1152

1152

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 colourless 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 unclear 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 described 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/after 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 impaired immune system (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 pathological 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 categorised 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 Immunisation (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 *sae@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 9-14 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 PPS of this study, one case of VaIN1 occurred in the control group (combined occurrence 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 N	Cecolin Number of Cases	Control (Hepatitis E Vaccine) N	Control (Hepatitis E Vaccine) Number of Cases	Protective Efficacy % (95% CI)
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 (CIN1/2/3 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; subjects 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 Positive Number/ Observed Number	HPV 16 Positive Rate (%)	HPV 16 GMC (IU/ml) (95% CI)	HPV 18 Positive Number/ Observed Number	HPV 18 Positive Rate (%)	HPV 18 GMC (IU/ml) (95% CI)
7 th 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)
42 th 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)
66 th 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

In 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 persistence in the population aged 9-17 y vaccinated with Cecolin are ongoing.

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

Variable	Phase III 18-26 years#	N	Bridging Age of 9-14 (2-dose group)	N	Bridging Age of 9-17 (3-dose group)	N	Bridging 18-26 years#	N
Seroconvertion 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)	196
(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, 610.9)	63	708.1 (647.5, 774.4)	287	1335.3 (1228.1, 1451.7)	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 without statistical significance in antibody 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 other 12 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 27 to 45 years

In the multi-center, double-blind, randomised 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:

HPV16/18 endpoint	PPS a Cecolin n/N	PPS a Control n/N	PPS a %Efficacy (95%CI)	ITT b Cecolin n/N	ITT b Control n/N	ITT b %Efficacy (95%CI)
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

a: During full-schedule, 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.

b: 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.

2.7 Immunogenicity in HIV 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°C to 8°C (36ºF and 46ºF) and protected from light. DO NOT FREEZE. Discard if vaccine has been frozen.

6.5 Nature and contents of container

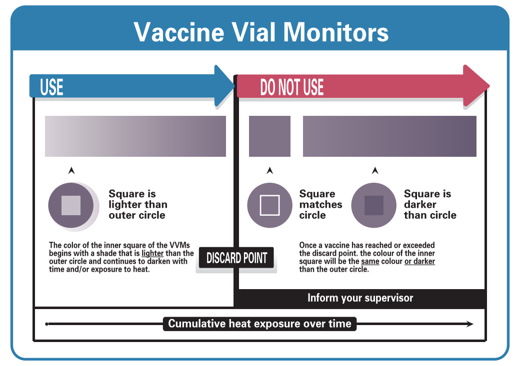
Cecolin is supplied as a carton of ten single-dose vial (size: 2 mL, type I borosilicate glass, with a rubber butyl stopper).

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 infographic summarises how 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: 03

Date of Issue:

Manufacturer

Company name: Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.

Address of Manufacturer: No. 52 and No. 60, Shanbianhong 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

Ce produit est un mélange de deux protéines de capside 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 :

Chauqe dose (0,5 mL) contient :

Protéine recombinante L1 de papillomavirus humain de type 16 40 μg

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 en 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.

À 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 plus tôt, 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, la nécessité d' une dose de rappel n' a pas été établie.

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 receveur 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 aux patients présentant des 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 tonico-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 patients 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. Cependant, la présence d' unefièvre légère et d' une infection légère des voies respiratoires supérieures n' est pas une contre-indication absolue à la vaccination.
6. Cecolin doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation.
7. Comme pour tout vaccin, la vaccination avec ce produit ne peut pas assurer un effet protecteur chez tous les sujets vaccinés.
8. Ce vaccin doit être utilisé uniquement en prévention et il ne s' 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 de types de HPV non vaccinaux ainsi que 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 avec immunosuppresseur) ne sont disponibles. Comme avec les autres vaccins, la vaccination de Cecolin chez les personnes immunodéprimées peut ne pas induire de réponse immunitaire suffisante.
11. À 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. Évitez 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 les contraceptifs hormonaux ont un impact sur 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. À 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 d' étude sur 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' anomalie de l' issue de la grossesse et de l' état de santé du nouveau-né, et aucuneffet indésirable sur le taux de conception, l' issue de la grossesse et l' état de santé du nouveau-né n' a été observé après la vaccination avec Cecolin. Cependant, ces données sont insuffisantes pour conclure s' il existe un risque d' issues défavorables de grossesse (y compris 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 conseillées 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. Étant 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 :

Les fréquences sont définies comme suit :

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 pendant 30 minutes après chaque vaccination avec ce médicament ont été observées et notées sur 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 Système organe	Fréquence	Effets indésirables
Effets indésirables généraux		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre (≥ 37,1 °C)
	Fréquent	Fatigue
Affections gastro - intestinales	Fréquent	Nausées,vomissements,diarrhée
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées et étourdissements
Otopathies et labyrinthite	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

Étant donné que les informations de sécurité post-commercialisation des 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 Système organe	Événements indésirables	Commentaires
Affections du système immunitaire	Purpura thrombopénique idiopathique	
	Bronchospasme	
	Angiœdème	
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 la vaccination, parfois avec fièvre, maux de tête, convulsion, dyskinésie ou troubles de la conscience
	Syndrome de GuillainBarré	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 ou 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 évaluer le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté auprès de l' autorité nationale de déclaration, afin de surveiller les événements indésirables suivants l' immunisation et les effets indésirables du médicament. Lorsque la déclaration auprès de l' autorité nationale de déclaration est impossible, consultez le site officiel d' INNOVAX ou envoyez un e-mail à *sae@innovax.cn*.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n' a été rapporté.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ÉTUDES CLINIQUES

À l' heure actuelle, 3 essais cliniques ont été conduits en Chine (tableau 1), qui ont évalué l' efficacité protectrice, l' immunogénicité (y compris chez les enfants âgés de 9 à 14 ans vaccinés avec 2 doses), l' effet protecteur à long terme et la persistance des anticorps après l' administration de trois doses de ce médicament chez femmes âgées de 9 à 45 ans.

Tableau 1 : Résumé des Principales Études Cliniques Conduites dans une Population de Femmes Âgées de 9 à 45 ans en Chine

N° étude	Phase	Conception de l'étude	Nombre de sujets*	Sujets
HPV - PRO - 002	Phase II	Essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo	1600	Femmes âgées de 18 -25 ans
HPV - PRO - 003	Phase III	Essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo	7372	Femmes âgées de 18 -45 ans
HPV - PRO - 006	Pontage	Essai clinique randomisé et contrôlé	979	Femmes âgées de 9 -26 ans

* Sujets vaccinés avec au moins une dose de vaccin.

1. Efficacité

Dans l' essai d' efficacité protectrice HPV-PRO-003, 7372 femmes âgées de 18 à 45 ans ont été incluses. Au cours du suivi de 42 mois (médiane : 42,5 mois), une analyse intermédiaire a été effectué après un examen indépendant et une confirmation par le comité de surveillance de données de sécurité (DSMB). Dans la population répondant à l' ensemble de protocole (per protocol), l' efficacité protectrice contre CIN2/3, AIS ou le cancer du col de l' utérus liés à HPV-16 et/ou HPV-18 est de 100,0% (IC à 95%: 55,7-100,0). L'efficacité dans la prévention de différents critères d'évaluation de la maladie associés au HPV-16 et/ou au HPV-18 est présentée dans le tableau 2.. Dans la population *per protocole* cette étude, un cas de VaIN1 (combiné avec CIN2) a été rapporté dans le groupe de témoin, tandis qu' aucun cas de VIN n' a été rapporté.

Pendant le suivi après l' analyse intermédiaire et jusqu' au mois 66 (mois médian : 68,7 mois), 3 nouveaux cas de CIN2 + ont été rapportés dans la population *per protocol*, tous dans le groupe témoin. Voir le tableau ci-dessous pour plus d' informations.

Tableau 2 : Résumé de l'efficacité protectrice de Cecolin contre différents critères d'évaluation de la maladie dans la population féminine âgée de 18 à 45 ans (population per protocol*)

Critère d'évaluation de l'étude	Cecolin N	Cecolin Nombre de cas	Témoin (Vaccin anti hépatite E) N	Témoin (Vaccin anti hépatite E) Nombre de cas	Efficacité protectrice (%) (IC à 95%)
Lésions précancéreuses de haut grade liées à l'infection à HPV-16 et/ou HPV-18 (CIN2/3 ou AIS)	3277	0	3261	10	100,0 (55,7-100,0)
Lésions précancéreuses liées à l'infections à HPV-16 et/ou HPV-18 (CIN1/2/3 ou AIS)	3277	0	3261	14	100,0 (70,0-100,0)
Infections persistantes à HPV-16 et/ou HPV-18 (plus de 6 mois)	3211	1	3212	42	97,7 (86,2-99,9)
Infections persistantes à HPV-16 et/ou HPV-18 (plus de 12 mois)	3171	1	3165	21	95,3 (70,7-99,9)

NB: N = nombre de sujets inclus dans l' analyse.

