit maintenir une position de décubitus dorsal ou une position tête basse et pieds élevés, et les symptômes disparaissent spontanément une fois la perfusion cérébrale rétablie. Certains personnes peuvent présenter des réactions psychogènes avant après la vaccination, et des mesures doivent être mises en place afin d' éviter des blessures en cas d' évanouissement.
5. Comme avec les autres vaccins, l' administration de Cecolin doit être différée chez les sujets souffrant d' une maladie fébrile aiguë sévère. En cas de symptômes de fièvre actuels ou récents, le report de la vaccination dépend principalement de la gravité des symptômes et de leurs causes.
6. Cecolin, à l' instar d' autres vaccins, peut ne pas conférer une protection légère des voies respiratoires supérieures n' est pas une contre-indication absolue à la vaccination.
7. Cecolin doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation.
8. Comme pour tout vaccin, la vaccination avec ce produit peut ne pas assurer un effet protecteur chez tous les sujets vaccinés.
9. Ce vaccin doit être utilisé uniquement en prévention et il ne' applique pas au traitement des lésions liées au HPVapparues et ne peut pas non plus empêcher la progression des lésions.
9. Cecolin ne peut pas prévenir les lésions causées par tous les types d' infections à HPV à haut risque. Il n' a pas été prouvé que Cecolin peut prévenir les lésions causées par l' infection du HPV de type non vaccinal et les maladies non causées par une infection par le HPV.
10. Aucune donnée sur l' utilisation de ce produit chez les sujets présentant des affections du système immunitaire (par exemple, les patients traités par des immunosuppresseurs) n' est disponible. Comme avec les autres vaccins, la vaccination de Cecolin chez les personnes immunodéprimées peut ne pas induire de réponse immunitaire suffisante.
11. A l' heure actuelle, la durée de la protection maximale de ce produit n' a pas encore été totalement établie. Dans l' essai clinique de phase III sur ce médicament, la durée moyenne du suivi de l' efficacité sur les lésions pathologiques de haut grade (par exemple CIN2/3 et AIS) était de 66 mois (médiane : 68,7 mois), et la durée moyenne du suivi de la persistance des anticorps neutralisants était de 66 mois (médiane : 69,4 mois). Voir rubrique 5.1.

4.5. Interactions avec d' autres médicaments et autres formes d'interactions
1. En raison d' absence d' essai clinique sur l' administration concomitante de ce médicament avec d' autres vaccins en Chine, aucune donnée d' études pertinentes n' est disponible à l' heure actuelle.
2. Evitez d' utiliser des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang au cours des 3 mois précédant la vaccination avec ce médicament.
3. Aucune preuve clinique ne démontre si un contraceptif hormonal peut ou non impacter l' effet préventif de Cecolin.
4. Comme pour les autres vaccins, l' utilisation de ce médicament chez les personnes dont la fonction immunitaire est faible peut ne pas être en mesure d' induire une réponse immunitaire suffisante. L' utilisation simultanée de médicaments immunosuppresseurs peut ne pas induire la meilleure réponse immunitaire active.
5. A l' heure actuelle, on ne dispose d' aucune donnée clinique pour permettre l' interchangeabilité de Cecolin avec d' autres vaccins contre le HPV.
6. En raison d' absence de l' essai de l' incompatibilité, il est interdit de mélanger ce médicament avec d' autres produits pharmaceutiques pour injection.

