



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18)

APRESENTAÇÕES

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é uma suspensão estéril para administração intramuscular. A vacina é apresentada em cartuchos com 1 seringa preenchida.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ENTRE 9 E 26 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Ingrediente ativo: cada dose de 0,5 mL contém aproximadamente 20 mcg de proteína L1 do HPV 6, 40 mcg de proteína L1 do HPV 11, 40 mcg de proteína L1 do HPV 16 e 20 mcg de proteína L1 do HPV 18.

Ingredientes inativos: cada dose de 0,5 mL da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contém aproximadamente 225 mcg de alumínio (como o adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo), 9,56 mg de cloreto de sódio, 0,78 mg de L-histidina, 50 mcg de polissorbato 80, 35 mcg de borato de sódio e água para injeção. O produto não contém conservantes ou antibióticos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é indicada para a prevenção de câncer do colo do útero, vulvar e vaginal, lesões pré-cancerosas ou displásicas, verrugas genitais e infecções causadas pelo papilomavírus humano (HPV).

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é indicada para meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade para prevenir as seguintes doenças:

- câncer de colo do útero, da vulva e da vagina causados pelos tipos 16 e 18 de HPV;
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos 6 e 11 de HPV.

E infecções e as seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV:

- neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de grau 2/3 e adenocarcinoma do colo do útero *in situ* (AIS)
- neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de grau 1
- neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV) de grau 2 e grau 3
- neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVa) de grau 2 e grau 3
- NIV de grau 1 e NIVa de grau 1

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

A NIC 2/3 e o AIS são precursores imediatos do carcinoma de células escamosas invasivo e do adenocarcinoma cervical invasivo, respectivamente. Demonstrou-se que detectá-los e removê-los previne o câncer invasivo (prevenção secundária); assim, a prevenção primária da NIC 2/3 e do AIS pela vacinação evitará o câncer invasivo.

O câncer do colo do útero invasivo não pode ser usado como parâmetro final para os estudos de eficácia das vacinas contra HPV por causa da importância de utilizar medidas de prevenção secundárias. Portanto, os precursores imediatos, NIC 2 (displasia do colo do útero de grau moderado), NIC 3 (displasia do colo do útero de grau elevado, inclusive o carcinoma *in situ*) e o AIS são os parâmetros finais mais adequados para demonstrar a capacidade das vacinas contra HPV para prevenir o câncer do colo do útero.

A NIC 3 e o AIS são classificados como tumores do colo do útero de estágio 0 de acordo com a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia). A NIV 2/3 e a NIVa 2/3 são os precursores imediatos para o câncer da vulva e da vagina relacionados ao HPV, respectivamente.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi avaliada em quatro estudos clínicos fases II e III, controlados com placebo, duplo-cegos e randômicos. O primeiro estudo fase II avaliou o componente HPV 16 da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (Protocolo 005, N= 2.391) e o segundo avaliou todos os componentes da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (Protocolo 007, N= 551). Os estudos fase III, conhecidos como FUTURE (*Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease* – Mulheres Unidas para Reduzir Unilateralmente a Doença Endo/Ectocervical), avaliaram a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em 5.442 (FUTURE I) e 12.157



(FUTURE II) mulheres. Juntos, esses estudos avaliaram 20.541 mulheres com 16 a 26 anos de idade na admissão. A duração mediana do acompanhamento foi de 3,9; 2,9; 2,9 e 2,9 anos para o Protocolo 005, o Protocolo 007, o FUTURE I e o FUTURE II, respectivamente. As participantes receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo no dia da admissão e 2 e 6 meses depois. A eficácia foi analisada para cada estudo individualmente e para todos os estudos combinados.

Os estudos não tiveram uma fase de seleção; portanto, foram incluídas nos estudos mulheres que haviam sido expostas a um tipo de HPV da vacina antes da admissão. No total, na admissão, 73% das mulheres nunca haviam sido expostas a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina. Essas mulheres corriam risco de infecção e da doença causada pelos quatro tipos de HPV da vacina.

Eficácia Profilática – Tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi altamente eficaz na redução da incidência de casos de câncer do colo do útero, vulvar, e vaginal, NIC (de qualquer grau), AIS, câncer do colo do útero não invasivo (NIC 3 e AIS) e lesões genitais externas (inclusive condiloma acuminado), NIV (de qualquer grau) e NIVa (de qualquer grau) causados pelos tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV. Com base em uma análise pré-especificada das lesões evidentes que começaram 30 dias após a dose 1, houve evidências de que a vacina já era eficaz durante o período do esquema de três doses de vacina.

Foram realizadas análises primárias de eficácia em relação aos tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV na população de eficácia por protocolo (PPE), composta por participantes que receberam as três doses até um ano após a admissão, que não tiveram violação importante do protocolo do estudo e nunca haviam sido expostas ao(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da dose 1 e até um mês após a dose 3 (7º mês). A eficácia começou a ser medida após a visita do 7º mês.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra HPV NIC 2/3 ou AIS relacionados aos tipos 16 ou 18 foi de 98,8% (IC 95%: 93,3%, 100,0%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: 65,1%; 100,0%) no Protocolo 005, 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no Protocolo 007, 100% (IC 95%: 86,9%; 100,0%) no FUTURE I e 97,6% (IC 95%: 86,2%; 99,9%) no FUTURE II. Houve um caso de NIC 3 no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (FUTURE II); neste caso foram detectados o HPV 16 e o HPV 52. Essa participante estava cronicamente infectada pelo HPV 52 (infecção no 1º dia e nos meses 32,5º e 33,6º) em 8 de 11 amostras, incluindo o tecido que foi excisado durante o LEEP (Procedimento de Eletroexcisão de Alça). O HPV 16 foi encontrado em 1 de 11 amostras no mês 32,5º. O HPV 16 não foi detectado no tecido excisado durante o LEEP.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra NIV 2/3 relacionadas aos tipos 16 ou 18 de HPV foi de 100% (IC 95%: 41,7%; 100,0%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no FUTURE I e 100% (IC 95%: <0,0%; 100%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra NIVa 2/3 relacionadas aos tipos 16 ou 18 de HPV foi de 100% (IC 95%: 30,9%; 100,0%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no FUTURE I e 100% (IC 95%: <0,0%; 100%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra NIC (NIC 1, NIC 2/3) ou AIS relacionados aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi de 96,0% (IC 95%: 91,0%; 98,5%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no Protocolo 007, 100% (IC 95%: 94,2%; 100,0%) no FUTURE I e 92,6% (IC 95%: 83,1%; 97,4%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra lesões genitais relacionadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV (verrugas genitais, NIV, NIVa,

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10





câncer da vulva e câncer vaginal) foi de 99,0% (IC 95%: 96,2%; 99,9%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: <0,0%; 100,0%) no Protocolo 007, 100% (IC 95%: 93,7%; 100,0%) no FUTURE I e 98,4% (IC 95%: 94,2%; 99,8%) no FUTURE II.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra verrugas genitais relacionadas aos tipos 6 ou 11 de HPV foi de 98,7% (IC 95%: 95,4%; 99,8%) nos protocolos combinados.