* La population *per protocol* doit remplir les conditions suivantes en même temps : les sujets doivent avoir reçu les 3 doses de vaccination; pas de déviation majeure au protocole; les sujets étaient négatifs pour les anticorps neutralisants contre les types de HPV pertinents du vaccin le jour de leur recrutement et pour l'ADN du même type de HPV du jour de leur recrutement jusqu'à 1 mois après la dernière vaccination, ils ont effectué la visite gynécologique suffisante pour permettre la détermination des critères d'évaluation 1 mois après la dernière vaccination et ont reçu l'évaluation de l'efficacité 1 mois après la dernière vaccination.

2. Immunogénicité

2.1 Immunogénicité chez les Femmes Âgées de 18 à 45 ans

Dans l'essai d'efficacité HPV-PRO-003, les résultats de l'immunogénicité à 7 mois, 42 mois et 66 mois pour les sujets dont les anticorps neutralisants contre les types de HPV vaccinés avant l'immunisation étaient négatifs et qui avaient reçu intégralement 3 doses du vaccin testé sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Immunogénicité chez les Femmes Âgées de 18 à 45 ans *

Période	HPV-16 Nombre de sujets positifs/ Nombre de sujets observés	HPV-16 Taux positif (%)	HPV-16 GMC(IU/mL) (IC à 95%)	HPV-18 Nombre de sujets positifs/ Nombre de sujets observés	HPV-18 Taux positif (%)	HPV-18 GMC(IU/mL) (IC à 95%)
Au 7ème mois	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)
Au 42ème mois	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)
Au 66ème mois	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)

*Comme montré dans le tableau, l' anticorps neutralisant est utilisé pour évaluer l' immunogénicité de ce médicament. La méthode de détection de l'anticorps neutralisant est le test de neutralisation à base de pseudovirus (PBNA), qui est quantifié en utilisant les normes internationales de l' Institut national des normes et du contrôle biologiques (NIBSC). Les valeurs de seuil positive de l' anticorps neutralisant anti HPV-16 et HPV-18 sont respectivement de 3,1 UI/mL et 2,0 UI/mL.

2.2 Immunogénicité chez les Femmes Âgées de 9 à 17 ans dans l' étude d' extrapolation (*bridging*)

Dans l' étude d' extrapolation (*bridging*) HPV-PRO-006, des femmes âgées de 9 à 14 ans ayant reçu 2 doses de vaccin, des femmes âgées de 9 à 17 ans ayant reçu 3 doses de vaccin et des femmes âgées de 18 à 26 ans ayant reçu 3 doses de vaccin ont été incluses. Par rapport aux femmes âgées de 18 à 26 ans dans l' essai de phase III, la MGC (la moyenne géométrique des concentrations) de ces trois populations dans l' étude d' extrapolation répondait aux critères de non-infériorité (la limite inférieure de IC à 95% du ratio MGC était supérieure à 0,5).

Des études sur la persistance immunitaire sont en cours chez les sujets âgés de 9 à 17 ans vaccinés avec ce médicament.

Tableau 4 : Résultats d'Immunogénicité chez les Sujets Âgés de 9 à 17 ans et chez les Sujets Âgés de 18 à 26 ans dans l'Essai de Phase III

Variables	Phase III 18 -26 ans#	N	Étude d'extrapolation (*bridging*) 9 -14 ans (groupe de deux doses du vaccin à injecter)	N	Étude d'extrapolation (*bridging*) 9 -17 ans (groupe de trois doses du vaccin à injecter)	N	Étude d'extrapolation (*bridging*) 18 -26 ans#	N
Taux de séroconversion e (IC à 95%)								
HPV 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
HPV 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) (IC à 95%)								
HPV 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
HPV 18	495,8 (402,4 - 610,9)	63	708,1 (647,5 - 774,4)	287	1335,3 (1228,1 - 1451,7)	424	601,8 (530,6 - 682,6)	196

\# Bien que les sujets inclus dans l' étude de la phase III et l' étude d' extrapolation aient entre 18 et 26 ans, les sujets proviennent de différentes études et de différentes régions, et les répartitions par âge sont différentes (dans l' étude d' extrapolation, la proportion de sujets de 18 à 22 ans est relativement importante), il existe une légère différence non statistiquement significative entre les deux essais en termes de MGC d' anticorps, qui n' est pas.

2.3 Efficacité chez les femmes présentant des signes d' infection à HPV-16 ou HPV-18 à l' inclusion dans l' étude.

Aucune preuve ne montre que ce médicament ait un effet protecteur contre les maladies dues aux types de HPV pour lesquels les sujets étaient positifs à l'ADN de HPV à l'inclusion. Cependant, les sujets qui étaient déjà infectés avant la vaccination par l' un des types de HPV du vaccin (positif à l'ADN de HPV) étaient protégés contre les infections ou les lésions liées aux autres types de HPV du vaccin.

2.4 Efficacité anti HPV-16 et HPV-18 chez les femmes avec et sans infections ou maladies antérieures

La population en intention de traiter (ITT) a inclus tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut d' ADN de HPV,leur cytologie et leur statut sérologique à l' inclusion.Cette cohorte a inclus les femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure. À la fin de l' étude, pour la population en ITT, les résultats defficacité du vaccin sur les lésions cervicales de haut grade et les critères d' évaluation virologiques (infection persistante) liées au HPV-16/18 sont les suivants :

- CIN2+ : 18,2% (IC à 95% : -47,3-55,0)
- Infection persistante à 6 mois : 78,2% (IC à 95% : 61,4-88,4)
- Infection persistante à 12 mois : 67,8% (IC à 95% : 36,8-84,7)

2.5 Efficacité sur les types de HPV autres que HPV-16 et HPV-18

Pour les sujets qui étaient négatifs pour l' infection de type correspondant à l' inclusion, il a été constaté que sauf HPV-16 et HPV-18, le vaccin ne présente pas d' effet protecteur statistiquement significatif contre les infections persistantes (plus de 6 mois) de 12 autres types à haut risque (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 et 68) et les lésions CIN2+ et/ou VIN2 + et/ou VaIN2 + liées aux infections ci-dessus.

2.6 Efficacité chez les femmes âgées de 27 à 45 ans

Dans un essai clinique multicentrique en double aveugle et randomisé de Phase III (HPV-PRO-003), 3 649 sujets âgés de 27 à 45 ans ont été inclus. Les résultats d' efficacité de Cecolin sur les critères d' évaluation virologiques sont présentée dans le tableau ci-dessous:

Critère d'évaluation HPV-16/18	PPS a Cecolin n/N	PPS a Témoin n/N	PPS a Efficacité % (IC à 95%)	ITT b Cecolin n/N	ITT b Témoin n/N	ITT b Efficacité % (IC à 95%)
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 = Nombre de sujets de chaque groupe

n = Nombre de sujets rapportant au moins un événement dans chaque groupe

IP (6M+) = infection persistante à 6 mois (ou plus)

IP (12M+) = infection persistante à 12 mois (ou plus)

IC : intervalle de confiance

a : Pendant toute la période d' essai, aucune déviation majeure au protocole n' est survenu, au moins une visite de contrôle de lésion était conduite après M7, l' anticorps neutralisant de HPV de type correspondant dans le sérum était négatif à J0, l' ADN de HPV de type correspondant est négatif à J0 et M7, et le nombre de cas était compté après M7.

b : Tous les sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin, quels que soient leur statut ADNde HPV et leur cytologie et leur statut sérologique à l' inclusion. Cette cohorte a inclus les femmes avec ou sans infection par HPV en cours et/ou antérieure.

2.7 Immunogénicité chez les femmes infectées par le VIH

Non étudié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Voir rubrique 2.

6.2 Incompatibilité

En l' absence d' études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d' autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre 2°C et 8°C (36ºF - 46ºF) et à l' abri de la lumière.

NE PAS CONGELER. N' utilisez jamais un vaccin qui a été congelé.

6.5 Nature et contenu de l' emballage extérieur

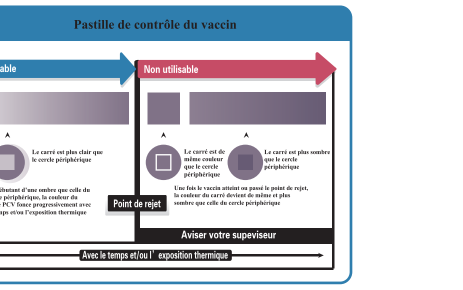
Cecolin est disponible en flacon unidose (volume : 2 mL, en verre borosilicaté de type I, avec bouchon en caoutchouc butyle) dans une boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d' élimination et de manipulation

Cecolin doit être bien agité avant utilisation, et il doit être sous forme de suspension homogène blanche après l' agitation.

6.7 Dispositif de contrôle des flacons de vaccin

Cette infographie résume comment les professionnels de santé peuvent utiliser les dispositifs de contrôle pour décider d'utiliser ou non un flacon de vaccin. Elle présente le changement de couleur du dispositif de contrôle comme une progression continue, plutôt que comme quatre étapes distinctes, et peut être incluse dans les documents de référence et de formation.



Notice OMS

Numéro de la version: 03

Issue date :

Fabricant

Nom: Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.

