Tabela 3. Imunogenicidad en la población femenina de 18 a 45 años*

Tiempo	VPH 16			VPH 18		
	Número positivo/número observado	Tasa positiva (%)	GMC (IU/mL) (95% IC)	Número positivo/número observado	Tasa positiva (%)	GMC (IU/mL) (95% IC)
A **1a** meses	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)
A **12a** meses	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)
A **24a** meses	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)

*Como se muestra en la tabla, el anticuerpo neutralizante se usa para evaluar la inmunogenicidad de Cecolin. El método de detección de anticuerpos neutralizantes es el ensayo de neutralización basado en pseudovirón (PBNA), que se constituirá utilizando los estándares internacionales del Instituto Nacional de Estándares y Control Biológicos (NIBSC) de Reino Unido. Los valores de corte positivos de los anticuerpos neutralizantes contra el VPH tipo 16 y el VPH tipo 18 son 3.1 UI/mL y 2.0 UI/mL, respectivamente.

2.2 Inmunogenicidad en la población femenina de 9 a 17 años en el estudio puente

En el estudio puente HPV-PRO-006, que incluyó mujeres de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis, mujeres de 9 a 17 años que recibieron 3 dosis y mujeres de 18 a 26 años que recibieron 3 dosis, las GMC de los títulos de anticuerpos antiseros en el estudio puente cumplió con el criterio de no inferioridad (el límite inferior del IC del 95% del cociente GMC fue mayor de 0.5) en comparación con las mujeres de 18 a 26 años en el ensayo de fase III.

Se están realizando estudios sobre la persistencia inmunitaria en la población de 9 a 17 años vacunada con Cecolin.

Tabla 4. Resultados de inmunogenicidad en la población de 9 a 17 años y en la población de 18 a 26 años del ensayo de fase III

Variable	Fase III				Puente			
	18 a 26 años#		**N**	**9 a 14 años (grupo de 2 dosis)**	**N**	**9 a 17 años (grupo de 3 dosis)**	**N**	**18 a 26 años#**	**N**
Tasa de seroconversión^a% (95% IC)									
VPH 16	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
VPH 18	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)	196
GMC^b (95% IC)									
VPH 16	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
VPH 18	495.8 (402.4, 610.9)	63	704.1 (647.5, 774.4)	287	1335.3 (1228.1, 1451.7)	424	601.8 (530.6, 682.6)	196

Aunque los sujetos en la fase III y el estudio puente eran ambos la población de 18 a 26 años, los sujetos provenían de diferentes estudios y de diversas regiones, y la composición de edad específica era diferente (la proporción de sujetos de 18 a 22 años en el estudio puente era relativamente mayor), lo que hizo diferencia sin significancia estadística en el anticuerpo GMC entre los dos ensayos.

2.3 Eficacia contra VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al ingresar al estudio.

No hubo evidencia que demuestre que Cecolin tiene un efecto protector de la enfermedad causada por los tipos de VPH para los oncólogos los sujetos (hueros positivos al ADN del VPH al inicio del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados (ADN del VPH positivo) con uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación estaban protegidos de la infección o las lesiones causadas por el otro tipo de VPH de la vacuna.

2.4 Eficacia contra los tipos 16/ 18 del VPH en mujeres con y sin infección o enfermedad previa

El conjunto de intención de tratar (ITT) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estado de ADN del VPH, citología y estado serológico al inicio del estudio. Este grupo incluyó mujeres con o sin infección por VPH actual y/o previa.