Análise Suplementar da Eficácia para os *Endpoints* de Câncer

Em uma análise suplementar, a eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi avaliada contra câncer do colo do útero classificado pela FIGO como estágio 0 (NIC 3 e AIS) relacionado aos tipos 16/18 de HPV e quanto aos precursores imediatos para câncer vulvar e vaginal (NIV 2/3 ou NIVa 2/3) na população de eficácia por protocolo (PPE) e na população de intenção de tratamento 2 (MITT-2) modificada. A população (MITT-2) consistia de participantes que não tinham o tipo relevante de HPV (tipos 6, 11, 16, e 18) antes da 1ª dose, receberam pelo menos uma dose da vacina ou placebo e tiveram pelo menos uma visita de acompanhamento após o 30º dia. A população (MITT-2) difere da população PPE na medida em que inclui participantes com violações de protocolo importantes e que foram infectadas com um tipo de HPV da vacina durante o período de vacinação. Na população MITT-2, a eficácia foi avaliada a partir de 30 dias após a administração da 1ª dose.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra doença relacionada aos tipos 16/18 de HPV foi de 98,1% (IC 95%: 88,7%; 100,0%), 100% (IC 95%: 30,5%; 100,0%), e 100% (IC 95%: 72,3%; 100,0%) para NIC 3, AIS, e NIV 2/3 ou NIVa 2/3, respectivamente, na população por protocolo. A eficácia contra doença relacionada aos tipos 16/18 de HPV foi de 97,3% (IC 95%: 90,0%; 99,7%), 100,0% (IC 95%: 55,3%; 100,0%) e 96,5% (IC 95%: 79,1%; 99,9%) para NIC 3, AIS, e NIV 2/3 ou NIVa 2/3, respectivamente, na população MITT-2.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi igualmente eficaz contra NIC 3, AIS, NIV 2/3 e NIVa 2/3 relacionadas aos tipos 16/18 de HPV tanto na população PPE como na população MITT-2 (Tabela 1).

Tabela 1

Análises Suplementares dos Endpoints Relacionados a Câncer: Eficácia Contra os Precusores de Câncer Invasivo Relacionados aos Tipos 16/18 de HPV para os Protocolos Combinados nas Populações PPE* e MITT2**

População	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)		Placebo		% Eficácia (IC 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
NIC 3 relacionada aos tipos 16 ou 18 de HPV					
Por protocolo	8.492	1	8.462	51	98,1 (88,7; 100,0)
MITT-2	9.344	2	9.400	75	97,3 (90,0; 99,7)
AIS relacionada aos tipos 16 ou 18 de HPV					
Por protocolo	8.492	0	8.462	7	100,0 (30,5; 100,0)
MITT-2	9.344	0	9.400	10	100,0 (55,3; 100,0)
NIV 2/3 ou NIVa 2/3 relacionadas aos tipos 16 ou 18 de HPV					
Por protocolo	7.771	0	7.742	15	100,0 (72,3; 100,0)
MITT-2	8.641	1	8.668	29	96,5 (79,1; 99,9)
<p>*A população PPE consistiu de participantes que receberam todas as 3 vacinações no período de 1 ano da admissão, não apresentaram desvios importantes do protocolo do estudo, não estava infectada (PCR negativos e soronegativos) pelos tipos relevantes de HPV (tipos 6, 11, 16, e 18) antes da 1ª dose 1 e até 1 mês após a 3ª dose (7º mês).</p> <p>**A população MITT-2 consistiu de participantes que não estavam infectados pelos tipos relevantes de HPV (tipos 6, 11, 16, e 18) antes da 1ª dose, receberam pelo menos uma dose da vacina/placebo, e tiveram pelo menos uma visita de acompanhamento após o 30º dia (contabilidade de caso no 31º dia).</p> <p>n= Número de participantes com pelo menos uma visita de acompanhamento após o 1º dia.</p> <p>IC= Intervalo de Confiança</p> <p>Nota: as estimativas pontuais e os intervalos de confiança são ajustados por pessoa-tempo de acompanhamento.</p>					

A eficácia profilática contra infecção ou doença persistente global em uma fase de extensão do Protocolo 007, que incluiu dados até o 60º mês, foi de 95,8% (IC 95%: 83,8%; 99,5%). No grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), nenhum caso devido a enfraquecimento da imunidade foi observado.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi igualmente eficaz contra a doença por HPV causada pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.

Eficácia em Mulheres com Infecção Atual ou Anterior com os Tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV

As participantes que já estavam infectadas por um ou mais tipos de HPV relacionados à vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da vacinação estavam protegidas contra a doença clínica causada pelos outros tipos de HPV da vacina.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é uma vacina profilática.

Não há evidência clara de proteção contra doença causada por tipos de HPV para os quais os indivíduos eram positivos à sorologia ou ao PCR antes da vacinação.

As mulheres que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), mas apresentavam infecção por HPV ativa na ocasião da vacinação apresentaram incidência 19,7% (IC de 95%: <0,0; 41,2) menor de NIC (NIC 1 ou NIC 2/3) ou AIS dessa infecção em comparação às do grupo placebo. Infecção ativa foi definida como infecção por um tipo de HPV da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) na admissão do estudo, porém nenhuma evidência de resposta imunológica a ele.



Eficácia Profilática em uma População Geralmente Não Infectada pelo HPV e na População Geral do Estudo – Tipos 31, 33, 45, 52, 56, 58 e 59 de HPV

A eficácia de proteção cruzada da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi avaliada no banco de dados combinados dos estudos FUTURE I e FUTURE II (N= 17.599). O *endpoint* primário dessa análise foi a incidência combinada de NIC relacionada aos tipos 31 e 45 de HPV (graus 1, 2, 3) ou AIS. O *endpoint* secundário dessa análise foi a incidência combinada de NIC (graus 1, 2, 3) relacionada aos tipos 31, 33, 45, 52, e 58 de HPV ou AIS. Também foram conduzidas análises para avaliar a eficácia quanto a NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS causados pelos tipos de HPV não contidos na vacina individualmente. Entre as participantes não infectadas pelos tipos relevantes de HPV da vacina no 1º dia (população MITT-2, N= 16.887), observou-se tendência à redução na incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31 e 45 de HPV nas participantes que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em comparação com as que receberam placebo (eficácia= 25,1%; IC 95%: <0,0%; 46,0%, p= 0,0407 [monocaudal]). A administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31, 33, 45, 52, e 58 de HPV em 18,6% (IC 95%: 1,0%, 33,2%; p= 0,0198 [monocaudal]), em comparação com placebo. A eficácia foi conduzida por reduções nos *endpoints* relacionados aos tipos 31, 33, 52, e 58 de HPV. Não houve evidência clara de eficácia para o tipo 45 de HPV. Para os tipos individuais de HPV não contidos na vacina (HPV 31, 33, 52 e 58), foi obtida significância estatística apenas para eficácia contra o HPV tipo 31. Além disso, a eficácia obtida para o HPV tipo 31 foi menor que aquela oferecida contra os tipos vacinais (HPV 6, 11, 16 e 18).

Em uma análise *post hoc*, a administração profilática da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) também reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 56 e 59 de HPV, em comparação com o placebo nesta população.

Outras análises *post hoc* consideraram a eficácia em 2 populações clinicamente relevantes: (1) uma população não infectada pelo HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e com resultado de exame de Papanicolaou negativo para LIE [Lesões Intra-epiteliais Escamosas] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de adolescentes virgens e mulheres adultas jovens mais mulheres adultas jovens logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo de mulheres adultas jovens independentemente do status de HPV no período basal, algumas das quais apresentaram doença relacionada ao HPV no início da vacinação. A administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) a pacientes não infectados pelo HPV reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31, 33, 52, e 58 de HPV, NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados ao tipo 56 de HPV e NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados ao tipo 59 de HPV. A redução nas taxas dessas doenças também foi observada na população geral do estudo (que incluiu mulheres não infectadas e infectadas pelo HPV).

Na população não infectada pelo HPV (n= 9.291), a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 45,0% (IC 95%: 6,4%; 68,4%) para os tipos 31/45 de HPV; 33,1% (IC 95%: 7,7%; 51,7%) para os tipos 31/33/45/52/58 de HPV; 38,0% (IC 95%: 13,1%; 56,1%) para os tipos 31/33/52/58 de HPV; 41,1% (IC 95%: 8,5%; 62,6%) para o tipo 56 de HPV; e 43,3% (IC 95%: <0,0%; 73,6%) para o tipo 59 de HPV.

Na população geral do estudo (n= 17.142), a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 13,8% (IC 95%: <0,0%; 31,4%) para os tipos 31/45 de HPV; 15,7% (IC 95%: 2,3%; 27,3%) para os tipos 31/33/45/52/58 de HPV; 17,6% (IC 95%: 4,0%; 29,3%) para os tipos 31/33/52/58 de HPV; 23,2% (IC 95%: 2,3%; 39,7%) para o tipo 56 de HPV; e 47,5% (IC 95%: 16,2%; 67,7%) para o tipo 59 de HPV.