Adresse: N°52 et N°60, Rue Shanbian Hongdong, Arrondissement de Haicang, Ville de Xiamen, Province du Fujian, Chine

Code postal: 361027

Tél: +86-592-6536555

Fax: +86-592-6536567

Site: http://www.innovax.cn

Vacuna bivalente contra el virus del papiloma humano (*Escherichia coli*)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Vacuna recombinante bivalente contra el virus del papiloma humano (tipos 16, 18) (*Escherichia coli*)

Nombre comercial: Cecolin

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Este medicamento es una mezcla de dos proteínas de la cápside L1 recombinante (absorbidas por adyuvante de hidróxido de aluminio) del virus del papiloma humano (VPH) (tipo 16 y tipo 18), cada una de las dos proteínas se autoensambla en partículas similares a virus (VLP). Los antígenos VPH-16 y VPH-18 L1 se expresan en Escherichia coli mediante la tecnología de ADN recombinante.

Sustancias activas:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

Proteína L1 recombinante del virus del papiloma humano tipo 16 40 μg

Proteína L1 recombinante del virus del papiloma humano tipo 18 20 μg

Excipientes:

Adyuvante de hidróxido de aluminio, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidrogenofosfato de disodio dihidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Este medicamento no contiene conservantes ni antibióticos.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Este medicamento se presenta como suspensión inyectable de 0,5 mL en un vial.

Tras el almacenamiento, se puede observar un depósito blanco fino con un sobrenadante incoloro transparente. Cecolin sería una suspensión después de una agitación completa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cecolin está indicado para mujeres de 9 a 45 años.

En la actualidad, no se ha demostrado que Cecolin tenga un efecto preventivo en individuos que han sido infectados por los tipos del virus VPH de la vacuna. El riesgo de exposición al VPH aumenta con la edad, especialmente después de la iniciación sexual. Por tanto, se recomienda vacunar con Cecolin lo antes posible. Sería más beneficioso para las mujeres/niñas recibir Cecolin en un tiempo temprano entre los 9 y los 45 años.

Cecolin se utiliza para prevenir las siguientes enfermedades causadas por el virus del papiloma humano oncogénico (VPH) tipos 16 y/o 18 (ver sección 5):

- Cáncer de cuello uterino
- Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o 3 (CIN2/3) y adenocarcinoma in situ (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (CIN1)

o Infecciones persistentes de VPH tipos 16 y/o 18. El uso de Cecolin debe estar sujeto a las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Edad en el momento de la primera inyección	Inmunización y programa de inyección
9 a 14 años (incluido)*	2 dosis (0,5mL/unidad) segunda dosis en 6 meses después de la primera dosis o 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses
A partir de los 15 años	3 dosis (0,5mL/unidad) a los 0, 1 y 6 meses*

* Si es necesario ajustar el programa de vacunación, la segunda dosis puede inyectarse durante los primeros 2 meses siguientes a la primera dosis, y la tercera dosis puede inyectarse durante los 5-8 meses siguientes a la primera dosis.

En la actualidad, no se ha determinado si se requiere la vacuna de refuerzo para Cecolin.

Forma de administración

1. Cecolin se inyecta por vía intramuscular y el sitio elegido para la vacunación es el músculo deltoides de la parte superior del brazo. No se dispone de datos sobre la inyección subcutánea de Cecolin. Está prohibida la inyección intravascular o intradérmica.
2. Cecolin debe agitarse bien antes de usar, y debe ser una suspensión blanca homogénea una vez agitada.
3. Se debe utilizar una jeringa y una aguja estériles por separado para cada vacunación.
4. Se debe vacunar con Cecolin lo antes posible después de sacarlo del recipiente de refrigeración.

No se puede utilizar ningún vial con grietas, etiqueta poco clara o inválida ni vacuna con apariencia anormal.

4.3 Contraindicaciones

1. Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes de la vacuna.
2. Individuos que desarrollen síntomas de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Cecolin.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

1. La vacunación no puede reemplazar el examen de rutina del cáncer de cuello uterino ni otras medidas para prevenir la infección por VPH y las enfermedades de transmisión sexual. Por lo tanto, el examen de rutina del cáncer de cuello uterino sigue siendo muy importante según lo recomendado por los departamentos administrativos de salud pertinentes.
2. Antes de la vacunación con Cecolin, el personal médico debe investigar y revisar el historial médico del vacunado (especialmente el historial de vacunación anterior y cualquier reacción adversa previa relacionada con la vacunación) y realizar un examen clínico para evaluar los beneficios y riesgos de la vacunación. Cecolin no se recomienda para poblaciones distintas de las descritas en la sección 4.1.
3. Al igual que otras vacunas inyectables, se deben preparar las medidas de emergencia médica y los métodos de control adecuados para garantizar que quienes desarrollen reacciones alérgicas una vez recibida la inyección de Cecolin puedan ser tratados rápidamente.
4. Síncope: el síncope (desmayo) puede ocurrir después de recibir cualquier dosis de vacuna, resultando en caídas y lesiones, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Por lo tanto, se recomienda que la observación en el lugar se realice durante al menos 30 minutos después de haber recibido cada inyección, según los requisitos de los procedimientos de vacunación.

Se ha informado que el síncope asociado con convulsiones tónico-clónicas y otras convulsiones epileptiformes pueden ocurrir después de la vacunación con productos similares en el extranjero. El síncope asociado con las convulsiones tónico-clónicas suele ser transitorio y puede resolverse espontáneamente cuando se coloca al vacunado en decúbito supino o con la cabeza hacia abajo y se restablece la perfusión cerebral. Algunos vacunados pueden experimentar reacciones psicógenas antes/después de la vacunación, y se deben tomar medidas para evitar lesiones por el síncope.

5. Como otras vacunas, la vacunación con Cecolin debe posponerse en los vacunados con enfermedad febril aguda grave. En caso de síntomas actuales o recientes de fiebre, el posponer la vacunación depende principalmente de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre leve y la infección leve del tracto respiratorio superior no son contraindicaciones absolutas para la vacunación.
6. Cecolin debe usarse con precaución en vacunados con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.
7. Como cualquier otra vacuna, la vacunación con Cecolin puede no asegurar el efecto protector para todos los vacunados.
8. Cecolin solo se usa con fines preventivos, pero no está indicado para el tratamiento de lesiones existentes relacionadas con el VPH o para prevenir la progresión de las lesiones.
9. Cecolin no puede prevenir las lesiones causadas por todos los tipos de infecciones por VPH de alto riesgo. No se ha demostrado que Cecolin pueda prevenir las lesiones causadas por la infección de otros tipos de VPH, así como las enfermedades no causadas por la infección por VPH.
10. No hay datos sobre el uso de Cecolin en vacunados con deterioro del sistema inmunológico (como enfermos que reciban la medicación de agentes inmunosupresores). Al igual que otras vacunas, la vacunación con Cecolin en personas inmunodeprimidas puede no inducir una respuesta inmunitaria adecuada.
11. En la actualidad, el período de protección máximo de Cecolin no se ha definido completamente. En el ensayo clínico de fase III de Cecolin, el período de seguimiento medio de la eficacia para lesiones patológicas de alto grado (como CIN2/3 y AIS) es de 66 meses (mediana: 68,7 meses), y el período de seguimiento medio para la persistencia de anticuerpos neutralizantes es de 66 meses (mediana: 69,4 meses). Consulte la sección 5.1 para obtener resultados específicos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

1. Dado que no se ha realizado ningún ensayo clínico para la vacunación con Cecolin combinada con otras vacunas en China, actualmente no hay datos de investigación relevantes disponibles.
2. Debe evitarse el uso de inmunoglobulinas o hemoderivados en los 3 meses previos a la vacunación con Cecolin.
3. No hay evidencia clínica disponible para demostrar si el uso de anticonceptivos hormonales afectará el efecto preventivo de Cecolin.
4. Al igual que otras vacunas, la vacunación con Cecolin en personas inmunodeprimidas puede no inducir una respuesta inmunitaria adecuada. El uso concomitante con agentes inmunosupresores puede no inducir una respuesta inmune activa óptima.
5. En la actualidad, no se dispone de datos clínicos que respalden el uso intercambiable entre Cecolin y otras vacunas contra el VPH.
6. Debido a la falta de estudios de incompatibilidad, está prohibida la inyección de Cecolin combinada con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

1. En la actualidad, no se ha realizado ningún estudio independiente para evaluar sistemáticamente el efecto de Cecolin en mujeres embarazadas. Los datos muy limitados (8 casos) del ensayo clínico mostraron que la vacunación accidental con Cecolin durante el embarazo no causa resultados anormales del embarazo ni de las condiciones de salud neonatal, y no se observaron efectos adversos en la tasa de embarazo, los resultados del embarazo y las condiciones de salud neonatal después de la vacunación con Cecolin. Sin embargo, los datos no son suficientes para determinar si las mujeres embarazadas tienen riesgo de embarazo adverso (incluido el aborto espontáneo) después de la vacunación con Cecolin.
2. En experimentos con animales, no se observan efectos adversos directos o indirectos sobre la reproducción, el embarazo, el desarrollo del embrión/feto, el parto o el desarrollo posnatal después de la vacunación con Cecolin.
3. Se debe evitar la vacunación con Cecolin durante el embarazo. Si una mujer está embarazada o se está preparando para el embarazo, se recomienda posponer o interrumpir el procedimiento de vacunación, y la vacunación se puede realizar después del final del embarazo.