Al final del estudio, la eficacia de la vacuna contra lesiones cervicales de alto grado y cortiveros de valoración virológicos (infección persistente) relacionados con el VPH 16/18 estuvieron en ITT fue la siguiente:

- CIN2+: 18.2% (95% IC: -47.3, 55.0)
- Infección persistente a los 6 meses: 78.2% (95% IC: 61.4, 88.4)
- Infección persistente a los 12 meses: 67.8% (95% IC: 36.8, 84.7)

2.5 Eficacia contra tipos de VPH distintos del VPH 16 y VPH 18

Para los sujetos que resultaron negativos para la infección del tipo correspondiente al inicio del estudio, se encontró que, excepto el VPH 16 y el VPH 18, la vacuna no tenía efectos protectores estadísticamente significativos de otros 12 tipos de alto riesgo (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 70) en la infección persistente (más de 6 meses) o lesiones CIN2+ y/o VIN2+ y/o VaIN2+ relacionadas con las infecciones anteriores.

2.6 Eficacia en mujeres de 27 a 45 años

En el ensayo clínico de fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorio (HPV-PRO-003), se inscribió un total de 3.649 sujetos de 27 a 45 años. La eficacia de Cecolin según los criterios de valoración de virología se presenta en la siguiente table:

Criterio de valoración de VPH 16/18	PPS#			ITT^b		
	Cecolin	Control	Eficacia % (95% IC)	Cecolin	Control	Eficacia % (95% IC)
	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 = número de sujetos en cada grupo
n = número de sujetos que infectaron al menos un evento en cada grupo
PI (6m+) = infección persistente de 6 meses (o más)
PI (12m +) = infección persistente de 12 meses (o más)
IC = intervalo de confianza
# Durante todo el proceso del estudio, no se produjeron vicisitudes importantes del protocolo, al menos una visita válida al punto final de la lesión después de M7. Los anticuerpos neutralizantes en suero del tipo correspondiente de VPH en D0 fueron negativos, el ADN del VPH para el tipo correspondiente, el ADN del VPH para el tipo negativo, el número de casos calculados después de M7.
b: Todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estado de ADN del VPH, citología y estado serológico al inicio del estudio. Este grupo incluyó mujeres con o sin infección por VPH actual o previa.

2.7 Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

No se ha estudiado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, Cecolin no puede mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones de conservación

Cecolin debe almacenarse entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F) y protegerse de la luz. NO CONGELAR. Desechar si la vacuna se ha congelado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cecolin se suministra en una caja de diez viales monodosis (tamaño: 2 ml., vidrio de borosilicato de tipo I, con tapón de goma de butilo).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cecolin debe agitarse bien antes de su uso y debe ser una suspensión blanca homogénea una vez agitada.

6.7 Tarjeta de monitoreo de viales de vacuna

Esta infografía resume cómo los profesionales de salud pueden usar VVM para decidir si usar o no un vial de vacuna. Presenta el cambio de color de VVM como una progresión continua, en lugar de cuatro etapas distintas, y puede incluirse en los materiales de orientación y capacitación.

Instrucciones del medicamento, versión de la OMS
Versión: 02
Fecha de emisión:
© [2021] Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.

Fabricante
Nombre: Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.
Dirección: Calle Tabiedong Este No.52, distrito de Haicang, ciudad de Xiamen, provincia de Fujian, China
Código postal: 361027
Teléfono: +86-592-6536507
Fax: +86-592-6536567
Sitio web: http://www.innovax.cn

VACINA BIVALENTE CONTRA O PAPILOMAVÍRUS HUMANO *(Escherichia coli)*

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nome Genérico: Vacina Recombinante Bivalente contra o Papilomavírus Humano (Tipos 16 e 18) *(Escherichia coli)*

Nome Comercial: Cecolin

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cecolin é uma mistura de duas proteínas de capsídeo recombinante L1 do papilomavírus humano (HPV) (tipos 16 e 18), adsorvidas pelo adjuvante de hidróxido de alumínio. Cada proteína pode organizar-se autonomamente em partículas semelhantes ao vírus (VLPs). Os antígenos L1 do HPV-16 e do HPV-18 são expressos em Escherichia coli por tecnologia de ADN recombinante.

