

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagem que contém 1 seringa preenchida com 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS A PARTIR DE 9 ANOS DE IDADE).

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) contém:

| | |
|----------------------------|---------|
| HPV-16 L1**..... | 20,0 µg |
| HPV-18 L1**..... | 20,0 µg |
| excipientes.....q.s.p..... | 0,5 mL |

Excipientes: 3-O-desacil-4' monofosforil lipídio A (MPL), alumínio, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água para injetáveis.

** Proteína L1 na forma de partículas semelhantes ao vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de DNA recombinante usando-se sistema de expressão de baculovírus.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é indicada para mulheres a partir de 9 anos de idade para prevenir eventos que podem evoluir para câncer de colo de útero, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC1 e lesões pré-cancerosas (NIC2 e NIC3) causadas por papilomavírus humano (HPVs) oncogênicos tipos 16 e/ou 18, infecções incidentes e persistentes causadas por HPVs oncogênicos tipos 31 e/ou 45 (ver o item Resultados de Eficácia e Características Farmacológicas).

A eficácia clínica da vacina em prevenir infecções persistentes causadas por HPVs tipos 16, 18, 31 e 45 e lesões causadas por HPVs tipos 16 e/ou 18, as quais podem evoluir para câncer de colo de útero, foi demonstrada em estudos clínicos. A proteção contra infecções persistentes e lesões pré-cancerosas tem como objetivo prevenir o câncer de colo de útero. A efetividade na proteção contra o câncer de colo de útero será verificada em estudos pós-comercialização.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia profilática

Eficácia clínica em mulheres de 15 a 25 anos de idade

A eficácia da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** foi avaliada em dois estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados (HPV-001/007 e HPV-008), com um total de 19.778 mulheres de 15 a 25 anos de idade.

O estudo clínico HPV-001/007 foi realizado na América do Norte e na América Latina. O estudo HPV-023 acompanhou pacientes da coorte brasileira do estudo 001/007. Os critérios de inclusão no estudo foram: negatividade para o DNA de subtipos oncogênicos de HPV (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) em amostras cervicais, soronegatividade para anticorpos contra o HPV-16 e o HPV-18 e citologia normal. Essas características são representativas de uma população que não deve ter sido exposta a subtipos oncogênicos de HPV antes da vacinação.

O estudo clínico HPV-008 foi realizado na América do Norte, na América Latina, na Europa, na Ásia-Pacífico e na Austrália. Colheram-se amostras pré-vacinação para a avaliação do DNA de HPVs oncogênicos (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e para a avaliação sorológica de anticorpos contra o HPV-16 e o HPV-18. As mulheres foram vacinadas independente de sua citologia e do *status* do DNA de HPV e dados sorológicos antes da vacinação. Essas características são representativas de uma população que inclui mulheres com evidência de infecção prévia ou atual por HPV.

Como em qualquer estudo de eficácia profilática, as pacientes inicialmente infectadas com um subtipo de HPV em particular não eram elegíveis para a avaliação de eficácia daquele subtipo.

Em ambos os estudos, os seguintes desfechos foram avaliados:

- NIC2+ (neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 e lesões de grau maior);
- NIC1+ (neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 e lesões de grau maior);
- alterações citológicas como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e ASC-US com suspeita de lesão de alto grau (ASC-H);
- infecção persistente por 12 meses, definida como pelo menos 2 amostras positivas com o mesmo tipo de HPV durante intervalo de, no mínimo, 10 meses;
- infecção persistente por 6 meses definida como pelo menos 2 amostras positivas com o mesmo tipo de HPV durante intervalo de, no mínimo, 5 meses.

No estudo HPV-008, os desfechos a seguir também foram avaliados:

- NIC3+ (neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 e lesões de grau mais elevado);
- NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grau 1 e lesões de grau mais elevado);
- NIVa1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grau 1 e lesões de grau mais elevado).

A NIC2+ e a NIC3+ foram usadas nos estudos clínicos como marcadores substitutos do câncer de colo de útero. Demonstrou-se que infecção persistente, com duração de pelo menos 6 meses, também é um marcador substituto relevante do câncer de colo de útero. Embora a NIC1 não seja um marcador substituto para o câncer de colo de útero, essas lesões precisam de acompanhamento médico.