As análises de eficácia da proteção cruzada demonstram que a administração profilática da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) a mulheres

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10





adolescentes e adultas jovens reduz o risco de aquisição de NIC 1, NIC 2/3 e AIS causados pelos tipos 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV.

Proteção Contra a Carga Global de Doença Cervical, Vulvar e Vaginal por HPV

O impacto da Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) contra o risco global para doença cervical, vulvar, e vaginal por HPV (isto é, doença causada por qualquer tipo de HPV) foi avaliada em uma análise pré-especificada de 17.599 mulheres admitidas nos estudos FUTURE I e FUTURE II. Entre as mulheres virgens a pelo menos um dos 14 tipos comuns de HPV e/ou que tinham um exame Pap negativo para LIE [Lesão Intra-Epitelial Escamosa] no Dia 1 (população MITT-2), a administração da Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC 2/3 ou AIS causadas pelos tipos de HPV contidos ou não contidos na vacina em 27,1% (IC 95%: 10,3%, 40,9%; $p = 0,0012$).

Foram conduzidas análises adicionais de eficácia em 2 populações clinicamente relevantes: (1) uma população virgem para HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e tinham um exame Pap negativo para LIE [Lesão Intra-Epitelial Escamosa] no Dia 1), aproximando-se de uma população sexualmente virgem de mulheres adolescentes e adultas jovens mais mulheres adultas jovens logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo de mulheres adultas jovens independentemente do status de HPV no *baseline*, algumas das quais apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação.

Entre as mulheres virgens de HPV e a população geral do estudo (incluindo mulheres com infecção por HPV no início da vacinação), Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência global de NIC 2/3 ou AIS; de NIV 2/3 ou NIVa 2/3; de NIC (qualquer grau) ou AIS; e de Verrugas Genitais. Estas reduções foram principalmente devido a reduções nos lesões causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV. Entre as mulheres virgens de HPV e a população geral do estudo, o benefício da vacina em relação à incidência global de NIC 2/3 ou AIS (causadas por qualquer tipo de HPV) ficou mais evidente com o tempo. Isto ocorreu porque a Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) não afeta o curso de infecções que estejam presentes no início da vacinação. Estas mulheres infectadas podem já apresentar NIC 2/3 ou AIS no início da vacinação, e algumas desenvolverão NIC 2/3 ou AIS durante o acompanhamento. Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) reduz a incidência de NIC 2/3 ou AIS causadas pelas infecções pelos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV que ocorrem após o início da vacinação.

Tabela 2
Impacto da Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) sobre a Carga Global de Doença por HPV em Mulheres Virgens e Não-Virgens de HPV
Endpoints Causados pelos tipos de HPV Contidos ou Não-Contidos na Vacina

Análise	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)		Placebo		Redução %
	n	Casos	n	Casos	(IC 95%)
Eficácia Profilática em NIC 2/3 ou AIS*	4.616	52	4.675	97	46,1 (23,6, 62,3)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	309	--	320	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.557	361	8.585	417	13,5 (0,1, 25,1)***
Eficácia Profilática em NIV 2/3 e NIVa 2/3*	4.688	6	4.732	25	75,8 (39,6, 91,9)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	21	--	27	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.687	27	8.697	52	48,0 (15,7, 68,6)***
Eficácia Profilática em NIC (Qualquer Grau) ou AIS*	4.616	191	4.675	272	29,8 (15,2, 41,9)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	624	--	695	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.557	815	8.585	967	16,4 (8,2, 24,0)***
Eficácia Profilática em Genitais*	4.688	26	4.732	144	81,9 (72,4, 88,6)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	99	--	164	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.687	125	8.697	308	59,6 (50,1, 67,4)***

*Inclui todas as mulheres que receberam pelo menos 1 vacinação e que tiveram um exame Pap negativo para LIE [Lesão Intra-Epitelial Escamosa] no Dia 1 e eram virgens para os 14 tipos comuns de HPV no Dia 1. A contabilização dos casos foi iniciada 1 Mês após a Dose 1.

**Inclui todas as mulheres que receberam pelo menos 1 vacinação (independentemente do status de HPV no *baseline* ou resultado de exame Pap no Dia 1). A contabilização dos casos foi iniciada 1 Mês após a Dose 1.

***Redução percentual inclui a eficácia profilática de Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) bem como o impacto de Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) sobre o curso das infecções presentes no início da vacinação.

CI = Intervalo de Confiança



Figura 1
Incidência Cumulativa de Lesões NIC 2/3 ou AIS (Causadas por Qualquer Tipo de HPV) Entre uma População de Mulheres Geralmente Virgens de HPV nos Estudos Clínicos Fase III (FUTURE I e FUTURE II)

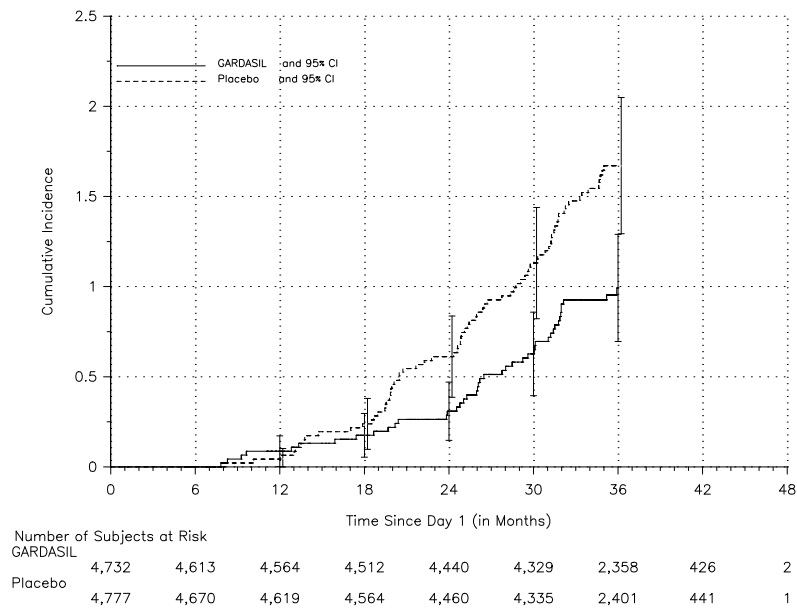
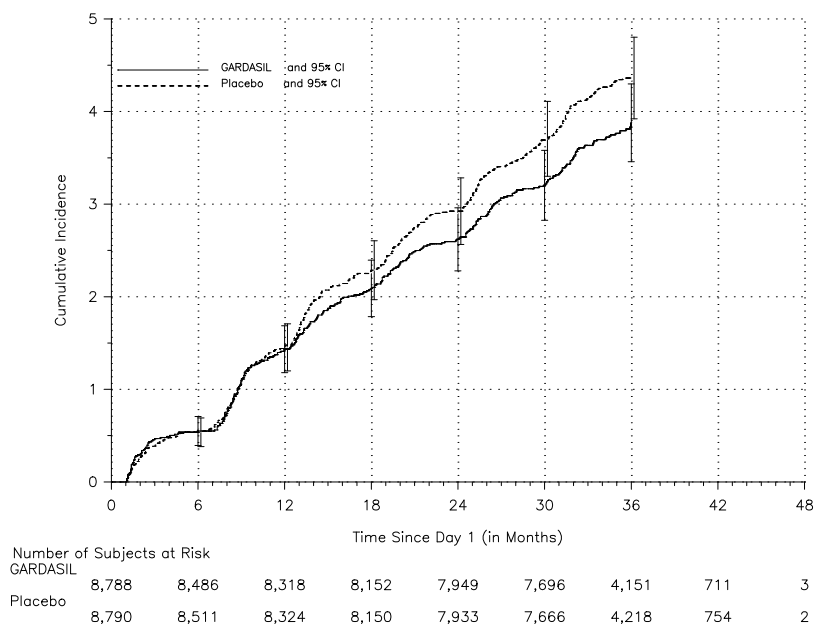


Figura 2
Incidência Cumulativa de Lesões NIC 2/3 ou AIS (Causadas por Qualquer Tipo de HPV) Entre a População Geral do Estudo de Mulheres Incluindo Àquelas com Infecção por HPV e NIC 2/3 no Início da Vacinação dos Estudos Clínicos Fase III (FUTURE I e FUTURE II)



A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não demonstrou proteger contra as doenças de todos os tipos de HPV e não tratará a doença

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10



estabelecida. A eficácia global da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) variará com a prevalência de infecção e doença por HPV no período basal, a incidência de infecções contra as quais a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) apresentou proteção e de infecções contra as quais a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) demonstrou não proporcionar proteção.