Substâncias ativas:

Cada dose (0.5 ml.) contém:

Proteína L1 do Papilomavírus Humano recombinante tipo 16 40 µg

Proteína L1 do papilomavírus humano recombinante tipo 18 20 µg

Excipientes:

Adjuvante de hidróxido de alumínio, cloreto de sódio, dihidrogenofosfato de sódio dihidratado, hidrogenofosfato dissódico dihidratado, polisorbato 80 e água para injectáveis.

Não há conservantes ou antibióticos em Cecolin.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cecolin apresenta-se como 0.5 ml de suspensão injetável em frasco para injetáveis.

Durante o armazenamento pode formar-se um precipitado fino branco e um sobrenadante limpido e incolor.

Após agitação vigorosa Cecolin é uma suspensão.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cecolin é indicado para mulheres com idade entre os 9 e 45 anos.

Até ao momento, não foi demonstrado que Cecolin tem efeito preventivo em individuos que foram infetados com os tipos de HPV presentes na vacina. O risco de exposição ao HPV aumenta com a idade, especialmente após o início da vida sexual. Portanto, é recomendada a vacinação com Cecolin o mais cedo possível. Seria mais benéfico para as mulheres/meninas serem vacinadas com Cecolin o mais cedo possível, entre as idades de 9 a 45 anos.

Cecolin é utilizado na prevenção das seguintes doenças causadas pelos tipos 16 e/ou 18 oncogénicos do Papilomavírus Humano (HPV) (ver secção 5):

- Cancro cervical
- Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 2 ou 3 (CIN2/3) e adenocarcinoma in situ (AIS)
- Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 1 (CIN1)

E infeções persistentes causadas pelos tipos 16 e/ou 18 de HPV. Cecolin deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posología e modo de administração

Posología

Idade no momento da primeira vacinação	**Imunização e calendário**
Dos 9 aos 14 anos, inclusive*	2 doses (0,5 ml. cada) 2ª dose 6 meses após a primeira vacinação ou 3 doses em 0, 1 e 6 meses
Dos 15 anos aos diante	3 doses em 0, 1 e 6 meses (0,5 ml. cada)*

* Se for necessário flexibilidade no calendário de vacinação, a segunda dose pode ser administrada entre 1 a 2 meses após a primeira dose e a terceira dose pode ser administrada entre 5 a 8 meses após a primeira dose.

Até ao momento, não foi estabelecida a necessidade de vacinação de reforço para Cecolin.

Modo de administração

1. Cecolin é ingerido por via intramuscular sendo o local preferencial para a vacinação o músculo deltóide na parte superior do braço. Não existem dados sobre a injeção subcutânea de Cecolin. A injeção intravascular ou intradérmica é proibida.
2. Cecolin deve ser bem agitado antes da utilização e deve ser uma suspensão homogénea branca após agitação.
3. Para cada administração deve ser usada uma seringa e agulha estéreis descartáveis.
4. Cecolin deve ser administrado imediatamente após retirar do frasco-refrigerado.

Se o frasco estiver rachado, o rótulo não estiver legível, a data de validade tiver expirado ou a aparência da suspensão for anormal, a vacina não deve ser utilizada.

4.3 Contraindicações

1. Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes da vacina.
2. Indivíduos que desenvolveram sintomas indicativos de hipersensibilidade após receberem uma dose de Cecolin.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