1. Eficácia da vacina contra HPV-16/18 em mulheres não expostas a subtipos oncogênicos de HPV (estudos HPV-001/007/023)

Os resultados de eficácia referentes aos desfechos histológicos associados com o HPV-16 e/ou o HPV-18 (HPV-16/18) observados no estudo HPV-001/007 (Coorte Total Vacinada: mulheres que receberam pelo menos uma dose da vacina) são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Eficácia da vacina contra NIC2+ e NIC1+ associados a HPV-16/18

| Desfecho HPV-16/18 | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) N=481 | Controle (sal de alumínio) N=470 | % eficácia (IC de 95%) |
|--------------------|---|-------------------------------------|------------------------|
| | Número de casos | | |
| NIC2+ | 0 | 9 | 100% (IC: 51,3; 100) |
| NIC1+ | 0 | 15 | 100% (IC: 73,4; 100) |

A eficácia contra alterações citológicas por HPV-16/18 foi de 96,7% (IC de 95%: 87,3; 99,6).

A eficácia contra infecções persistentes por HPV-16/18 foi de 98,2% (IC de 95%: 89,5; 100) quando a vacina foi usada no mês 6 e de 96,9% (IC de 95%: 81,4; 99,9) no mês 12.

No estudo HPV-023, as pacientes (N = 437) foram acompanhadas por até 9,4 anos (cerca de 113 meses) após uma dose. Não houve novos casos de infecção ou lesões histopatológicas associadas com HPV-16/18 no grupo da vacina. No grupo placebo, houve quatro casos de infecção persistente de 6 meses, um caso de infecção persistente de 12 meses e 1 caso de NIC1+ associado ao HPV-16/18.

Na análise descritiva combinada de estudos HPV-001/007/023, a eficácia contra HPV-16/18 incidente e infecção persistente de 6 meses foi de 91,0% (IC 95%: 80,3; 96,5) e 96,8% (IC 95%: 80,4; 99,9), respectivamente.

Apesar da evidência de exposições contínuas a infecções pelo HPV no grupo controle, não houve redução da proteção nas mulheres vacinadas.

2. Eficácia da vacina em mulheres com evidência de infecção prévia e/ou atual por HPV (estudo HPV-008)

No estudo HPV-008, as análises primárias de eficácia foram realizadas na Coorte de Acordo com o Protocolo (ATP, na sigla em inglês; incluiu mulheres que receberam 3 doses de vacina e não haviam tido contato com o tipo de HPV relevante nos meses 0 e 6) e na Coorte Total Vacinada 1 (TVC-1, na sigla em inglês; incluiu mulheres que receberam pelo menos 1 dose de vacina e não haviam tido contato com o tipo de HPV relevante no mês 0). Ambas as coortes incluíram mulheres com citologia normal ou de baixo grau no início do estudo e excluíram apenas mulheres com citologia de alto grau (0,5%).

Além disso, foram realizadas análises de eficácia na Coorte Total Vacinada mais ampla (TVC incluindo todas as mulheres vacinadas) e TVC-naive [incluindo todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose da vacina) que tinham citologia normal, eram negativas para DNA de HPV para 14 tipos de HPV oncogênicos e eram soronegativas para HPV-16 e HPV-18 na avaliação basal].

2.1 Resumo dos resultados de eficácia

No estudo HPV-008 foi demonstrada eficácia estatisticamente significativa da vacina contra HPV-16/18 nas coortes ATP e TVC-1 de acordo com os seguintes desfechos (ver detalhes sobre os resultados de eficácia na seção 2.2.1):

- Desfechos histológicos
 - NIC2+ e NIC1+ (Tabelas 2 e 3)
- Desfechos virológicos e citológicos
 - Infecção persistente aos 6 e 12 meses (Tabela 4)
 - Anormalidades citológicas (\geq ASC-US) (Tabela 4)
- Desfechos vulvares e vaginais
 - NIV1+ ou NIVa1+

Além da eficácia da vacina contra o HPV-16 e o HPV-18, o estudo HPV-008 demonstrou:

- a eficácia da vacina contra NIC3+, NIC2+ e NIC1+, independentemente do tipo de DNA do HPV existente na lesão e do status sorológico inicial, na TVC e na TVC-naive. Nas mesmas coortes, a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** também foi eficaz na redução da terapia local no colo do útero (para detalhamento dos resultados de eficácia, ver seção 2.2.2).
- a eficácia da vacina contra tipos oncogênicos de HPV não-vacinais nas coortes ATP e TVC-1 (para detalhamento dos resultados de eficácia, ver seção 2.2.3).