Mujeres en período de lactancia

No hay datos de estudios relevantes para Cecolin. Dado que muchos medicamentos pueden excretarse en la leche materna, Cecolin debe usarse con precaución en mujeres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección 4.8 pueden afectar temporalmente la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo con las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han categorizado por frecuencia.

Las frecuencias se informan como:

Muy frecuentes (≥10%),

Frecuentes (≥1% a <10%),

Poco frecuentes (≥0,1% a <1%);

Las reacciones adversas de Cecolin se describen a continuación:

Un total de 4.316 mujeres de 18 a 45 años y 754 mujeres de 9 a 17 años se vacunaron con Cecolin en 3 ensayos clínicos (fase II, fase III y estudios puente) realizados en China. Las reacciones inmediatas de los sujetos dentro de los 30 minutos posteriores a cada inyección recibida de Cecolin se observaron y registraron en el lugar. Se registraron las reacciones/eventos adversos dentro de los 30 días posteriores a cada dosis y todos los eventos adversos graves durante el período de observación (~ 66 meses).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Reacciones adversas sistémicas		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre (≥37,1 ℃)
	Frecuentes	Fatiga
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos y diarrea
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza y mareos
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito, erupción cutánea y dermatitis alérgica.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor muscular
Reacciones adversas locales		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección
	Frecuentes	Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, eritema en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Molestias en el lugar de inyección, erupción en el lugar de inyección

Lista de eventos adversos posteriores a la comercialización de productos similares

Después de usar productos similares, la información de seguridad posterior a la comercialización proviene principalmente de informes voluntarios en muchas poblaciones y no puede usarse para evaluar con precisión la tasa de incidencia o determinar la relación con la vacunación.

Sistema de clasificación de órganos	Eventos adversos	Observaciones
Trastornos del sistema inmunológico	Púrpura trombocitopénica idiopática	
	Broncoespasmo	
	Angioedema	
Trastornos del sistema nervioso	Síncope o reacción vasovagal	A veces acompañada de convulsiones tónico - clónicas
	Encefalomielitis diseminada aguda (EMAD)	Ocurre entre unos días y 2 semanas después de la vacunación, o se acompaña de fiebre, dolor de cabeza, convulsiones, trastornos del movimiento o alteración de la conciencia.
	Síndrome de Guillain- Barré	Se manifiesta como parálisis flácida a partir de las extremidades distales, reflejos tendinosos disminuidos o ausentes
Infecciones e infestaciones	Celulitis	
Otros	Dolor severo	Como dolor muscular, dolor en las articulaciones y dolor en la piel
	Entumecimiento e impotencia	No se limita al lugar de inyección y dura mucho tiempo; el mecanismo aún no ha sido identificado

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas es importante para la evaluación de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas a la autoridad reguladora nacional para monitorear los eventos adversos posteriores a la inmunización (AEFI) o las reacciones adversas al medicamento. Cuando no sea posible informar a la autoridad reguladora nacional, inicie sesión en el sitio web oficial de INNOVAX o envíe un correo electrónico a *sae@innovax.cn*.

4.9 Sobredosis

Ningún caso de sobredosis ha sido reportado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Estudios clínicos

Se han completado tres ensayos clínicos sobre Cecolin en China (Tabla 1) para evaluar su eficacia protectora, inmunogenicidad (incluida la población pediátrica de 9 a 14 años vacunada con 2 dosis), efecto protector a largo plazo y persistencia de anticuerpos en la población femenina de 9 a 45 años vacunada con 3 dosis de Cecolin.

Tabla 1. Resumen de los principales estudios clínicos realizados en la población femenina de 9 a 45 años en China

Número de estudio	Fase	Diseño de estudio	Número de sujetos *	Sujetos
HPV - PRO - 002	Fase II	Ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo	1.600	Mujeres de 18 a 25 años
HPV - PRO - 003	Fase III	Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico	7.372	Mujeres de 18 a 45 años
HPV - PRO - 006	Puente	Ensayo clínico aleatorio y controlado	979	Mujeres de 9 a 26 años

* Sujetos que se han vacunado por lo menos una dosis.

1. Eficacia

En el ensayo de eficacia protectora de HPV-PRO-003, se inscribieron un total de 7.372 mujeres de 18 a 45 años. El análisis intermedio se realizó después de la confirmación a través de una revisión independiente por parte de la Junta de Monitoreo y Seguridad de los Datos (DSMB) con un seguimiento de 42 meses (mediana 42,5 meses). La eficacia protectora contra CIN2/3, AIS o cáncer de cuello uterino asociado con VPH-16 y/o VPH-18 en el grupo de análisis por protocolo (PPS) fue del 100,0% (IC del 95%: 55,7, 100,0). La eficacia en la prevención de diferentes criterios de valoración de la enfermedad asociados con el VPH-16 y/o el VPH-18 se muestra en la Tabla 2. En el PPS de este estudio, un caso de VaIN1 ocurrió en el grupo control (ocurrencia combinada de CIN2), mientras que ningún caso de VIN fue encontrado.

Durante el seguimiento posterior al análisis intermedio hasta el mes 66 (mediana del mes 68,7), se observaron 3 nuevos casos de CIN2+ en el PPS y todos ocurrieron en el grupo control. Consulte la siguiente tabla para obtener más detalles.

Tabla 2 Resumen de la eficacia protectora de Cecolin según diferentes criterios de valoración de la enfermedad en la población femenina de 18 a 45 años (población PPS*)

Criterio de valoración del estudio	Cecolin N	Cecolin Número de casos	Control (vacuna contra la hepatitis E) N	Control (vacuna contra la hepatitis E) Número de casos	Eficacia protectora % (95%IC)
Lesiones precancerosas de alto grado relacionadas con infección por VPH tipo 16 y/o 18 (CIN2/3 o AIS)	3.277	0	3.261	10	100,0 (55,7, 100,0)
Lesiones precancerosas relacionadas con infección por VPH tipo 16 y/o 18 (CIN 1/2/3 o AIS)	3.277	0	3.261	14	100,0 (70,0, 100,0)
Infección persistente por VPH 16 y/o 18 (más de 6 meses)	3.211	1	3.212	42	97,7 (86,2, 99,9)
Infección persistente por VPH 16 y/o 18 (más de 12 meses)	3.171	1	3.165	21	95,3 (70,7, 99,9)

Nota: N = número de sujetos incluidos en el análisis.

* La población PPS debe cumplir simultáneamente las siguientes condiciones: los sujetos recibieron las 3 dosis de vacunación después de la inscripción; los sujetos no tuvieron una violación importante del protocolo; los sujetos dieron negativo para los anticuerpos neutralizantes contra los tipos relevantes de VPH de la vacuna en el día de la inscripción, y el mismo ADN del tipo de VPH desde el día de la inscripción hasta 1 mes después de la última vacunación, completaron la visita ginecológica suficiente para respaldar la determinación de los indicadores de valoración en 1 mes después la última vacunación y recibieron la evaluación de eficacia desde 1 mes después de la última vacunación.

2. Inmunogenicidad

2.1 Inmunogenicidad en la población femenina de 18 a 45 años

En el ensayo de eficacia HPV-PRO-003, se muestran en la Tabla 3 los resultados de inmunogenicidad a los 7 meses, 42 meses y 66 meses de sujetos que dieron negativo para anticuerpos neutralizantes contra los tipos de la vacuna del VPH antes de la inmunización y recibieron completamente 3 dosis de la vacuna de prueba.

Tabla 3. Inmunogenicidad 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 los 7 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 los 42 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 los 66 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 pseudovirus (PBNA), que se cuantifica 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 las 3 poblaciones anteriores 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% (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) (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	708,1 (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), hubo una ligera 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 cuales los sujetos fueron 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 y 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 criterios de valoración virológicos (infección persistente) relacionados con el VPH 16/18 observados 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, 66 y 68) de 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 tabla:

Criterio de valoración de VPH 16/18	PPS[a]			ITT[b]		
	Cecolin n/N	Control n/N	Eficacia % (95% IC)	Cecolin n/N	Control n/N	Eficacia % (95% IC)
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 informaron 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
a: Durante todo el proceso del estudio, no se produjeron violaciones 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 en D0 y M7 fue 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 y/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 (36ºF y 46ºF) y protegerse de la luz. NO CONGELAR. Desechar si la vacuna se ha congelado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

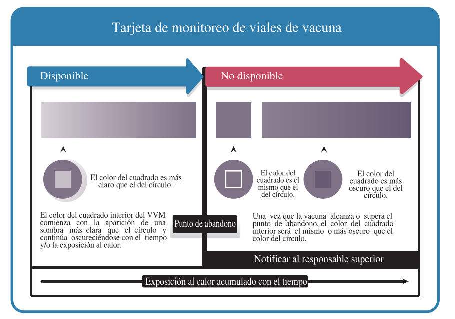
Cecolin se suministra en una caja de diez viales monodosis (tamaño: 2 mL, vidrio de borosilicato de tipo I, con tapón de goma de butilo).