1. A vacinação não pode substituir o rastreio de rotina do cancro do colo do útero ou outras medidas de prevenção de infeção pelo HPV e de outras doenças sexualmente transmissíveis. Portanto, o rastreio do cancro do útero deverá ser sempre prioritário e deve ser sempre reforçado com recomendações para autoridades de saúde competentes.
2. Antes da vacinação com Cecolin, o médico deve receber informação sobre o historial clínico do indivíduo (em particular o histórico de vacinação anterior e qualquer reação adversa relacionada) e efetuar exames clínicos para avaliação dos benefícios e riscos da vacinação. Cecolin não é recomendado para utilização em indivíduos que não estejam incluídos na secção 4.1.
3. Tal como todas as vacinas injetáveis, deverão estar disponíveis medidas de tratamento médico de emergência e monitorização para garantir que aqueles que desenvolvem reações alérgicas após a administração de Cecolin possam ser tratados imediatamente.
4. Sincope pode ocorrer sincope (desmaio) após qualquer dose da vacina, resultando em quedas e lesões, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Portanto, recomenda-se que a observação no local seja realizada durante pelo menos 30 minutos após cada injeção, conforme recomendado nos procedimentos de vacinação.
Foi notificado que sincope, associada a convulsões tónico-clónicas e outras convulsões epileptiformes, pode ocorrer após a vacinação com vacinas semelhantes. Sincope associada a convulsões tónico-clónicas e outras convulsões epileptiformes é pouco provável que ocorra após a vacinação com Cecolin.
5. Tal como com outras vacinas, a vacinação de Cecolin deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave. No caso de sintomas de doença menos os recentes, o adiamento da vacinação deverá depender principalmente da gravidade dos sintomas e da sua etiologia. Deve haver a infeção leve do trato respiratório superior não são contraindicações absolutas para a vacinação.
6. Cecolin deve ser utilizado com precaução em indivíduos com hemofilia ou com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação.
7. Tal como qualquer outra vacina, a vacinação com Cecolin pode não garantir efeito protector em todos os indivíduos vacinados.
8. Cecolin é usado apenas para profilaxia e não é indicado para o tratamento de lesões existentes relacionadas ao HPV nem para prevenção da progressão das lesões.
9. Cecolin não pode prevenir lesões causadas por infeções de certos tipos de HPV de alto risco. Não está provado que Cecolin possa prevenir lesões causadas por infeção do HPV de não presentes na vacina (ver secção 5.1). Não está provado que Cecolin possa prevenir lesões não causadas por infeção pelo HPV.
10. Não existem dados sobre a utilização de Cecolin em indivíduos vacinados com o sistema imunitário debilitado (por exemplo, indivíduos sob terapêutica imunossupressiva). Tal como com outras vacinas, a vacinação de Cecolin em indivíduos imunocomprometidos pode não induzir uma resposta imunitária adequada.
11. No momento, o período máximo de protecção de Cecolin não foi totalmente determinado. No ensaio clínico de fase III de Cecolin, o período médio de acompanhamento para a eficácia contra lesões patológicas de alto grau (CIN2/3 e AIS) é de 66 meses (mediana: 68.7 meses), e o período médio de acompanhamento para a persistência de anticorpos neutralizantes é de 66 meses (mediana: 69.4 meses). Consulte a secção 5.1 para informação específica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

1. Uma vez que não foi realizado nenhum ensaio clínico para a vacinação de Cecolin combinada com outras vacinas, na China, imediatamente após a vacinação de Cecolin não é recomendada.
2. A utilização de imunoglobulina ou hemoderivados deve ser evitada nos três meses anteriores à vacinação com Cecolin.
3. Não existe dados clínicos que demonstrem a utilização de corticosteroides hormonais dere o efeito preventivo de Cecolin.
4. Tal como com outras vacinas, a vacinação com Cecolin em indivíduos com o sistema imunitário debilitado pode não induzir uma resposta imunitária adequada. O uso concomitante com agentes imunossupressores pode não induzir uma resposta imunitária ótica ideal.
5. No momento, não existem dados clínicos que reportem a permissibilidade de Cecolin para outras vacinas contra o HPV.
6. Devido à incertezza de estudos de incompatibilidade, Cecolin está proibido de ser administrado com outros medicamentos.