2.2 Detalhamento dos resultados de eficácia

2.2.1 Eficácia profilática contra HPV-16/18 em mulheres sem contato prévio com HPV-16 e/ou HPV-18

No estudo HPV-008, cerca de 26% das mulheres apresentavam evidência de infecção atual e/ou prévia por HPV-16/18 e menos de 1% delas eram positivas para o DNA dos HPV tipos 16 e 18 no início do estudo.

A análise final do estudo HPV-008 foi desencadeada pelos eventos, ou seja, foi conduzida quando pelo menos 36 casos de NIC2+ associados com HPV-16/18 foram acumulados na coorte ATP.

O acompanhamento médio foi de aproximadamente 39 meses pós dose 1.

A análise de fim do estudo foi conduzida ao final do período de 4 anos de acompanhamento (ou seja, 48 meses pós-dose 1) e incluiu todas as participantes da Coorte Total Vacinada (TVC).

Tabela 2: Eficácia da vacina contra NIC3+, NIC2+ e NIC1+ associada a HPV-16/18 – análise especificada no protocolo (ATP e TVC-1)

| Desfechos para HPV-16/18 | | Análise final do estudo | | | | | Análise de fim de estudo | | | | |
|--------------------------|----------------------|--|----|----------|-----|--------------------------|--|----|----------|-----|------------------------|
| | | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 96,1%) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 95%) |
| | | N | n | N | n | | N | n | N | n | |
| NIC3+ | ATP ⁽¹⁾ | 7.344 | 2 | 7.312 | 10 | 80,0% (0,3; 98,1) | 7.338 | 2 | 7.305 | 24 | 91,7% (66,6; 99,1) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 2 | 8.080 | 22 | 90,9% (60,8; 99,1) | 8.068 | 2 | 8.103 | 40 | 95,0% (80,7; 99,4) |
| NIC 2+ | ATP ⁽¹⁾ | 7.344 | 4 | 7.312 | 56 | 92,9% (79,9; 98,3) | 7.338 | 5 | 7.305 | 97 | 94,9% (87,7; 98,4) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 5 | 8.080 | 91 | 94,5% (86,2; 98,4) | 8.068 | 6 | 8.103 | 135 | 95,6% (90,1; 98,4) |
| NIC 1+ | ATP ⁽¹⁾ | 7.344 | 8 | 7.312 | 96 | 91,7% (82,4; 96,7) | 7.338 | 12 | 7.305 | 165 | 92,8% (87,1; 96,4) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 11 | 8.080 | 135 | 91,8% (84,5; 96,2) | 8.068 | 15 | 8.103 | 210 | 92,9% (88,0; 96,1) |

N = número de participantes incluídas em cada grupo.

n = número de casos

⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 e negativas para DNA no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

⁽²⁾ Pelo menos uma dose da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

Além disso, no momento da análise final do estudo, demonstrou-se eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ associada ao HPV-16 e ao HPV-18, individualmente para ambas as coortes, na análise especificada no protocolo.

Outras investigações detectaram que vários casos de NIC3+, NIC2+ e NIC1+ apresentavam múltiplos tipos de HPV oncogênicos na lesão. Para distinguir os tipos de HPV com maior probabilidade de ser responsável pela lesão dos tipos de HPV apenas temporalmente associados, aplicou-se uma atribuição de tipo de HPV (análise exploratória). Essa atribuição considerou os tipos detectados por reação em cadeia da polimerase (PCR) em, no mínimo, duas das amostras citológicas precedentes, além dos tipos detectados na lesão. Com base nisso, a análise excluiu casos (no grupo de vacina e no grupo de controle) que não foram considerados causalmente associados a infecções pelo HPV-16 ou pelo HPV-18 adquiridas durante o estudo (ver tabela abaixo).