Impacto sobre as Taxas de Anormalidades de Exame de Papanicolaou e de Procedimentos Cervicais, Vulvares e Vaginais

O impacto da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) sobre as taxas de exames de Papanicolaou anormais e procedimentos cervicais (biópsia colposcópica, tratamento definitivo), independentemente dos tipos causais de HPV, foi avaliado em 18.150 participantes incluídas no Protocolo 007, no FUTURE I e no FUTURE II. O impacto da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) sobre as taxas de procedimentos excisionais genitais para tratamento de lesões causadas por qualquer tipo de HPV foi avaliado em 5.455 participantes incluídas no FUTURE I. Foram consideradas duas populações: (1) uma população não infectada pelo HPV (negativas para os 14 tipos comuns de HPV e apresentaram exame de Papanicolaou negativo para LIE [Lesões Intra-epiteliais Escamosas] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de adolescentes virgens e mulheres adultas jovens mais mulheres adultas jovens logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo de mulheres adultas jovens independentemente do status de HPV no período basal, algumas das quais apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação.

Em ambas as populações, a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a proporção de mulheres que apresentaram anormalidade sugestiva de NIC no exame de Papanicolaou, biópsia colposcópica, procedimento definitivo de tratamento cervical (Procedimento de Eletroexcisão de Alça ou Conização com Bisturi Frio), biópsia vulvar ou vaginal, ou procedimento excisional definitivo da vagina ou vulva (Tabela 3).

Tabela 3
Impacto da Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) Sobre as Taxas de Anormalidades em Exame de Papanicolaou e Procedimentos Cervicais, Vulvares e Vaginais

População	Endpoint	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)		Placebo		% Redução (IC 95%)
		n	Número de casos	n	Número de casos	
Não infectada pelo HPV (Protocolos 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (Teste HC2 Positivo)	4.696	213	4.753	289	26,2 (11,6; 38,5)
	ASC-H	4.696	48	4.753	75	35,7 (6,3; 56,2)
	LSIL	4.696	704	4.753	833	15,8 (6,8; 23,9)
	HSIL	4.696	18	4.753	35	48,3 (6,1; 72,4)
	Colposcopia com Biópsia	4.696	500	4.754	636	21,5 (11,6; 30,3)
	Tratamento Cervical Definitivo	4.696	82	4.754	138	40,1 (20,7; 55,0)
População geral do estudo (Protocolos 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (Teste HC2 Positivo)	8.813	738	8.839	835	12,0 (2,7; 20,4)
	ASC-H	8.813	163	8.839	226	28,1 (11,6; 41,6)
	LSIL	8.813	1.914	8.839	2.134	11,5 (5,8; 16,9)
	HSIL	8.813	132	8.839	152	13,3 (<0,0; 31,9)
	Colposcopia com Biópsia	8.820	1.790	8.849	1.991	11,0 (5,1; 16,6)
	Tratamento Cervical Definitivo	8.820	466	8.849	582	20,0 (9,4; 29,3)
Não infectado pelo HPV (FUTURE I)	Biópsia Genital	1.461	65	1.471	106	38,9 (16,0; 55,8)
	Tratamento Cervical Definitivo	1.461	37	1.471	69	46,6 (19,2; 65,2)
População geral do estudo (FUTURE I)	Biópsia Genital	2.671	195	2.668	261	26,1 (10,7; 38,9)
	Tratamento Cervical Definitivo	2.671	115	2.668	171	33,3 (15,0; 47,8)

ASC-US= Células Escamosas Atípicas de Significância Indeterminada.
 Teste HC2= Reflexo Positivo para Teste de HPV (Captura Híbrida 2, Digene Boxborough MA USA)
 ASC-H= Células Escamosas Atípicas – Não Pode Descartar HSIL.
 LSIL= Lesões Intra-Epiteliais Escamosas de Grau Baixo.
 HSIL= Lesões Intra-Epiteliais Escamosas de Alto Grau.
 "Colposcopia com Biópsia" denota uma colposcopia na qual pelo menos uma biópsia foi obtida.
 "Tratamento Cervical Definitivo" denota: procedimento de eletroexcisão de alça (LEEP); LASER-LEEP; conização de bisturi frio.
 "Biópsia Genital" denota biópsia da vagina, vulva ou região genital externa.
 "Tratamento Genital Definitivo" denota procedimentos cirúrgicos excisionais definitivos.
 Nota: as estimativas pontuais e os intervalos de confiança são ajustados por pessoa-tempo de acompanhamento.

Imunogenicidade

Ensaio para Medir a Resposta Imunológica

Como não existem casos de doenças em mulheres que nunca haviam sido expostas a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina (PCR-negativo e soronegativo) no período basal no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), não foi possível estabelecer os níveis mínimos de anticorpos anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 que protegem contra a doença clínica por HPV.

A imunogenicidade da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi avaliada em 8.915 mulheres (vacina, N= 4.666; placebo, N= 4.249) com 18 a 26 anos de idade e 3.400 adolescentes de 9 a 17 anos do sexo masculino (vacina, N= 1.071; placebo, N= 275) e feminino (vacina, N= 1.471; placebo, N= 583).

Foram usados ensaios com padrões específicos para o tipo para avaliar a imunogenicidade para cada tipo de HPV da vacina. Esses ensaios mediram os anticorpos contra epítomos neutralizantes

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc
 WPC 072007 Adequação à RDC 47/2009
 Jun-10



para cada tipo de HPV e não os anticorpos totais específicos para as VLPs da vacina. As escalas para esses ensaios são exclusivas para cada tipo de HPV; assim, as comparações entre os tipos com outros ensaios não são significativas. Os ensaios utilizados para medir as respostas imunológicas à vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) demonstraram estar correlacionados à capacidade de neutralizar os vírions de HPV vivos.

Resposta Imunológica à Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)

Foram conduzidas análises de imunogenicidade primária em uma população PP para imunogenicidade (PPI). Essa população consistia de indivíduos soronegativos e negativos na reação de cadeia da polimerase (PCR) para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) na admissão, que permaneceram PCR-negativos para HPV para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) por um mês após a 3ª dose (7º Mês), que receberam as três doses da vacina e que não desviaram do protocolo do estudo de forma que pudesse interferir nos efeitos da vacinação.

Nos estudos clínicos iniciais, 99,9%, 99,8%, 99,8% e 99,6% dos voluntários que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) tornaram-se soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respectivamente, até um mês após a 3ª dose em todas as faixas etárias testadas. A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) induziu a alta média geométrica dos títulos (GMTs) de anti-HPV um mês após a 3ª dose em todos os grupos etários testados.

Os níveis de anti-HPV induzidos pela vacina foram consideravelmente mais altos que os medidos nas mulheres com evidências de terem tido uma infecção e que apresentaram na ocasião resposta imunológica que resultou na resolução da infecção antes da admissão.

Em um estudo que avaliou as respostas imunológicas para um esquema de três doses da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) durante o esquema de vacinação, os níveis anti-HPV após a 2ª dose foram mais altos do que os observados durante o acompanhamento de longo prazo dos estudos fase III. No geral, 97,6% a 100% dos participantes tornaram-se soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 até um mês após a 2ª dose. Esses resultados confirmam a observação de que a eficácia protetora da vacina começa durante o esquema de vacinação de três doses.