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: 03
Fecha de emisión:

Fabricante
Nombre: Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.
Dirección: Calle Shanbianhong Este No.52 y No.60, distrito de Haicang, ciudad de Xiamen, provincia de Fujian, China
Código postal: 361027
Teléfono: +86-592-6536555
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 antigénios 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, polissorbato 80 e água para injeção.
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 límpido 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 indivíduos 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 oncogéncios 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 Posologia e modo de administração

Posologia

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 injetado 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 desenvolvem 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 colo do útero mantém-se extremamente importante conforme recomendado pelas autoridades de saúde competentes.
2. Antes da vacinação com Cecolin, o médico deve recolher 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 indicados 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 desenvolverem reações alérgicas após a administração de Cecolin possam ser tratados imediatamente.
4. Síncope: pode ocorrer síncope (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 síncope, associada a convulsões tónico-clónicas e outras convulsões epileptiformes, pode ocorrer após a vacinação com vacinas semelhantes. Síncope associada a convulsões tónico clónicas é geralmente transitória e pode ser resolvida espontaneamente quando o indivíduo é colocado em decúbito dorsal ou de cabeça para baixo e a circulação cerebral é restaurada. Alguns indivíduos podem apresentar reações psicogénicas antes/depois da vacinação, e devem ser tomadas medidas para evitar lesões devidas ao desmaio.

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 febre atuais ou recentes, o adiamento da vacinação depende principalmente da gravidade dos sintomas e da sua etiologia. Febre baixa e infeção leve do trato respiratório superior não são contraindicações absolutas para a vacinação.
6. Cecolin deve ser utilizado com precaução em indivíduos 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 de tipos de HPV não presentes na vacina bem como de doenças que não são 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 imunossupressora). 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 proteção 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 (como 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 seção 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, atualmente não existem dados relevantes disponíveis.
2. A utilização de imunoglobulina ou hemoderivados deve ser evitada nos três meses anteriores à vacinação com Cecolin.
3. Não existe evidência clínica que demonstre que a utilização de contracetivos hormonais afete 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 ativa ideal.
5. No momento, não existem dados clínicos disponíveis que suportem a permutabilidade de Cecolin por outras vacinas contra o HPV.
6. Devido à inexistência 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 muito 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 na taxa de 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 vacinação 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 adiar 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 precaução em mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Até o momento, não foi realizado nenhum estudo para avaliar os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, alguns dos efeitos mencionados na seção 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 para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), as reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com a vacinação são classificadas por frequência.

As frequências são notificadas 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 mulheres com idade entre 18 e 45 anos e 754 mulheres com idade entre 9 e 17 anos foram vacinadas 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 e registadas no local; 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	Reacções Adversas
Reacções 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 subcutâneas:	Pouco frequentes	Prurido, erupção cutânea e dermatite alérgica
Doenças do sistema imunológico	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Frequentes	Dor muscular
Reacções 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, erupção cutânea 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 várias 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	
Doenças do sistema nervoso	Síncope ou rea ção vasovagal	Às vezes acompanhada por convulsões tónico-clónicas
	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 ou distúrbios da consciência
	Síndrome de Guillain - Barré	Manifesta-se como paralisia flácida começando nas extremidades distais, reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes
Infeções 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 suspeita 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 *sae@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, dupla-ocultação, controlado por placebo	1600	Mulheres com idade de 18 a 25 anos
HPV-PRO-003	Fase III	Estudo clínico aleatorizad, dupla-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 receberam pelo menos 1 dose.

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 Conselho de Monitorização de Dados de Segurança (DSMB) com um período de acompanhamento de 42 meses (mediana: 42,5 meses). A eficácia protetora contra CIN2/3, AIS ou cancro cervical associado ao HPV-16 e/ou HPV-18 na população *por-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/ou HPV-18 é apresentada na Tabela 2. Na população *por-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 *por-protocolo* e todos eles ocorreram no grupo de controlo. Ver a tabela seguinte para detalhes.

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

Objetivos de Estudo	Cecolin		Controlo (Vacina contra Hepatite E)		Eficácia de Proteção % (IC 95%)
	N	Número de Casos	N	Número de Casos	
Lesões pré-cancerosas de alto grau relacionadas à infeção pelo HPV dos tipos 16 e/ou 18 (CIN2/3 ou AIS)	3277	0	3261	10	100,0 (55,7; 100,0)
Lesões pré-cancerosas relacionadas à infeção pelo HPV dos tipos 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 (mais de 6 meses)	3211	1	3212	42	97,7 (86,2; 99,9)
Infeção persistente pelo HPV dos tipos 16 e/ou 18 (mais de 12 meses)	3171	1	3165	21	95,3 (70,7; 99,9)

Nota: N = número de indivíduos incluídos na análise.
* Os indivíduos da população por-protocolo devem cumprir com todas as seguintes condições: receberam todas as 3 doses de vacinação após a inclusão; não houve incumprimento grave do protocolo; eram negativos para anticorpos neutralizantes contra os tipos de HPV da vacina no dia de inclusão e tiveram o mesmo tipo de ADN do HPV desde o dia de inclusão até 1 mês após a última vacinação; efetuaram visitas ginecológicas suficientes para suporte da determinação dos indicadores de objetivos, 1 mês após a última vacinação; e fizeram 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, os resultados 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*

Tempo	HPV-16			HPV-18		
	Número de Participantes Positivas / Número de Participantes Observadas	Taxa Positiva (%)	GMC (IU/mL) (IC 95%)	Número de Participantes Positivas / Número de Participantes Observadas	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)
42º 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 de Cecolin. O método de deteção de anticorpos neutralizantes é o doseamento por neutralização baseado no pseudo-virião (PBNA), que utiliza os padrões internacionais do Instituto Nacional de Padrões e Controlo Biológico (NIBSC) para quantificação. 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 mulheres acima mencionados do *bridging* atenderam ao critério de não inferioridade (o limite inferior do IC 95% da razão do 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)	N	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	100,0 (98,1; 100,0)	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	708,1 (647,5; 774,4)	287	1335,3 (1228,1; 1451,7)	424	601,8 (530,6; 682,6)	196

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

2.3 Eficácia contra o HPV-16/18 em mulheres com evidência de infeção pelo 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 ou lesões causadas pelo outro tipo do HPV da vacina.

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

A população *intenção-de-tratar* (ITT) incluiu todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do nível de ADN do HPV, citologia e seropositividade no início do estudo. Esta coorte incluiu mulheres 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 do HPV que não sejam HPV-16/18

Nas participantes que eram negativas para infeção pelos tipos de HPV da vacina no início do estudo, verificou-se que, exceto os 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, 66, e 68) e lesões CIN2+ e/ou VIN2+ e/ou VaIN2+ relacionadas com as infeções acima.

2.6 Eficácia em mulheres com idade de 27 a 45 anos

No ensaio clínico multicêntrico, dupla-ocultação 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[a]			ITT[b]		
	Cecolin n/N	Controlo n/N	% Eficácia (IC 95%)	Cecolin n/N	Controlo n/N	% Eficácia (IC 95%)
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 registando 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
a: Durante todo o período do ensaio, não ocorreu nenhum incumprimento grave do protocolo, pelo menos uma visita válida de objetivo de lesão após M7, anticorpos neutralizantes séricos 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: Todas as participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, independentemente do seu nível de ADN do HPV, citologia e seropositividade no início do estudo. Esta coorte incluiu 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 deve ser conservado entre 2°C a 8°C (36ºF a 46ºF) e protegido da luz. NÃO CONGELAR. Se a vacina foi congelada, deve ser rejeitada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

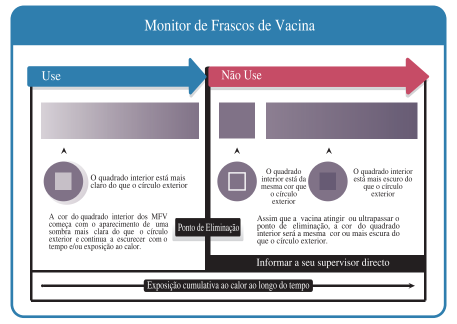
Cecolin é fornecido em embalagens de 10 frascos para injetáveis para dose única (tamanho: 2 ml, vidro tipo I de borosilicato, com rolha de borracha butílica).

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 profissionais de saúde podem usar o Monitor de Frascos de Vacina (MFV) para decidir se devem ou não utilizar um frasco de vacina. A mudança de cor do MFV é descrita como uma progressão contínua, em vez de quatro etapas distintas, e pode ser incluído em manuais e formações.



Folheto Informativo OMS
Versão: 03
Data de Emissão:

Fabricante
Nome da Empresa: Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.
Endereço do fabricante: Estrada Leste de Shanbianhong Nº 52 e Nº 60, Distrito de Haicang, Cidade de Xiamen, Província de Fujian, China
Código Postal: 361027
Telefone: +86-592-6536555
Fax: +86-592-6536567
Website: http://www.innovax.cn

Бивалентная вакцина против вируса папилломы человека (*Escherichia coli*)

1. Название препарата

Общепринятое название: Бивалентная вакцина против вируса папилломы человека (16 и 18 типов) (*Escherichia coli*)
Коммерческое название: Цеколин

2. Качественный и количественный состав

Данный представляет собой смесь двух рекомбинантных (абсорбированных адъювантом гидроксида алюминия) капсидных белков L1 вируса папилломы человека (ВПЧ) типа 16 и типа 18, каждый из которых самособирается в вирусоподобные частицы (VLP). Антигены L1 ВПЧ-16 и ВПЧ-18 экспрессируются в Escherichia coli с помощью технологии рекомбинантных ДНК.