4.6 Gravidez e amamentação

Gravidez

1. No momento, não foram realizados estudos específicos para avaliar sistematicamente o efeito de Cecolin em mulheres grávidas. Os dados mais limitados (8 casos) do ensaio clínico demonstraram que a vacinação acidental de Cecolin durante a gravidez não causou qualquer consequência anómala na gravidez e nas condições de saúde neonatal. Após a vacinação com Cecolin não foi observado nenhum efeito adverso para a gravidez, consequências na gravidez e condições de saúde neonatal. No entanto, estes dados não são suficientes para concluir se as mulheres grávidas estão expostas ao risco de gravidez adversa (incluindo aborto espontâneo) após a vaccinação com Cecolin.
2. Em ensaios com animais, não foram observados efeitos adversos diretos ou indiretos na reprodução, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal após a vacinação com Cecolin.
3. A vacinação com Cecolin deve ser evitada durante a gravidez. Se a mulher estiver grávida ou planeia engravidar, recomenda-se adar ou interromper o esquema de vacinação até ao final da gravidez.

Amamentação

No momento, não existem dados relevantes obtidos em estudos com Cecolin. Como a maioria dos medicamentos Cecolin pode ser eliminado no leite materno. Cecolin deve ser utilizado com cuidado em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se mostrou, não foi realizado nenhum estudo para avaliar os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, algum dos efeitos mencionados na secção 4.8 podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

De acordo com as recomendações do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), as reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação são classificadas por frequência.

As frequências são indicadas como:

Muito frequente (≥ 10%),

Frequente (≥ 1% a <10%),

Pouco frequente (≥ 0,1% a <1%).

As reações adversas de Cecolin encontram-se descritas a seguir:

Um total de 4316 indivíduos com idade entre 18 e 45 anos e 754 indivíduos com idade entre 9 e 17 anos foram vacinados com Cecolin em 3 ensaios clínicos (fase II, fase III e bridging), realizados na China. As reações imediatas dos indivíduos 30 minutos, após cada injeção de Cecolin foram observadas (ensaio de fase II); as reações/eventos adversos após 30 dias de cada dose e todos os eventos adversos graves durante o período de observação (aproximadamente 66 meses) foram registados.

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações Adversas
Reações Adversas Sistémicas		
Perturbações gerais e condições no local de administração	Muito frequentes	Febre (≥ 37,1°C)
	Frequentes	Fadiga
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náusea, vómito e diarreia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Dor de cabeça e tontura
Afecções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigem
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Prurido, empurão cutâneo e dermatite alérgica
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tose
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor muscular
Reações Adversas Locais		
Perturbações gerais e condições no local de administração	Muito frequentes	Dor no local de injeção
	Frequentes	Endurecimento no local de injeção, inchaço no local de injeção, prurido no local de injeção, eritema no local de injeção
	Pouco frequentes	Desconforto no local de injeção, empurão cutâneo no local de injeção

Lista de reações adversas pós-comercialização de medicamentos semelhantes

As informações de segurança pós-comercialização de medicamentos semelhantes resultam principalmente de notificações espontâneas de vários populações e não podem ser usadas para avaliar com precisão a sua frequência de ocorrência ou determinar a relação causal com a vacinação.

Classe de Sistemas de Órgãos	Eventos Adversos	Notas
Doenças do sistema imunológico	Púrpura trombocitopénica idiopática	
	Broncoespasmo	
	Angioedema	
	Sincope ou rea ção vasovagal	Às vezes acompanhada por convulsões tónico-clínicas
Doenças do sistema nervoso	Encefalomielite aguda disseminada (ADEM)	Ocorrendo cerca de vários dias a 2 semanas após a vacinação ou acompanhada por febre, dor de cabeça, convulsões, distúrbios do movimento e/ou distúrbios da consciência
	Síndrome de Guillain - Barré	Manifesta-se como paralisia flácida começando nas extremidades distais, reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes
Infecções e infestações	Celulite	
Outros	Dor forte	Como dores musculares, nas articulações e na pele
	Torpor e impotência	Não se limita ao local de injeção e dura muito tempo; o mecanismo ainda não foi identificado