Conexão da Eficácia da Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) de Adultos Jovens para Adolescentes Jovens

Um estudo clínico comparou as respostas de anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 em meninos e meninas com 10 a 15 anos de idade às respostas em adolescentes e mulheres adultas jovens com 16 a 23 anos. Entre os participantes que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), 99,1% a 100% tornaram-se soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 até um mês após a 3ª dose. As respostas de anti-HPV tanto nas meninas de 10 a 15 anos como nos meninos da mesma idade foram superiores às observadas no grupo de 16 a 23 anos.

Foram observados resultados semelhantes em uma comparação entre as respostas de anti-HPV um mês após a 3ª dose entre as meninas com 9 a 15 anos de idade e as respostas de anti-HPV nas adolescentes e mulheres adultas jovens com 16 a 26 anos no banco de dados combinado dos estudos de imunogenicidade da vacina.

Com base nessa ligação de imunogenicidade, a eficácia da vacina em meninas de 9 a 15 anos é equivalente à eficácia da vacina observada nos estudos fase III em adolescentes e mulheres adultas jovens de 16 a 26 anos.

Persistência

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10





No Protocolo 007, foram observados picos de GMTs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no 7º mês. Os GMTs diminuíram até o 24º mês e depois se estabilizaram até pelo menos o 60º mês (veja Figura 3).

Figura 3

Persistência de Respostas Anti-HPV Após um Esquema de 3 Doses da Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)

Evidências de Respostas Anamnéticas (Memória Imunológica)

Foram observadas evidências de uma resposta anamnética em participantes vacinadas que eram soropositivas para os tipos relevantes de HPV antes da vacinação.

Em um estudo para avaliar a capacidade de indução da memória imunológica, as participantes que receberam uma série primária de 3 doses da vacina receberam uma dose de reforço da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) 5 anos após o início da vacinação. Essas participantes apresentaram resposta anamnética rápida e forte que excedeu os GMTs anti-HPV observados 1 mês após a 3ª dose (Tabela 4). Os GMTs 1 semana após a dose de reforço foram 0,9, 2,2, 1,2, e 1,4 vezes mais altos que os GMTs após a 3ª dose para os tipos 6, 11, 16, e 18, respectivamente. Os GMTs 1 mês pós-dose de reforço foram 1,3, 4,2, 1,5, e 1,7 vezes mais altos que os GMTs após a 3ª dose para os tipos 6, 11, 16, e 18, respectivamente (Tabela 3). Uma semana pós-dose de reforço, 87,2%, 94,9%, 86,4% e 95,2% das participantes apresentaram

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc
WPC 072007 Adequação à RDC 47/2009
Jun-10

GMTs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18 mais altos que os detectados no 60º mês.

Tabela 4
Comparação de Respostas de Anticorpos de HPV no 7º mês, 60º Mês, 1 Semana Pós-Dose de Reforço, e 1 Mês Pós-Dose de Reforço para a Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) na População de Extensão Por Protocolo*

Tempo Pós-dose	n	GMT (mMU/mL)	Intervalo de Confiança 95%	Alteração em Vezes a Partir do 7º Mês
HPV 6				
7º Mês	80	549,2	(460,6; 654,7)	-
60º Mês (Pré-dose de reforço)	79	67,7	(53,5; 85,7)	-
60º Mês + 1 Semana Pós- dose de reforço	79	503,3	(344,2; 736,1)	0,9
61º Mês (Pós-dose de reforço)	80	693,2	(451,9; 1.063,3)	1,3
HPV 11				
7º Mês	80	635,5	(521,3; 774,9)	-
60º Mês (Pré-dose de reforço)	79	70,1	(52,5; 93,7)	-
60º Mês + 1 Semana Pós- dose de reforço	79	1.417,5	(1.009,0; 1.991,4)	2,2
61º Mês (Pós-dose de reforço)	80	2.652,4	(1.956,7; 3.595,3)	4,2
HPV 16				
7º Mês	82	3.870,0	(3.157,0; 4.744,0)	-
60º Mês (Pré-dose de reforço)	82	404,2	(312,9; 522,1)	-
60º Mês + 1 Semana Pós- dose de reforço	81	4.466,4	(3.095,2; 6.445,0)	1,2
61º Mês (Pós-dose de reforço)	81	5.714,0	(3.829,7; 8.525,4)	1,5
HPV 18				
7º Mês	86	741,2	(576,8; 952,4)	-
60º Mês (Pré-dose de reforço)	85	44,7	(31,8; 62,8)	-
60º Mês + 1 Semana Pós-dose de reforço	84	1.033,2	(753,9; 1.415,8)	1,4
61º Mês (Pós-dose de reforço)	86	1.230,0	(904,5; 1.672,5)	1,7
*A população de extensão por protocolo inclui todas as participantes da extensão que receberam 3 injeções primárias da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), foram expostas ao antígeno da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) no 60º mês e foram soronegativas. Também negativas para Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) no 1º dia para os tipos respectivos da vacina contra HPV, PCR negativas até o 60º mês para os tipos respectivos da vacina contra HPV e apresentaram dados sorológicos válidos 4 semanas pós-exposição.				
Nota: GMT= Média Geométrica dos Títulos em mMU/mL (mMU= unidades milli-Merck)				

Além disso, um subgrupo de participantes que receberam uma série primária de 3 doses da vacina tornaram-se nominalmente soronegativas anti-HPV 18 no 60º mês. Embora estas participantes fossem nominalmente soronegativas anti-HPV 18, não foram detectados casos de doença relacionada ao HPV 18 entre estas participantes. As participantes também apresentaram memória imunológica: quando essas participantes receberam uma dose de reforço da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (no 60º mês), 93% e 97% tornaram-se soropositivas anti-HPV 18 em 1 semana e 1 mês pós-exposição, respectivamente; 73% apresentaram em 1 mês pós-exposição níveis anti-HPV 18 que foram maiores que seus níveis no 7º mês (1 mês após a 3ª dose).

Flexibilidade do Esquema

Todos os indivíduos avaliados nas populações PPE dos estudos fases II e III receberam o esquema de três doses da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) no período de um ano, independentemente do intervalo entre as doses. Uma análise dos dados de resposta imunológica sugere que a flexibilidade de ± 1 mês para a 2ª dose (ou seja, 1º mês ao 3º mês no esquema de vacinação) e a flexibilidade de ± 2 meses para a 3ª dose (ou seja, 4º mês ao 8º mês no esquema de vacinação) não exercem impacto considerável sobre as respostas imunológicas da vacina (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10

Estudos com Outras Vacinas

A segurança e a imunogenicidade da co-administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) com a vacina contra hepatite B (recombinante) (mesma visita, injeções em locais separados) foram avaliadas em um estudo randômico com 1.871 mulheres com idade entre 16 e 24 anos na admissão. As respostas imunológicas e os perfis de segurança para a vacina contra hepatite B (recombinante) e para a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foram semelhantes, quer elas fossem administradas na mesma visita, quer em visitas diferentes.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é uma vacina quadrivalente recombinante que protege contra o papilomavírus humano (HPV).

Informações sobre a Doença

Em todo o mundo, são diagnosticados mais de 490.000 casos de câncer do colo do útero anualmente. A prevenção dessa doença é focada na repetição da triagem (por exemplo, exame de Papanicolaou e/ou exame de HPV) e na intervenção precoce. Essa estratégia reduziu as taxas desse tipo de câncer em aproximadamente 75% no mundo desenvolvido, mas substituiu o ônus do controle do câncer do colo do útero pelo monitoramento e tratamento de um grande número de lesões pré-malignas.

O câncer do colo do útero é causado pela infecção por HPV. A infecção por HPV é necessária para o desenvolvimento de câncer do colo do útero de célula escamosa (e suas lesões precursoras de neoplasia intra-epitelial cervical [NIC] de grau 1 e NIC de graus 2/3) e de adenocarcinoma do colo do útero (e sua lesão precursora de adenocarcinoma *in situ* [AIS]). O HPV também causa um subgrupo de câncer da vulva e da vagina e suas lesões precursoras de neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV) e neoplasia intra-epitelial vaginal (NIVa).

A infecção por HPV é muito comum. Sem vacinação, mais de 50% dos adultos sexualmente ativos serão infectados pelo HPV ao longo de suas vidas. A maioria das infecções por HPV desaparece sem seqüelas, porém algumas evoluem para câncer do colo do útero.