4.6 Grossesse et allaitement
Grossesse
1. A l' heure actuelle, aucune étude spécifique n' a été conduite pour évaluer de façon systématique l' effet de Cecolin chez la femme enceinte. Des données très limitées (8 cas) collectées pendant les essais cliniques ont montré que l' administration inattendue de ce médicament pendant la grossesse ne provoquait pas d' effet néfaste. L' issue de la grossesse de l' Etat de santé de nouveau-né et n' a observé après la vaccination avec Cecolin. Cependant, ces données sont insuffisantes pour conclure s' il existe un risque d' issues défavorables de grossesse (comprise de fausse couche) suite à une vaccination avec Cecolin chez les femmes enceintes.
2. Les études effectuées chez l' animal n' ont pas mis en évidence d' effets indésirables directs ou indirects sur la reproduction, la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal après la vaccination avec Cecolin.
3. Il convient d' éviter d' utiliser ce produit pendant la grossesse. Les femmes enceintes ou essayant de le devenir, doivent être consolidées de reporter ou d' interrompre leur vaccination jusqu' à la fin de leur grossesse.
Allaitement
Aucune donnée d' études pertinentes sur ce médicament n' est disponible à l' heure actuelle. Etant donné que de nombreux médicaments peuvent être sécrétés dans le lait maternel humain, Cecolin doit être utilisé avec prudence chez les femmes allaitantes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines
Les effets de ce produit sur l' aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n' ont pas été étudiés. Cependant, certains des effets mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent affecter temporairement la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables
Résumé du profil de sécurité
Conformément aux recommandations du Comité international des organisations scientifiques médicales (CIOMS), les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés à la vaccination ont été classés selon leur fréquence :
Très fréquent (≥10%),
Fréquent (≥1% et <10%),
Peu fréquent (≥0,1% et < 1%);
Pour ce médicament, les effets indésirables rapportés sont les suivants :
Dans 3 études cliniques (phase II, phase III et étude d' extrapolation) conduites en Chine, un total de 4 316 sujets de sexe féminin âgées de 18 à 45 ans et 754 sujets de sexe féminin âgées de 9 à 17 ans ont été vaccinés Cecolin. Les réactions immédiates de chaque sujet après chaque injection de Cecolin ont été observées et enregistrées sur le site ; les effets/événements indésirables survenus pendant les 30 jours après chaque vaccination, et tous les événements indésirables graves pendant la période d' observation (66 mois environ) ont également été répertoriés

Classe de System organe	Fréquence	Effets indésirables
Effets indésirables généraux		
Troubles généraux et anomalies au site d' administration	Très fréquent	Fièvre (≥ 37,1 ℃)
	Fréquent	Fatigue
Affections gastro－intestinales	Fréquent	Nausées,vomissements,diarrhée
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées et étourdissements
Otopathies et labyrinthie	Peu fréquent	Vertiges
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée et dermatites allergiques
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réaction d' hypersensibilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs musculaires
Effets indésirables locaux		
Troubles généraux et anomalies au site d' administration	Très fréquent	Douleur au site d' injection
	Fréquent	Réactions au site d' injection incluant, induration, gonflement, démangeaison, érythème
	Peu fréquent	Gêne et éruption cutanée au site d' injection

Liste des événements indésirables post-commercialisation de produits similaires
Les informations de surveillance post-commercialisation de produits similaires proviennent principalement de rapports volontaires de nombreuses populations, il est impossible d' estimer avec précision de manière fiable leur fréquence ni d' établir un lien de cause à effet avec la vaccination.

Classe de System organe	Événements indésirables	Commentaires
Affections du système immunitaire	Purpura thrombopénique idiopathique Bronchospasme Angioœdème	
Affections du système nerveux	Syncope ou réponse vasovagale	Parfois accompagnée de mouvements tonico－cloniques
	Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Survenant quelques jours à 2 semaines après vaccination, parfois avec fièvre, maux de tête, convulsion, dyskinésie ou troubles de la conscience
	Syndrome de Guillain-Barré	Il se manifeste par une paralysie flasque débutant des extrémités distales, une réduction ou disparition du réflexe tendineux
Infections et infestations	Cellulite	
Autres	Douleurs sévères	Telles que douleurs musculaires, articulaires et cutanées
	Engourdissement et impuissance	Ils ne sont pas limités au site d' injection et durent pendant une longue durée; leur mécanisme n' a pas encore été identifié

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés est très importante pour éva