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas é importante para a avaliação da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas à autoridade regulamentar nacional para monitorização dos efeitos adversos após a imunização (AEFI) ou reações adversas a medicamentos. Se não for possível notificar à autoridade regulamentar nacional, faça o login no site oficial da INNOVAX ou envie um e-mail para nan@innovax.cn

4.9 Sobredosagem

Não foi reportado nenhum caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Estudos clínicos

Três ensaios clínicos com Cecolin foram concluídos na China (Tabela 1) para avaliação da sua eficácia protetora, imunogenicidade (incluindo população pediátrica dos 9 aos 14 anos vacinada com 2 doses), efeito protetor a longo prazo e persistência de anticorpos, em mulheres com idade entre 9 a 45 anos vacinadas com 3 doses de Cecolin.

Tabela 1 Resumo dos principais ensaios clínicos realizados em mulheres com idade entre 9 a 45 anos na China

Número do Estudo	Fase	Design de Ensaio	Número de Participantes*	Indivíduos s
HPV-PRO -002	Fase II	Estudo clínico aleatorizado, duplo-ocultação, controlado por placebo	1600	Mulheres com idade de 18 a 25 anos
HPV-PRO -003	Fase III	Estudo clínico aleatorizado, duplo-ocultação, controlado por placebo, multicêntrico	7372	Mulheres com idade de 18 a 45 anos
HPV-PRO -006	*Bridging*	Estudo clínico aleatorizado e controlado	979	Mulheres com idade de 9 a 26 anos

* Os indivíduos recolhem para ITT, dados de segurança.

1. Eficácia

No ensaio de eficácia protetora HPV-PRO-003, um total de 7372 mulheres com idade entre 18 e 45 anos foram incluídas. A análise interina foi realizada após a confirmação por avaliação independente do Comitê de Monitorização de Dados de Segurança (DSMB) com um período de acompanhamento de 42 meses (mediana: 42.3 meses). A eficácia protetora contra CIN2/3, AIS ou carcinoma in situ associado ao tipo de HPV-18 na população *per-protocolo* (PPS) foi de 100,0% (IC 95%: 55,7; 100,0). A eficácia na prevenção de diferentes objetivos de doença associados ao HPV-16 e HPV-18 é apresentada na Tabela 2. Na população *per-protocolo* deste estudo, ocorreu 1 caso de VaIN1 (ocorrência combinada com CIN2) no grupo de controlo, enquanto nenhum caso de NIV foi encontrado.

Durante o acompanhamento após análise interina até ao mês 66 (mediana: 68,7 meses), 3 novos casos de CIN2+ foram observados na população *per-protocolo* e todos eles ocorreram no grupo de controlo. Ver a tabela seguinte para detalhes.

Tabela 2 Resumo da eficácia protetora de Cecolin contra doenças por diferentes objetivos de doença em mulheres com idade entre 18 e 45 anos (da população *per-protocolo* *)

Objetivos de Estudo	Cecolin		Controlo (Vacina contra Hepatite E)		Eficácia de Protecção % (IC 95%)
	N	Número de Casos	N	Número de Casos	
Lesões pré –cancerosas de alto grau relacionadas à infecção do HPV 16 e/ou 18 (CIN2/3 ou AIS)	3277	0	3261	10	100,0 (55,7, 100,0)
Lesões pré –cancerosas relacionadas à infecção do HPV tipo 16 e/ou 18 (CIN1/2/3 ou AIS)	3277	0	3261	14	100,0 (70,0, 100,0)
Infeção persistente pelo HPV dos tipos 16 e/ou 18 (mês 12 meses)	3211	1	3212	42	97,7 (86,2, 99,9)
Infeção persistente pelo HPV dos tipos 16 e/ou 18 (mês de 12 meses)	3171	1	3165	21	95,3 (70,7, 99,9)

* Os indivíduos incluídos no ensaio clínico

^a: Os indivíduos que não cumpriram os critérios do protocolo foram cumprir com todas as suspeitas conjeturas; receberam todas as 3 doses da vacina; não houve incumprimento grave do protocolo; eram negativos para anticorpos neutralizantes contra os tipos de HPV da vacina no dia de incluído e tiveram o mesmo tipo de ADN do HPV desde o dia de incluído até 1 mês após a última vacinação; não tiveram outras gravidezes suficientes para reporte da determinação dos indivíduos do objetivo, 1 mês após a última vacinação; e tiveram a avaliação de eficácia 1 mês após a última vacinação.