Tabela 3: Eficácia da vacina contra NIC3+, NIC2+ e NIC1+ associadas a HPV-16/18 – atribuição de tipo de HPV (ATP e TVC-1)

| Desfechos para HPV-16/18 | | Análise final do estudo | | | | | Análise de fim de estudo | | | | |
|--------------------------|----------------------|--|---|----------|-----|--------------------------|--|---|----------|-----|------------------------|
| | | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 96,1%) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 95%) |
| | | N | n | N | n | | N | n | N | n | |
| NIC3+ | ATP ⁽¹⁾ | 7.344 | 0 | 7.312 | 8 | 100% (36,4; 100) | 7.338 | 0 | 7.305 | 22 | 100% (81,8; 100) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 0 | 8.080 | 20 | 100% (78,1; 100) | 8.068 | 0 | 8.103 | 38 | 100% (89,8; 100) |
| NIC2+ | ATP ⁽¹⁾ | 7.344 | 1 | 7.312 | 53 | 98,1% (88,4; 100) | 7.338 | 1 | 7.305 | 92 | 98,9% (93,8; 100) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 2 | 8.080 | 87 | 97,7% (91,0; 99,8) | 8.068 | 2 | 8.103 | 128 | 98,4% (94,3; 99,8) |
| NIC1+ | ATP ⁽¹⁾ | 7.344 | 2 | 7.312 | 90 | 97,8% (91,4; 99,8) | 7.338 | 3 | 7.305 | 154 | 98,1% (94,3; 99,6) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 5 | 8.080 | 128 | 96,1% (90,3; 98,8) | 8.068 | 6 | 8.103 | 196 | 97,0% (93,3; 98,9) |

N = número de participantes incluídas em cada grupo.

n = número de casos

⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 e negativas para DNA no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

⁽²⁾ Pelo menos uma dose da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

Além disso, no momento da análise final do estudo, observou-se eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ associada ao HPV-16 e ao HPV-18, individualmente para ambas as coortes, na atribuição de tipo de HPV.

Tabela 4: Eficácia da vacina de acordo com desfechos virológicos e citológicos associados a HPV-16/18 (ATP e TVC-1)

| Desfechos para HPV-16/18 | | Análise final do estudo | | | | | Análise de fim de estudo | | | | |
|--------------------------|--|--|---|----------|---|--------------------------|--|---|----------|---|------------------------|
| | | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 96,1%) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 95%) |
| | | N | n | N | n | | N | n | N | n | |
| Desfechos virológicos | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------|----|-------|-----|-----------------------|-------|----|-------|-----|-----------------------|
| Infecção persistente por 6 meses | ATP ⁽¹⁾ | 7.177 | 29 | 7.122 | 488 | 94,3% (91,5; 96,3) | 7.182 | 35 | 7.137 | 588 | 94,3% (92,0; 96,1) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 7.941 | 67 | 7.964 | 661 | 90,2% (87,3; 92,6) | 7.976 | 73 | 7.999 | 770 | 91,0% (88,5; 93,0) |
| Infecção persistente por 12 meses | ATP ⁽¹⁾ | 7.035 | 20 | 6.984 | 227 | 91,4% (86,1; 95,0) | 7.082 | 26 | 7.038 | 354 | 92,9% (89,4; 95,4) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 7.812 | 51 | 7.823 | 340 | 85,3% (79,9; 89,4) | 7.864 | 58 | 7.880 | 478 | 88,2% (84,5; 91,2) |
| Desfechos citológicos | | | | | | | | | | | |
| Anormalidades citológicas (≥ ASCUS) | ATP ⁽¹⁾ | 7.340 | 48 | 7.312 | 427 | 89,0% (84,9; 92,1) | 7.334 | 55 | 7.305 | 575 | 90,7% (87,8; 93,1) |
| | TVC-1 ⁽²⁾ | 8.040 | 75 | 8.080 | 553 | 86,7% (82,8; 89,8) | 8.068 | 84 | 8.103 | 714 | 88,6% (85,6; 91,0) |

N = número de participantes incluídas em cada grupo.

n = número de casos

⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 e negativas para DNA no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

⁽²⁾ Pelo menos uma dose da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

No momento da análise final do estudo foi observada eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIV1+ ou NIVa1+ associada a HPV-16/18 em ambas as coortes: 80,0% (IC de 96,1%: 0,3; 98,1) na ATP e 83,2% (IC de 96,1%: 20,2; 98,4) na TVC-1. Na análise de fim do estudo, a eficácia da vacina contra NIV1+ ou NIVa1+ associados com HPV-16/18 foi de 75,1% (IC 95%: 22,9; 94,0) na coorte ATP e 77,7% (IC 95%: 32,4; 94,5) na coorte TVC-1.