A infecção pelos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV pode causar resultados anormais nos exames de Papanicolaou e lesões displásicas de baixo grau (NIC 1, NIV 1 e NIVa 1). É improvável que as lesões relacionadas ao HPV 6 e ao HPV 11 evoluam para câncer, porém estas são clinicamente indiferenciáveis das lesões pré-malignas causadas pelo HPV 16 e HPV 18.

O HPV 16 e o HPV 18 causam 70% dos casos de câncer anal e de pênis relacionados ao HPV e suas lesões precursoras.

A infecção por HPV 6 e HPV 11 também causa verrugas genitais (condiloma acuminado) que são crescimentos da mucosa cervicovaginal, vulvar e perianal e da genitália externa que raramente evoluem para câncer. Estima-se que o risco de aquisição de verrugas genitais ao longo da vida seja superior a 10%. A incidência dessa lesão é geralmente comparável entre homens e mulheres.

A papilomatose respiratória recorrente (PRR), doença que acomete crianças e adultos, também é causada pelo HPV 6 e pelo HPV 11 e se caracteriza pelo crescimento repetido de verrugas no trato respiratório. O tratamento dessa doença requer repetidas cirurgias.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contém proteínas L1 semelhantes aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.

Os tipos 16 e 18 de HPV são responsáveis por aproximadamente:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10



- 70% dos casos de câncer do colo do útero, AIS e NIC 3;
- 70% dos casos de câncer da vulva e da vagina relacionados ao HPV, NIV 2/3, e NIVa 2/3; e
- 50% dos casos de NIC 2.

Os tipos 6, 11, 16, e 18 de HPV causam aproximadamente:

- 35% a 50% de todos os casos de NIC 1, NIV 1 e NIVa 1.

Os tipos 6 e 11 de HPV causam aproximadamente:

- 90% dos casos de verruga genital e PRR.
- 9 a 12% dos casos de NIC 1.

Os efeitos da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) também foram estudados nos tipos 31, 33, 52, 56, 58 e 59 de HPV. Esses tipos causam aproximadamente:

- 11,6% dos casos de câncer do colo do útero;
- 32,2% dos casos de NIC 1;
- 39,3% dos casos de NIC 2; e
- 24,3% dos casos de NIC 3 ou AIS.

No Brasil, estima-se que o número de novos casos de câncer do colo do útero, em 2006, seja de 19.260. Estima-se que haverá 20 casos de câncer do colo do útero a cada 100.000 mulheres. A maior incidência de câncer do colo do útero ocorre na região Sul (28/100.000) e na região Norte (22/100.000). No Centro-oeste (21/100.000) e no Nordeste (17/100.000), o câncer do colo do útero representa o segundo tumor mais prevalente nestas regiões (depois dos tumores de pele não-melanoma).

Na região sudeste é o terceiro mais freqüente (20/100.000), sendo que aproximadamente 4.000 mulheres vão a óbito decorrente dessa doença. A prevenção dessa doença é focada na repetição da triagem (por exemplo, exame de Papanicolaou e/ou exame de HPV) e na intervenção precoce. Essa estratégia reduziu as taxas desse tipo de câncer em aproximadamente 75% no mundo desenvolvido.

Em relação às verrugas genitais, não existem medidas de prevenção com exceção da abstinência sexual. A camisinha não protege completamente contra a transmissão do HPV. Estimamos, através de estudos de farmacoeconomia, que no Brasil há 528.188 casos anuais de verrugas genitais.

A triagem das lesões precursoras do câncer do colo do útero pode ser realizada pelo exame citológico cervical ou Papanicolaou. Na suspeita de uma anormalidade cervical clínica (área de iodo-negativo ou Schiller positivo) deverá ser realizada colposcopia.

A vacinação não substitui a triagem de rotina do colo de útero, uma vez que nenhuma vacina é 100% efetiva e a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não irá proteger contra os tipos de HPV não constituintes da vacina e contra infecções por HPV pré-existentes, sendo a triagem de rotina, a qual deverá seguir as recomendações locais, decisivamente importante.

Mecanismo de Ação

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contém VLPs L1, que são proteínas semelhantes aos vírions do tipo selvagem. Como as partículas semelhantes a vírus não contêm DNA viral, não podem infectar as células ou se reproduzirem.

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc
WPC 072007 Adequação à RDC 47/2009
Jun-10



Nos estudos pré-clínicos, a indução de anticorpos anti-papilomavírus com vacinas com VLPs L1 resultou na proteção contra a infecção. A administração de soro de animais vacinados a animais não vacinados resultou na transferência da proteção contra o HPV para estes. Esses dados sugerem que a eficácia das vacinas com VLPs L1 é mediada pelo desenvolvimento de respostas imunológicas humorais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes da vacina. As pessoas que desenvolvem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receber uma dose da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não devem receber outras doses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A exemplo de todas as vacinas, a administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) pode não resultar em proteção para todos os que recebem a vacina.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não é indicada para tratamento de verrugas genitais ativas, câncer do colo do útero, vulvar ou vaginal, NIC, NIV ou NIVa.

Esta vacina não proporcionará proteção contra doenças não causadas pelo HPV.

A exemplo de todas as vacinas injetáveis, deve haver sempre tratamento médico disponível em caso de reações anafiláticas raras após a administração da vacina.

Síncope (desmaio) pode ocorrer após qualquer vacinação, especialmente em adolescentes e adultos jovens. Síncope, algumas vezes associada a queda, já ocorreu após a vacinação com a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). Portanto, as pessoas vacinadas devem ser observadas com atenção por aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (veja **REAÇÕES ADVERSAS**, Experiência Pós-Comercialização).

A decisão de administrar ou retardar a vacinação em decorrência de doença febril atual ou recente depende amplamente da gravidade dos sintomas e de sua etiologia. A febre baixa por si só e a infecção leve do trato respiratório superior geralmente não constituem contraindicações para a vacinação.

Pessoas com resposta imunológica comprometida – seja por uso de terapia imunossupressora, defeito genético, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou por outras causas – podem apresentar resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Esta vacina deve ser administrada com cuidado a pessoas com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação porque pode ocorrer sangramento após administração intramuscular nessas pessoas.

O profissional de saúde deve informar o paciente, parente ou o responsável que a vacinação não substitui a rotina de triagem de câncer do colo do útero. Mulheres que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) devem continuar a triagem de câncer do colo do útero conforme estabelecido pelo médico.

Uso durante a Gravidez e Amamentação

Categoria de Risco: B

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10



Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionico/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) induziu resposta de anticorpo específica contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em ratas prenhes após uma ou múltiplas injeções intramusculares; os anticorpos contra os quatro tipos de HPV foram transferidos para a prole durante a gestação e possivelmente durante a lactação.

No entanto, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta em humanos, deve-se evitar a gravidez durante o esquema de vacinação com a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18).

Nos estudos clínicos, as mulheres foram submetidas a um exame de urina para gravidez antes da administração de cada dose da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). As mulheres que ficaram grávidas antes do final de um esquema de três doses foram orientadas a adiar o seu esquema de vacinação até o término da gravidez. Esses esquemas fora do padrão resultaram em respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 após a dose 3 equivalentes às observadas nas mulheres que receberam um esquema-padrão de vacinação aos 0, 2 e 6 meses (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Durante os estudos clínicos, 2.832 mulheres (vacina, N= 1.396; placebo, N= 1.436) relataram pelo menos uma gravidez. De modo geral, a proporção de gravidez com resultado adverso foi equivalente nas mulheres que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e nas que receberam placebo.

Foram realizadas outras subanálises para avaliar os casos de gravidez com início estimado em 30 dias ou mais de 30 dias após a administração de uma dose da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou de placebo. Para os casos com início estimado em 30 dias da vacinação, foram observados 5 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em comparação a 0 (zero) no grupo que recebeu placebo. Em contrapartida, nos casos de gravidez com início mais de 30 dias após a vacinação, foram observados 20 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em comparação a 22 casos no grupo que recebeu placebo. Os tipos de anomalias observadas foram consistentes (independentemente de quando a gravidez ocorreu em relação à vacinação) com os observados geralmente nos casos de gravidez em mulheres entre 16 e 26 anos de idade.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não é recomendada para uso durante a gravidez.