Активные компоненты:
В каждой дозе (0,5 мл) содержится:
Рекомбинантный L1белок вируса папилломы человека тип 16 40 мкг
Рекомбинантный L1белок вируса папилломы человека тип 18 20 мкг

Вспомогательные компоненты:
Адъювант гидроксид алюминия, хлорид натрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, дигидрат гидрофосфата натрия, полисорбат 80 и вода для инъекций.
Данный продукт не содержит консервантов и антибиотиков.

3. Фармацевтическая лекарственная форма

Цеколин представлен в виде суспензии для инъекций 0,5 мл во флаконе.
В спокойном состоянии можно наблюдать расслоение на прозрачный надосадочный супернатант и белый осадок, после тщательного взбалтывания препарат обретает форму суспензии.

4. Клинические данные

4.1 Показания к применению

Цеколин предназначен для женщин от 9 до 45 лет.

На сегодняшний день не подтверждено, что Цеколин оказывает профилактический эффект для инфицированных содержащимся в вакцине типом вируса ВПЧ пациентов. Риск заражения ВПЧ увеличивается с возрастом, особенно после начала половой жизни. Поэтому рекомендуется как можно раньше пройти вакцинацию Цеколином. Лицам женского пола в возрасте от 9 до 45 лет рекомендуется как можно раньше пройти вакцинацию Цеколином.

Цеколин используется для профилактики следующих заболеваний, вызываемых канцерогенным вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16 и/или 18 типов (см. Раздел 5):
- ● Рак шейки матки
- ● Интраэпителиальная неоплазия шейки матки 2 или 3 степени (CIN2/3) и аденокарцинома in-situ (AIS)
- ● Интраэпителиальная неоплазия шейки матки 1 степени (CIN1)

А также персистентные инфекции, вызываемые ВПЧ 16 или 18 типа. Цеколин следует использовать в соответствии с официальными рекомендациями.

4.2 Порядок проведения иммунизации и дозировка

Доза

Возраст первичной в акцинации	Иммунизация и план вакцинации
От 9 до 14 лет (включительно)*	Вакцинация двумя дозами (каждая доза 0,5 мл) Вакцинация второй дозой через 6 месяцев после первичной вакцинации Либо вакцинация тремя дозами в 0-й, 1-й и 6-й месяцы
15 лет и старше	Вакцинация тремя дозами в 0-й, 1-й и 6-й месяцы (каждая доза 0,5 мл)*

*Если необходимо предусмотреть гибкое изменение графика вакцинации, то вторая доза может быть введена через 1-2 месяца после первичной вакцинации, а третья доза может быть введена через 5-8 месяцев первичной вакцинации.

В настоящее время не установлено, требуется ли ревакцинация для иммунизированных Цеколином пациентов.

Методика вакцинации

1. Цеколин вводится внутримышечно. Предпочтительное место введения Цеколина дельтовидная мышца плеча. Данные о возможности подкожного введения отсутствуют. Запрещается вводить в кровеносный сосуд или внутрикожной инъекцией.
2. Перед применением Цеколин следует хорошо взболтать, после взбалтывания он должен приобрести форму белой однородной суспензии.
3. Для каждой вакцинируемого пациента необходимо использовать отдельный стерильный шприц и иглу.
4. Данный продукт следует вводить как можно скорее после извлечения из холодильного контейнера.

Запрещается использовать вакцину в случае, если пенициллиновый флакон имеет трещины, этикетка имеет нарушения или нечетко напечатана , внешний вид вакцины имеет отклонения.

4.3 Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к любому из активных веществ или вспомогательных компонентов вакцины.
2. При выявлении повышенной чувствительности после вакцинации Цеколином не следует использовать данный продукт для повторной вакцинации.

4.4 Особые предостережения и меры предосторожности при использовании

1. Вакцинация не может заменить стандартизированный скрининг рака шейки матки, равно как и не может заменить другие меры профилактики заражения ВПЧ и заболеваний, передающихся половым путем. Поэтому по-прежнему является чрезвычайно важным прохождение стандартизированного скрининга рака шейки матки в соответствии с рекомендациями органов управления здравоохранением.
2. Перед проведением вакцинации Цеколином медицинский персонал должен запросить и знакомиться с историей болезни пациента (в особенности уточнить имеющуюся историю вакцинации и наличие связанных с вакцинацией каких-либо нежелательных реакций), а также провести клинический осмотр и оценить выгоды и риски вакцинации данного продуктом. Не рекомендуется использовать Цеколин группам, не указанным в п. 4.1.
3. По аналогии с вакцинацией другими вакцинами необходимо заблаговременно приготовить необходимые средства экстренной медицинской помощи и средства мониторинга, чтобы обеспечить своевременное оказание необходимой помощи пациенту в случае возникновения аллергической реакции после введения Цеколина.
4. Реакция в виде обморока: после введения вакцины любой очередности может наблюдаться реакция в виде обморока (потери сознания), которая может привести к падению и получению травмы, особенно у подростков и молодых людей. По этой причине в соответствии с нормативными требованиями по вакцинации рекомендуется не покидать пункт вакцинации в течение 30 минут после введения вакцины . Сообщалось, что за рубежом после вакцинации аналогичными продуктами были выявлены случаи обмороков, связанных с тонико-клоническими припадками и другими эпилептиформными припадками. Обмороки, связанные с тонико-клоническими припадками, как правило, носят кратковременный характер; пациент должен сохранять положение лежа на спине или положение с опущенной головой и приподнятыми нижними конечностями. После восстановления церебральной перфузии симптомы исчезают сами по себе. Некоторые вакцинированные могут испытывать психогенные реакции до/после вакцинации, поэтому следует принять необходимые меры, чтобы избежать травм в результате обморока.
5. По аналогии с применением других вакцин следует отложить вакцинацию данным Цеколином в случае, если у пациента наблюдается острая фаза заболевания с высоким уровнем жара. Если у пациента на момент вакцинации или недавно наблюдался жар, то решение отложить вакцинацию принимается в зависимости от степени тяжести и причины заболевания. Субфебрильная температура и легкая форма инфекционного заболевания верхних дыхательных путей не являются абсолютными противопоказаниями к вакцинации.
6. Цеколин следует применять с осторожностью пациентам с тромбопенией и любыми другими функциональными расстройствами свертывания крови.
7. Аналогично с другими вакцинами вакцинация Цеколином не может обеспечить всеобъемлющую защитную функцию для каждого пациента.
8. Цеколин предназначен исключительно для профилактического применения и не показан для лечения существующих патологических изменений, связанных с ВПЧ, а также их дальнейшего развития..
9. Цеколин не способен предотвращать патологические изменения, которые могут возникнуть при инфицировании всеми типами ВПЧ высокой степени риска. Не доказано, что Цеколин способен предотвращать патологические изменения, вызываемые другими типами ВПЧ, не содержащимися в вакцине, равно как и предотвращать заболевания, вызываемые не ВПЧ.
10. На сегодняшний день отсутствуют данные об использовании Цеколина у пациентов с ослабленной иммунной системой (например, при приеме препаратов иммуносупрессивных средств).Аналогично с другими вакцинами вакцинация Цеколином у людей с ослабленным иммунитетом может не вызывать адекватного иммунного ответа.
11. На сегодняшний день максимальная продолжительность периоды защиты Цеколином еще не определена. В фазе III клинических исследований данного продукта средний период наблюдения за эффективностью против патологических изменений высокой степени (таких как CIN2 / 3 и AIS) составил 66 месяцев (медиана: 68,7 месяца), а средний период наблюдения за непрерывным присутствием нейтрализующих антител составил 66 месяцев (медиана: 69,4 месяца). См. раздел 5.1.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другими формами

1. Так, как на территории Китая клинические исследования о совместной вакцинации Цеколином с другими вакцинами не проводилось, поэтому данные о соответствующих исследованиях временно отсутствуют.
2. В течение 3 месяцев до вакцинации Цеколином следует избегать использования иммуноглобулина или препаратов крови.
3. На сегодняшний день отсутствуют клинические данные, свидетельствующие о том, что использование гормональных контрацептивов оказывает влияние на профилактический эффект Цеколина.
4. По аналогии с другими вакцинами применение Цеколина у людей с ослабленным иммунитетом может не вызывать адекватного иммунного ответа. Одновременное применение Цеколина с иммунодепрессантами может привести к невозможности достижения оптимального активного иммунного ответа.
5. На сегодняшний день отсутствуют клинические данные, подтверждающие возможность взаимозаменяемого применения Цеколина с другими вакцинами против ВПЧ.
6. В связи с недостаточностью исследований несовместимости при введении Цеколина запрещается смешивать его с другими лекарственными препаратами.