2. Imunogenicidade

2.1 Imunogenicidade em mulheres com idade de 18 a 45 anos

No ensaio de eficácia HPV-PRO-003, as populações de imunogenicidade aos 7 meses, 42 meses e 66 meses de indivíduos que eram negativos para anticorpos neutralizantes contra os tipos de HPV da vacina antes da imunização e que receberam todas as 3 doses de vacinação são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Imunogenicidade em mulheres com idade de 18 a 45 anos*

	HPV-16			HPV-18		
Tempo	Número de Participantes Positivos / Número de Participantes Observados	Taxa Positiva (%)	GMC (IU/mL) (IC 95%)	Número de Participantes Positivos / Número de Participantes Observados	Taxa Positiva (%)	GMC (IU/mL) (IC 95%)
7º mês	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)
42 mês	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)
66º mês	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)

* Conforme apresentado na tabela, foram usados anticorpos neutralizantes para avaliação da imunogenicidade da vacinação. O método de detação de anticorpos neutralizantes é o doseamento por neutralização baseado no pseudo-vírão (PBNA), que utiliza os padrões internacionais do Instituto Nacional de Normas e Controlo Biológicos (NIBSC) para o Reino Unido. Os valores limites positivos de anticorpos neutralizantes contra o HPV-16 e o HPV-18 são 3,1 IU/ml e 2,0 IU/ml, respetivamente.

2.2 Imunogenicidade em mulheres com idade de 9 a 17 anos no *bridging*

No bridging HPV-PRO-006, foram incluídas mulheres com idades dos 9 aos 14 anos que receberam 2 doses, mulheres com idades dos 9 aos 17 anos que receberam 3 doses e mulheres com idades dos 18 aos 26 anos que receberam 3 doses. Em comparação com as mulheres com idades dos 18 aos 26 anos do estudo de fase III, os Títulos Médios Geométricos (GMTs) dos 3 grupos de ensaios acima mencionados do *bridging* atenderam ao critério de não inferioridade (o limite inferior do IC 95% da razão de GMT foi maior que 0,5).

Estudos sobre a persistência imunitária estão a decorrer em mulheres com idade de 9 a 17 anos vacinadas com Cecolin.

Tabela 4 Resultados de imunogenicidade em mulheres com idade de 9 a 17 anos e em mulheres com idade de 18 a 26 anos do ensaio de fase III

Variável	Fase III			Transição		
	18 a 26 anos#		**N**	**9 a 14 anos (grupo - 2 doses)**	**9 a 17 anos (grupo - 3 doses)**	**N**	**18 a 26 anos#**	**N**
Taxa de Seroconversão (IC 95%)								
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	942,8 (834,2, 1065,6)	196
(GMT) (IC 95%)								
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, 610,9)	63	704,1 (647,5, 774,4)	287	1335,3 (1228,1, 1451,7)	424	601,8 (530,6, 682,6)	196

Embora os participantes do ensaio de fase III e do bridging tenham entre 18 e 26 anos, os participantes pertencem a diferentes estados e regiões, e são idades diferentes (a número de participantes com idade de 18 a 22 anos no bridging era relativamente maior), houve uma ligeira diferença com significado estatístico entre os GMTs de anticorpos dos dois ensaios.