Amamentação

Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) pode ser administrada a nutrizes.

No total, 995 nutrizes receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo durante o período de vacinação nos estudos clínicos, durante os quais as taxas de experiências adversas na mãe e na criança lactente foram equivalentes entre os grupos de vacinação. Além disso, a imunogenicidade da vacina foi equivalente entre as nutrizes e as mulheres que não amamentaram durante a administração da vacina.

Uso em crianças

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10





A segurança e a eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não foram avaliadas em crianças com menos de 9 anos de idade.

Uso em idosos

A segurança e a eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não foram avaliadas em adultos com mais de 26 anos de idade.

Uso em outras populações especiais

A segurança, a imunogenicidade e a eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ainda não foram completamente avaliadas em indivíduos infectados pelo HIV.

Dirigir e operar máquinas: não há informações que sugerem que a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Toxicologia em animais

Os estudos de toxicidade de dose única (aguda) em camundongos e ratos não demonstraram evidências de toxicidade. As doses administradas foram de 56 mcg de proteínas totais para camundongos, que correspondem a aproximadamente 1.200 vezes a dose planejada para humanos, e de 112 mcg de proteínas totais para ratos, que correspondem a aproximadamente 300 vezes a dose planejada para humanos.

Um estudo de toxicidade de três doses (subaguda) em camundongos demonstrou resposta inflamatória mista no local da administração e hiperplasia nos linfonodos de drenagem, mas sem alterações significativas nos tecidos, conforme avaliado pelos exames histomorfológicos. A dose administrada a camundongos foi de 56 mcg de proteínas totais, que correspondem a aproximadamente 1.450 vezes mais que a dose planejada para humanos.

Tolerabilidade local

Um estudo de irritação intramuscular (tolerabilidade local) em coelhos demonstrou que a vacina causou irritação muito leve a moderada no local da administração. A irritação foi semelhante ou um pouco maior que a provocada pelo placebo com adjuvante de alumínio, conforme avaliado pelos exames histomorfológicos. A dose administrada a coelhos variou de 120 mcg a 280 mcg de proteínas totais, que correspondem a aproximadamente 20 a 40 vezes mais que a dose planejada para humanos.

Carcinogênese e mutagênese

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ainda não foi avaliada quanto ao potencial de causar carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Toxicologia reprodutiva

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) administrada a ratas em uma dose de 120 mcg de proteínas totais, que correspondem a aproximadamente 300 vezes mais que a dose planejada para humanos, não apresentou efeitos sobre o desempenho de acasalamento, fertilidade ou sobrevida embrionária/fetal.

Toxicologia referente ao desenvolvimento

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) administrada a ratas em uma dose de 120 mcg de proteínas totais, que correspondem a aproximadamente 300 vezes mais que a dose planejada para humanos, não apresentou evidências de toxicidade referente ao desenvolvimento, conforme determinado pela sobrevida embrionária/fetal, pelo peso corporal e pela morfologia fetal externa, visceral, coronal ou

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10





esquelética. Além disso, não houve efeitos relacionados ao tratamento sobre os sinais de desenvolvimento, o comportamento, o desempenho reprodutivo ou a fertilidade dos filhotes.

Os anticorpos contra todos os quatro tipos de HPV foram transferidos para a prole durante a gestação e possivelmente durante a lactação. Os anticorpos transferidos passivamente permaneceram até o 77º dia pós-nascimento, quando foram medidos pela última vez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso com Outras Vacinas

Os resultados dos estudos clínicos indicam que a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) pode ser administrada concomitantemente (em locais de administração diferentes) com a vacina contra hepatite B (recombinante).

O uso concomitante da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) com vacinas diferentes da vacina contra hepatite B ainda não foi estudado.

Assim, não é indicado o uso concomitante da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) com vacinas diferentes da vacina contra hepatite B (por exemplo vacina dT [difteria e tétano], sarampo e rubéola).

Uso com Medicamentos Comuns

Nos estudos clínicos, 11,9%, 9,5%, 6,9% e 4,3% das participantes utilizavam analgésicos, antiinflamatórios, antibióticos e preparações vitamínicas, respectivamente. A eficácia, a imunogenicidade e o perfil de segurança da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não sofreram impacto com o uso desses medicamentos.

Uso com Contraceptivos Hormonais

Nos estudos clínicos, 57,5% das mulheres (com 16 a 26 anos de idade) que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) usavam contraceptivos hormonais; essa associação não pareceu afetar as respostas imunológicas à vacina.

Uso com Esteroides

Nos estudos clínicos, 1,7% (n= 158), 0,6% (n= 56) e 1,0% (n= 89) das participantes utilizaram imunossupressores inalatórios, tópicos e parenterais, respectivamente, próximo ao horário da administração de uma dose da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). Esses medicamentos não pareceram afetar as respostas imunológicas à vacina. Muito poucas participantes nos estudos clínicos estavam tomando esteroides e a extensão da imunossupressão foi supostamente baixa.

Uso com Medicamentos Imunossupressores Sistêmicos

Não existem dados sobre o uso concomitante de imunossupressores potentes com a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). As pessoas que recebem agentes imunossupressores (doses sistêmicas de corticosteroides, antimetabólitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) podem não responder de maneira ideal à imunização ativa (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Gerais).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto refrigerado entre 2° e 8°C. **Não congele.** Mantenha ao abrigo da luz.

O prazo de validade da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é 36 meses a partir da data de fabricação.

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10



Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) deve ser administrada logo que possível após ser tirada da refrigeração.

Aparência: após agitar bem, a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é um líquido branco e turvo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) deve ser administrada por via intramuscular em três doses separadas de 0,5 mL, de acordo com o seguinte esquema:

- primeira dose: em data a escolher
- segunda dose: 2 meses após a primeira dose
- terceira dose: 6 meses após a primeira dose

Deve-se estimular a adesão dos pacientes ao esquema de vacinação aos 0, 2 e 6 meses. No entanto, nos estudos clínicos, demonstrou-se eficácia nas pessoas que receberam todas as três doses em um período de um ano. Se for necessário um esquema de vacinação alternativo, a segunda dose deve ser administrada no mínimo um mês após a primeira dose e a terceira dose, no mínimo três meses após a segunda dose.

A vacina deve ser administrada por via intramuscular na região deltoide da parte superior do braço ou na região anterolateral superior da coxa.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não deve ser administrada por via intravascular. A administração subcutânea e a intradérmica ainda não foram estudadas. Estes métodos de administração não são recomendados.

A seringa preenchida é exclusivamente para uso individual, não deve ser usada por mais de uma pessoa.

A vacina deve ser usada conforme fornecida; não é necessário diluir ou reconstituir. Deve-se usar a dose total recomendada da vacina.

Agite bem antes de usar (é necessário agitar bem imediatamente antes do uso para que a suspensão da vacina seja mantida). Após agitar bem, a vacina apresenta o aspecto de um líquido branco e turvo.

Os medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de material particulado e a alteração da cor antes da administração. Despreze o produto se for observado material particulado ou se a cor do produto parecer alterada.

Uso da Seringa Preenchida
Injete todo o conteúdo da seringa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc
WPC 072007 Adequação à RDC 47/2009
Jun-10

Nos cinco estudos clínicos (quatro controlados com placebo), os participantes receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo no dia da admissão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) demonstrou perfil de segurança favorável em comparação ao placebo (que continha ou não alumínio). Alguns indivíduos (0,2%) descontinuaram devido a experiências adversas. Em todos os estudos clínicos, com exceção de um, o perfil de segurança foi avaliado por vigilância (com auxílio de cartão de vacinação) por 14 dias após cada administração da vacina ou de placebo. Os voluntários monitorados por meio do levantamento auxiliado pelo cartão de vacinação incluíram 6.160 voluntários (5.088 mulheres de 9 a 26 anos de idade e 1.072 homens de 9 a 16 anos de idade na admissão) que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e 4.064 voluntários que receberam placebo.