4.6 Беременность и кормление грудью

Использование препарата в период беременности

1. На сегодняшний день пока не проводились специальные исследования для системной оценки влияния Цеколина на женщин в период беременности. Собранные в процессе клинических испытаний чрезвычайно ограниченные данные (8 случаев) показывают, что незапланированная вакцинация Цеколином в период беременности не вызывает каких-либо отклонений в исходе беременности и состоянии здоровья новорожденного; также не выявлено какого-либо негативного влияния на частоту наступления беременности, исход беременности и состояние здоровья новорожденного после вакцинации Цеколином. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы определить, подвергаются ли беременные женщины риску неблагоприятной беременности (включая самопроизвольный аборт) после вакцинации данным продуктом.
2. В экспериментах на животных после вакцинации Цеколином прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию, беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие не выявлено.
3. В период беременности следует избегать вакцинации Цеколином. Если женщина забеременела или готовится к беременности, рекомендуется отложить или прервать процедуру вакцинации, после завершения периода беременности следует продолжить вакцинацию.

Использование препарата в период лактации

На сегодняшний день данные о соответствующих исследованиях применения Цеколина отсутствуют. Поскольку многие препараты могут выделяться с грудным молоком, женщинам в период лактации следует с осторожностью применять Цеколин.

4.7 Влияние на способность в управлении автомобилем и работе с механизмами

Исследования влияния на способность управлять автомобилем или работать с механизмами не проводились. Однако, некоторые из упомянутых в п. 4.8 реакций могут временно снижать способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Общие сведения о безопасности

В соответствии с рекомендациями Совета международных научно-медицинских организаций (СМНМО) были классифицированы по частоте нежелательные реакции, которые могут быть определены как имеющие отношение к вакцинации.

Имеются следующие данные о частоте появления:
Очень часто (≥10%)
Часто (1-10%, включая 1%),
Не часто (0,1-1%, включая 0,1%).

Ниже представлено описание нежелательных реакций на Цеколин:

В ходе трех видов проводимых в Китае клинических исследований (фаза II, фаза III и промежуточные исследования) данным продуктом были вакцинированы 4316 пациентов-женщин в возрасте 18-45 лет и 754 пациента-женщины в возрасте 9-17 лет. Проводилось наблюдение и регистрация немедленных реакций у пациентов, возникающих в течение 30 минут на месте проведения вакцинации Цеколином; регистрировались нежелательные реакции/события, возникающие в течение 30 дней после приема каждой дозы, а также все серьезные нежелательные явления, возникающие в течение периода наблюдения (до 66 месяцев).

Класс системы органов	Частота	Нежелательные реакции
Системные нежелательные реакции		
Системные нарушения и реакции в месте введения препарата	Очень часто	Повышенная температура (≥37,1°C)
	Часто	Усталость
Нарушения в работе ЖКТ	Часто	Тошнота, рвота и диарея
Нарушения нервной системы	Часто	Головная боль и головокружение
Нарушения слуха и лабиринтит	Не часто	Головокружение
Нарушения кожного покрова и подкожной ткани	Не часто	Зуд, сыпь и аллергический дерматит
Нарушения иммунной системы	Не часто	Гиперчувствительность
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Часто	Кашель
Нарушения скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Боль в мышцах
Местные нежелательные реакции		
Системные заболевания и состояние места введения препарата	Очень часто	Боль в месте введения препарата
	Часто	Уплотнение, отек, зуд, покраснение в месте введения препарата
	Не часто	Дискомфорт и сыпь в месте введения препарата

Таблица данных о нежелательных явлениях, регистрируемых после выхода на рынок аналогичных продуктов

Постмаркетинговая информация о безопасности после использования аналогичных продуктов в основном получена из добровольной отчетности многих групп населения и не может быть использована для точной оценки чистоты появления нежелательных явлений или установления взаимосвязи с вакцинацией.

Класс системы органов	Побочные реакции	Примечание
Нарушения иммунной системы	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	
	Бронхоспазм	
	Ангионевротический отек	
Нарушения нервной системы	Обморок или реакция блуждающего нерва	Иногда сопровождается тонико-клоническими припадками
	Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ)	Появляется примерно в течение от нескольких дней до 2 недель после вакцинации или сопровождается повышенной температурой, головной болью, судорогами, дискинезией или расстройством сознания
	Синдром Гийена-Барре	Проявляется в виде атонического паралича, начиная с дистальных отделов конечностей, снижения или отсутствия сухожильных рефлексов
Инфекция или заболевание инфекционного типа	Флегмона	
Другие	Сильные боли	В том числе боли в мышцах, суставах, боль в кожном покрове
	Онемение и ощущение бессилия	Не ограничивается местом укола, имеет сравнительно большую продолжительность; механизмы появления не выяснены

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях являются чрезвычайно важными для оценки баланса между пользой и риском применения лекарственного препарата. Требуется, чтобы медицинские специалисты сообщали в государственные контролирующие органы о любых предполагаемых нежелательных реакциях, чтобы обеспечить мониторинг поствакцинальных побочных реакций (ПВПР) или нежелательных реакций на лекарственный препарат. Если у вас нет возможности предоставить сведения в государственные контролирующие органы, пожалуйста, зарегистрируйтесь на официальном сайте INNOVAX или отправьте электронное сообщение на *sae@innovax.cn*.

4.9 Передозировка

О случаях передозировки данные отсутствуют.

5. Фармакологические свойства

5.1 Фармакодинамические свойства

Клинические исследования

В Китае были завершены 3 вида клинических исследований Цекодина (Таблица 1) для оценки эффективности и иммуногенности (включая группу детей в возрасте 9-14 лет после двух этапов вакцинации), а также долговременного защитного действия и устойчивости антител у женского населения в возрасте 9-45 лет после вакцинации тремя дозами Цеколина.

Таблица 1: Сводная таблица данных по основным клиническим исследованиям, проведенным в Китае в группах женщин в возрасте 9-45 лет

Номер исследования	Стадия	Проект исследования	Количество испытуемых*	Испытуемые
HPV-PRO-002	Фаза II	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование	1600	Женщины 18-25 лет
HPV-PRO-003	Фаза III	Многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование	7372	Женщины 18-45 лет
HPV-PRO-006	Промежуточные исследования	Рандомизированное и контролируемое клиническое исследование	979	Женщины 9-26 лет

*Испытуемые, получившие не менее одной дозы вакцины.

1. Эффективность

В испытаниях на эффективность защиты HPV-PRO-003 приняли участие в общей сложности 7372 пациента-женщины в возрасте 18-45 лет. После подтверждения посредством проведения независимой проверки Комитетом по безопасности и мониторингу данных (DSMB) через 42 месяца (медиана 42,5 месяца) был проведен промежуточный анализ. В группах совокупности пациентов без нарушений протокола (PPS) эффективность защиты от CIN2/3, AIS или рака шейки матки, вызываемого ВПЧ-16 и/ или ВПЧ-18, составила 100,0% (95% ДИ: 55,7, 100,0). Эффективность предотвращения конечных точек разных заболеваний, связанных с ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18, представлена в Таблице 2. В PPS данного исследования в контрольной группе был выявлен 1 случай VaIN1 (комбинированное возникновение CIN2), но ни одного случая VIN не выявлено.

После завершения этапа промежуточного анализа в ходе продолжающегося наблюдения в течение 66 месяцев (медиана 68,7 месяцев) в PPS были отмечены 3 новых случая CIN2⁺, причем указанные случаи были выявлены в контрольной группе. Подробно см. следующие таблицы.

Таблица 2 : Сводная таблица данных по эффективности защиты Цеколина в конечных точках разных заболеваний в группе женщин 18-45 лет (совокупность PPS)

Конечные пункты исследования	Цеколин		Контроль (вакцина против гепатита Е)		Эффективность защиты, % (95% CI)
	N	Количество случаев	N	Количество случаев	
Предраковые поражения высокой степени, связанные с ВПЧ типа 16 и/или ВПЧ типа 18 (CIN2/3 или AIS)	3277	0	3261	10	100.0 (55.7, 100.0)
Предраковые поражения, связанные с ВПЧ типа 16 и/или ВПЧ типа 18 (CIN1/2/3 или AIS)	3277	0	3261	14	100.0 (70.0, 100.0)
Персистентная инфекция ВПЧ типа 16 и/или ВПЧ типа 18 (более 6 месяцев)	3211	1	3212	42	97.7 (86.2, 99.9)
Персистентная инфекция ВПЧ типа 16 и/или ВПЧ типа 18 (более 12 месяцев)	3171	1	3165	21	95.3 (70.7, 99.9)

Примечание: N = количество испытуемых, учтенных в анализе.
*Совокупность PPS должна одновременно удовлетворять следующим требованиям: испытуемые после зачисления в группу должны пройти вакцинацию всеми тремя дозами вакцины; испытуемые не должны иметь серьезных нарушений протокола; испытуемые на момент зачисления в группу должны иметь отрицательную реакцию на нейтрализующие антитела к соответствующим вакцинируемым типам ВПЧ и на ДНК аналогичную для вакцинируемого типа ВПЧ, с момента включения в исследование и в течение одного месяца после последней вакцинации; в течение одного месяца после последней вакцинации испытуемые должны пройти гинекологический патронаж с измерением соответствующих показателей конечных точек заболеваний, а также в течение одного месяца после последней вакцинации начать получать оценку эффективности вакцины.