2.3 Eficácia contra o HPV-16/18 em mulheres com evidência de infeção do HPV-16 ou HPV-18 no início do estudo

Não existem evidências de que Cecolin tem um efeito protetor contra doenças causadas pelos tipos de HPV para os quais as participantes eram positivas para o ADN do HPV no início do estudo. No entanto, as participantes infetadas (positivas para o ADN do HPV), antes da vacinação, com um dos tipos do HPV da vacina ficaram protegidas da infeção no lesões causadas pelo outro tipo do HPV da vacina.

2.4 Eficácia contra o HPV-16/18 em mulheres com ou sem infeção ou doença prévia

A população *intention-de-traitar* (ITT) incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do nível de ADN do HPV, citologia e estado serológico no início do estudo. Esta coorte inclui indivíduos com ou sem infeção atual e/ou anterior pelo HPV.

A eficácia da vacina contra lesões cervicais de alto grau e objetivos virológicos (infeção persistente) associados ao HPV-16/18, observada no ITT no final do estudo, foi a seguinte:

- CIN2+: 18,2% (IC 95%: -47.3, 55.0)
- Infeção persistente aos 6 meses: 78,2% (IC 95%: 61,4, 88,4)
- Infeção persistente aos 12 meses: 67,8% (IC 95%: 36,8, 84,7)

2.5 Eficácia contra outros tipos de HPV que não sejam HPV-16/18

Nos participantes que estavam negativos para o tipo específico do HPV da vacina no início do estudo, verificou-se que, exceto o HPV-16 e HPV-18, a vacina não teve efeitos protetores estatisticamente significativos para infeção persistente (mais de 6 meses) pelos outros 12 tipos de alto risco (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 70), 6 tipos de CIN2+ ou VIN2+ ou VaIN2+ relacionadas com as infeções acima.

2.6 Eficácia em mulheres com idade de 27 a 45 anos

No ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e aleatorizado de fase III (HPV-PRO-003), um total de 3649 mulheres com idades entre 27 e 45 anos foram incluídas. A eficácia de Cecolin contra objetivos virológicos é apresentada na tabela seguinte:

Objetivo HPV-16/18	PPS#			ITT^a		
	Cecolin	Controlo	% Eficácia (IC 95%)	Cecolin	Controlo	% Eficácia (IC 95%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP (6m+)	0/1654	24/1648	100,0 (83,7; 100,0)	6/1782	32/1782	81,5 (55,2; 93,7)
IP (12m+)	0/1642	13/1636	100,0 (67,8; 100,0)	4/1771	18/1767	78,1 (33,4; 94,6)

N = número de participantes em cada grupo
n = número de participantes que tiveram pelo menos 1 evento em cada grupo
IP (6M+) = infeção persistente aos 6 meses (ou mais)
IP (12M+) = infeção persistente aos 12 meses (ou mais)
IC = intervalo de confiança
# Ao longo de todo o processo do ensaio, não ocorreu nenhum incumprimento grave do protocolo, pelo menos uma visita válida de objetivo de lesão após M7, anticorpos neutralizantes sérico negativos para o tipo correspondente do HPV em D0, ADN negativo para o tipo correspondente do HPV em D0 e M7, número de casos calculado após M7.
b: Todos os participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do seu nível de ADN do HPV, citologia e seroprotividade no início do estudo. Este grupo inclui mulheres com ou sem infeção atual e/ou anterior pelo HPV.

2.7 Imunogenicidade em mulheres infetadas pelo VIH

Não foi estudado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, Cecolin não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

36 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Cecolin é armazenado entre 2°C e 8°C (36°F e 46°F) e protegido da luz. NÃO CONGELAR. Se a vacina foi congelada, deve ser rejeitada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cecolin é fornecido em embalagem de 10 frascos para injetáveis para dose única (tamanho: 2 ml, vidro tipo I de borosilicato, com rolha de borracha butílica).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cecolin deve ser bem agitado antes da administração, e deve apresentar-se como uma suspensão homogénea branca após agitação.

6.7 Monitor de frascos de vacina

Esta infografia descreve como os profission