As experiências adversas relacionadas à vacina relatadas por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5
Experiências Adversas no Local da Injeção e Sistêmicas Relacionadas à Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18)*

Experiência Adversa (1 a 5 dias após a vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 6.160) %	Placebo contendo Alumínio (N= 3.470) %	Placebo de Solução Fisiológica (N= 594) %
<i>Local da administração</i>			
Dor	81,3	75,4	45,4
Inchaço	24,2	15,8	7,7
EritemaHematoma	23,6	18,4	13,2
(arroxeamento)	2,6	3,2	2,2
Prurido	2,7	2,8	0,9
Experiência Adversa (1 a 15 dias após a vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 6.160) %	Placebo (N= 4.064) %	
<i>Sistêmica</i>			
Febre	10,1	8,4	

* As experiências adversas relacionadas à vacina foram relatadas por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.

No geral, 94,4% dos voluntários que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) consideraram a experiência adversa no local da injeção como de intensidade leve a moderada.

Avaliação de Febre Pós-dose

Uma análise de febre por dose é apresentada na Tabela 6. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para o equivalente oral.

Tabela 6
Avaliação de Febre Pós-Dose

	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6,	Placebo (% ocorrência)
--	--	----------------------------------

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Jun-10

Adequação à RDC 47/2009



	11, 16 e 18) (% ocorrência)					
Temperatura (°C)	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	3,7	3,9	4,2	3,0	3,7	3,5
≥38,9	0,4	0,5	0,6	0,3	0,4	0,6

Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas

As experiências adversas sistêmicas comuns por todas as causas observadas em uma frequência maior ou igual a 1% cuja incidência no grupo da vacina foi maior ou igual à incidência do grupo placebo são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7
Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas

Experiência Adversa (1 a 15 Dias Pós-vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (n= 6.160)	Placebo* (n= 4.064)
Pirexia	12,9	11,0
Diarréia	3,7	3,6
Vômitos	2,4	2,1
Mialgia	2,0	2,0
Tosse	1,9	1,6
Dor de dente	1,3	1,3
Infecção do trato respiratório superior	1,5	1,5
Mal-estar	1,2	1,2
Artralgia	1,2	1,0
Insônia	1,0	0,9
Congestão nasal	1,1	1,0

* Placebo que continha alumínio ou não

Experiências Adversas Graves

Duzentos e seis indivíduos de um total de 21.464 indivíduos (meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade e meninos de 9 a 15 anos de idade) que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo relataram uma experiência adversa sistêmica grave após qualquer visita de vacinação durante os estudos clínicos. Das experiências adversas sistêmicas graves, somente 0,06% foram julgadas como relacionadas à vacina pelo investigador do estudo. As experiências adversas sistêmicas graves mais frequentemente relatadas com o uso da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em comparação com o placebo e independentemente da causalidade foram:

cefaleia	(0,03% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) versus 0,02% para placebo),
gastroenterite	(0,03% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) versus 0,01% para placebo),
apendicite	(0,03% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) versus 0,02% para placebo),

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc

WPC 072007

Adequação à RDC 47/2009

Jun-10





doença inflamatória pélvica	(0,02% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) versus 0,02% para placebo).
infecção do trato urinário	(0,02% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) versus 0,01% para placebo).

Um caso de broncoespasmo e 2 casos de asma foram relatados como experiências adversas sistêmicas graves que ocorreram após qualquer visita de vacinação.

Além disso, houve um indivíduo nos estudos clínicos que relatou duas experiências adversas graves no local da injeção (dor no local da injeção e piora no movimento da articulação no local da injeção).

Óbitos

Em todos os estudos clínicos, foram relatados 18 óbitos em 21.464 indivíduos de ambos os sexos. Os eventos relatados foram consistentes com os eventos esperados em populações de adolescentes e adultos saudáveis. A causa de óbito mais comum foi acidente automobilístico (4 indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16 e 18] e 3 indivíduos que receberam placebo), seguido de superdosagem/suicídio (2 indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16 e 18] e 2 indivíduos que receberam placebo) e embolia pulmonar/trombose venosa profunda (1 indivíduo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16 e 18] e 1 indivíduo que recebeu placebo). Além disso, houve 2 casos de sepse, 1 caso de câncer pancreático e 1 caso de arritmia no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e 1 caso de asfixia no grupo placebo.

Distúrbios Autoimunes Sistêmicos

Nos estudos clínicos, os indivíduos foram avaliados quanto a novas condições médicas que ocorreram durante o curso de acompanhamento. Os distúrbios imunológicos sistêmicos que foram identificados em mais de um indivíduo em cada grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo estão ilustrados na Tabela 8.

Tabela 8

Resumo de Indivíduos que Relataram uma Condição de Incidente Potencialmente Indicativa de Distúrbio Autoimune Sistêmico Após a Admissão nos Estudos Clínicos da Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (tipos 6, 11, 16 e 18) Independente de Causalidade

Condições	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N = 11.778)		Placebo (N = 9.686)	
	n	%	n	%
Condições Específicas	40	(0,3)	38	(0,4)
Tireoidite Autoimune	4	(0,0)	1	(0,0)
Doença Inflamatória Intestinal	7	(0,1)	7	(0,1)
Esclerodermia/Morféia	2	(0,0)	1	(0,0)
Psoríase*	12	(0,1)	17	(0,2)
Artrite Reumatóide**	6	(0,0)	1	(0,0)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1	(0,0)	3	(0,0)
Esclerose Múltipla	2	(0,0)	3	(0,0)
Condições Inespecíficas	153	(1,3)	112	(1,2)
Uveíte	2	(0,0)	1	(0,0)
Artralgia/Artrite/Artropatia***	132	(1,1)	98	(1,0)
Nefrite/Proteinúria	7	(0,1)	5	(0,0)
Eritema Nodoso	2	(0,0)	4	(0,0)
Fenômeno de Raynaud	3	(0,0)	2	(0,0)
Todas as Condições	193	(1,6)	150	(1,5)

*Psoríase inclui os seguintes termos: "Psoríase," "Psoríase pustular," "Dermatite psoriasiforme," e "Artropatia psoriática."

**Artrite reumatóide inclui artrite reumatóide juvenil.

*** Artrite/Artropatia inclui os seguintes termos: "Artrite," "Artrite reativa," e "Artropatia."

N = Número de indivíduos que receberam apenas o material clínico indicado na coluna.

n = Número de indivíduos com novas Condições Clínicas específicas.

NOTA: Embora um indivíduo possa ter apresentado duas ou mais novas Condições Clínicas, ela é contabilizada apenas uma vez dentro de uma categoria. O mesmo indivíduo pode aparecer em diferentes categorias. Doze (12) indivíduos (7 indivíduos que receberam a Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) e 5 indivíduos que receberam placebo) relataram duas ou mais novas Condições Clínicas.

Segurança do Uso Concomitante Com Outras Vacinas

A segurança da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) quando administrada concomitantemente com a vacina de hepatite B (recombinante) foi avaliada em um estudo controlado por placebo. A frequência de experiências adversas observadas com a administração concomitante foi semelhante à frequência de quando a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi administrada isoladamente.

Experiência Pós-comercialização

As seguintes experiências adversas foram relatadas espontaneamente durante o uso pós-aprovação da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18). Como tais experiências foram relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à vacina.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: linfadenopatia.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, síndrome de Guillain-Barré, cefaleia, síncope.

Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos.



Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, broncoespasmo e urticária.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Houve relatos de administração de doses maiores que as recomendadas da vacina. Em geral, o perfil de experiências adversas relatadas com a superdose foi equivalente ao observado com as doses únicas recomendadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.0029.0171
Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Registrado e importado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD *On line* 0800-0122232
e-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:
Merck Sharp & Dohme Corp., uma subsidiária de Merck & Co., Inc.
Sumneytown Pike, West Point, PA 19486
EUA

Embalado por:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holanda

WPC 072007

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda

Bula ao médico Gardasil 072007 ed10 R47rev clean final MS.doc
WPC 072007 Adequação à RDC 47/2009
Jun-10