2. Иммуногенность

2.1 Иммуногенность у групп женщин в возрасте 18-45 лет

В Таблице 3 представлены результаты исследований иммуногенности, которые проводились через 7, 42 и 66 месяцев в рамках исследования эффективности HPV-PRO-003 у испытуемых, имеющих отрицательный тест на нейтрализующие антитела против вакцинируемого типа ВПЧ, которые прошли полный курс вакцинации тремя дозами экспериментальной вакцины.

Таблица 3. Иммуногенность у женщин в возрасте 18-45 лет*

Время	HPV 16			HPV 18		
	Количество случаев с положительной реакцией/количество обследованных	Коэффициент положительной реакции (%)	GMC（IU/mL）(95% CI)	Количество случаев с положительной реакцией/количество обследованных	Коэффициент положительной реакции (%)	GMC（IU/mL）(95% CI)
7-й месяц	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-й месяц	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)
66-й месяц	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)

* Как показано в таблице, для оценки иммуногенности данного продукта используются нейтрализующие антитела. В качестве методики измерения нейтрализующих антител используется анализ нейтрализации на основе псевдовирусов (PBNA), в котором для измерений применяются международные стандартные материалы Британского государственного института по контролю биопрепаратов (NIBSC). Критические величины положительной реакции нейтрализующих антител к ПВЧ 16 типа и ПВЧ 18 типа приняты в значениях 3,1 МЕ/мл и 2,0 МЕ/мл соответственно.

2.2 Иммуногенность у групп женщин в возрасте 9-17 лет на этапе промежуточных исследований

На этапе промежуточных исследований HPV-PRO-006 в анализ включено сопоставление результатов исследований получивших две дозы вакцины испытуемых женского пола в возрасте 9-14 лет, получивших три дозы вакцины испытуемых женского пола в возрасте 9-17 лет и получивших три дозы вакцины испытуемых женского пола в возрасте 18-26 лет с группой женщин в возрасте 18-26 лет, участвующих в фазе III исследования. GMC вышеупомянутых трех групп промежуточных исследований соответствуют стандартам не меньшей эффективности (нижний предел ДИ 95% отношения GMC больше 0,5).

В настоящее время проводятся исследования долговечности иммунитета после вакцинации данным продуктом в группах 9-17 лет.

Таблица 4. Результаты исследований иммуногенности у групп женщин 9-17 лет и групп 18-26 лет фазы III исследований

Переменная	Фаза III		Промежуточные исследования					
	18-26 лет#	N	9-14 лет (группа вакцинации двумя дозами вакцины)	N	9-17 лет (группа вакцинации тремя дозами вакцины)	N	18-26 лет#	N
Скорость сероконверсии, % (ДИ 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	100.0 (98.1, 100.0)	196
(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, 610.9)	63	708.1 (647.5, 774.4)	287	1335.3 (1228.1, 1451.7)	424	601.8 (530.6, 682.6)	196

\# Несмотря на то, что участниками фазы III и промежуточных исследования были группы в возрасте 18-26 лет, тем не менее, испытуемые были представлены из разных исследований и разных регионов, а также имели разный возрастной состав (доля испытуемых в возрасте 18-22 лет в промежуточном исследовании была относительно больше). Между GMC антител двух испытаний имеется небольшая разница, не имеющая статистической значимости.

2.3 Эффективность против ВПЧ-16/18 у женщин с признаками инфекции ВПЧ-16 или ВПЧ-18 на момент включения в исследование

Отсутствуют доказательства того, что Цеколин имеет защитное действие против заболеваний, вызванных ВПЧ для испытуемых, у которых на момент включения в исследование тест на ДНК ВПЧ имеет положительную реакцию. Тем не менее, вакцина помогает испытуемым, инфицированным одним из вакцинируемых типов ВПЧ до начала вакцинации (имеющим положительную реакцию на ДНК ВПЧ), избежать заражения и патологических изменений вызванных другим типом ВПЧ содержащегося в вакцине.

2.4 Эффективность против ВПЧ 16 и 18 типов у женщин с признаками заражения ВПЧ 16 и 18 типов на момент включения в исследование и без них

В группу пациентов включенных в исследование (ITT), вошли все испытуемые, получившие хотя бы одну дозу вакцины, независимо от их статуса ДНК ВПЧ, цитологии и серологического статуса на момент включения в исследование. В данную совокупность вошли женщины, в настоящее время и/или в прошлом инфицированные ВПЧ, а также не инфицированные ВПЧ.

После завершения исследования в группе пациентов ITT получены следующие результаты эффективности вакцины против патологических изменений шейки матки высокой степени и вирусологических конечных точек (персистентная инфекция), связанных с ВПЧ 16/18:
- CIN2+: 18,2% (95% ДИ: -47,3, 55,0)
- Персистентная инфекция в течение 6 месяцев: 78,2% (95% ДИ: 61,4, 88,4)
- Персистентная инфекция в течение 12 месяцев: 67,8% (95% ДИ: 36,8, 84,7)

2.5 Эффективность против других типов ВПЧ, кроме ВПЧ 16 и ВПЧ 18

Обнаружено, что для испытуемых, показавших отрицательную реакцию на заражение соответствующим типом на момент включения в исследование, данная вакцина не имеет статистически значимого защитного действия от персистентной инфекции (более 6 месяцев), вызванной 12 другими типами высокого риска, кроме ВПЧ 16 и ВПЧ 18 (ВПЧ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68), равно как и защитного действия от поражения CIN2 + и/или VIN2 + и / или VaIN2 +, связанного с вышеуказанными инфекциями.

2.6 Эффективность для женщин в возрасте 27-45 лет

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании III фазы (HPV-PRO-003), приняло участие всего 3649 испытуемых в возрасте 27-45 лет. Данные по эффективности Цеколина в вирусологических конечных точках представлены в таблице ниже:

Конечная точка ВПЧ 16/18 типа	PPS[a]			ITT[b]		
	Группа Цеколина n/N	Контрольная группа n/N	Эффективность, % (95% ДИ)	Группа Цеколина n/N	Контрольная группа n/N	Эффективность, % (95% ДИ)
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 = количество испытуемых в каждой группе
n = количество испытуемых в каждой группе, в которой зафиксирован хотя бы один инцидент
PI (6M+) = 6 (или более) месяцев, персистентная инфекция
PI (12M+) = 12 (или более) месяцев, персистентная инфекция
ДИ: доверительный интервал
a: за весь период исследований случаев серьезного нарушения программы не выявлено; после M7 отмечался как минимум 1 действительный патронаж конечных точек патологических изменений; в D0 анализ на нейтрализующие антитела к соответствующим типам ВПЧ в сыворотке крови дал отрицательный результат; в D0 и M7 анализ ДНК на соответствующие типы ВПЧ дал отрицательный результат; количество случаев посчитано после M7.
b: все испытуемые, получившие хотя бы одну дозу вакцины, независимо от их статуса ДНК ВПЧ, цитологии и серологического статуса на момент включения в исследование. В данную группу вошли женщины, в настоящее время и/или в прошлом инфицированные ВПЧ, а также не инфицированные ВПЧ.

2.7 Иммуногенность у женщин, инфицированных ВИЧ

Исследования не проводились.

6. Фармацевтические данные

6.1 Список вспомогательных компонентов

См. раздел 2.

6.2 Несовместимость

В условиях ограниченности исследований о несовместимости Цеколин не следует применять в смешивании с другими медицинскими препаратами.

6.3 Срок годности

36 месяца.

6.4 Меры предосторожности при хранении

Хранить Цеколин в защищенном от света месте при температуре 2-8ºC (36-46ºF). Не замораживать. Если вакцина была заморожена, ее следует утилизировать.

6.5 Характеристики емкости и содержимое

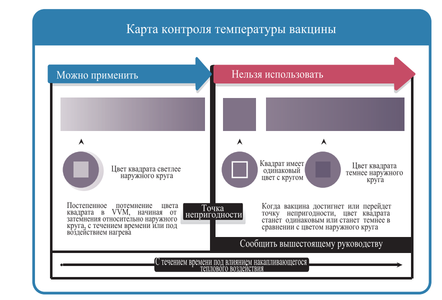
Поставка Цеколина осуществляется в небольших упаковочных коробках по 10 пенициллиновых флаконов в каждой (стандарт 2 мл, боросиликатное стекло типа I, с пробкой из бутилового каучука).

6.6 Утилизация и другие меры предосторожности при обращении

Цеколин перед использованием следует хорошо встряхнуть; после взбалтывания он должен приобрести форму однородной суспензии белого цвета.

6.7 Карта контроля температуры вакцины (VVM)

На данной схеме представлена информация о том, как медицинским работникам использовать VVM, чтобы определить пригодность флакона с вакциной. Здесь изменение цвета описывается не в виде четырех отдельных фаз, а в виде единого непрерывного процесса; это описание также можно включать в различные руководства и тренинги.



Листок вкладыш ВОЗ
Версия: 03
Дата выдачи:

Производитель
Название компании: компания с ограниченной ответственностью «Ксиамен Инновакс Биотех Ко»
Адрес производителя: Китай, провинция Фуцзянь, город Сямэнь, район Хайцан, Восточная дорога Шаньбяньхун, №52 и №60
Почтовый индекс: 361027
Тел.: +86-592-6536555
Факс: +86-592-6536567
Сайт: http://www.innovax.cn