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV para cujo DNA as participantes eram positivas no início do estudo. Porém, as mulheres já infectadas antes da vacinação por um dos tipos de HPV relacionados à vacina foram protegidas contra doença clínica causada pelo outro tipo de HPV da vacina.

2.2.2 Impacto global da vacina sobre a carga da doença causada pelo HPV

A eficácia geral da vacina, independentemente do tipo de DNA de HPV na lesão e estratificada por DNA de HPV basal e status sorológico, foi avaliada no estudo HPV-008.

Nas coortes TVC e TVC-naïves, que incluíram todas as mulheres vacinadas, a eficácia da vacina contra NIC3+, NIC 2+ e NIC 1+ foi demonstrada (Tabela 5). O impacto da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** sobre a redução do tratamento cervical local (procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça, cone, bisturi ou laser) também foi demonstrado nas mesmas coortes (Tabela 5).

A TVC-naïve é um subgrupo da TVC, que inclui mulheres com citologia normal e que eram negativas para DNA de HPV para 14 tipos de HPV oncogênicos (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) e soronegativas para HPV-16 e HPV-18 na avaliação basal.

Tabela 5: Eficácia da vacina, independentemente do tipo de DNA de HPV na lesão, independentemente do status sorológico inicial

| | | Análise final do estudo | | | | | Análise de fim de estudo | | | | |
|---------------------------|--------------------------|--|-----|----------|-----|--------------------------|--|-----|----------|-----|------------------------|
| | | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 96,1%) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | | Controle | | % de eficácia (IC 95%) |
| | | N | n | N | n | | N | n | N | n | |
| NIC3+ | TVC-naïve ⁽¹⁾ | 5.449 | 3 | 5.436 | 23 | 87,0% (54,9; 97,7) | 5.466 | 3 | 5.452 | 44 | 93,2% (78,9; 98,7) |
| | TVC ⁽²⁾ | 8.667 | 77 | 8.682 | 116 | 33,4% (9,1; 51,5) | 8.694 | 86 | 8.708 | 158 | 45,6% (28,8; 58,7) |
| NIC2+ | TVC-naïve ⁽¹⁾ | 5.449 | 33 | 5.436 | 110 | 70,2% (54,7; 80,9) | 5.466 | 61 | 5.452 | 172 | 64,9% (52,7; 74,2) |
| | TVC ⁽²⁾ | 8.667 | 224 | 8.682 | 322 | 30,4% (16,4; 42,1) | 8.694 | 287 | 8.708 | 428 | 33,1% (22,2; 42,6) |
| NIC1+ | TVC-naïve ⁽¹⁾ | 5.449 | 106 | 5.436 | 211 | 50,1% (35,9; 61,4) | 5.466 | 174 | 5.452 | 346 | 50,3% (40,2; 58,8) |
| | TVC ⁽²⁾ | 8.667 | 451 | 8.682 | 577 | 21,7% (10,7; 31,4) | 8.694 | 579 | 8.708 | 798 | 27,7% (19,5; 35,2) |
| Tratamento cervical local | TVC-naïve ⁽¹⁾ | 5.449 | 26 | 5.436 | 83 | 68,8% (50,0; 81,2) | 5.466 | 43 | 5.452 | 143 | 70,2% (57,8; 79,3) |
| | TVC ⁽²⁾ | 8.667 | 180 | 8.682 | 240 | 24,7% (7,4; 38,9) | 8.694 | 230 | 8.708 | 344 | 33,2% (20,8; 43,7) |

N = número de participantes incluídas em cada grupo.

n = número de casos

⁽¹⁾ TVC naïve: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose da vacina) que tinham citologia normal, eram negativas para DNA de HPV para 14 tipos de HPV oncogênicos e eram soronegativas para HPV-16 e HPV-18 na avaliação basal.

⁽²⁾ TVC: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose da vacina).

2.2.3 Eficácia profilática contra infecção por tipos oncogênicos de HPV diferentes de HPV-16 e HPV-18

No estudo HPV-008, a eficácia da vacina contra 12 tipos de HPV não incluídos na vacina (HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) foi avaliada nas coortes ATP e TVC-1.

A eficácia da vacina observada na coorte ATP contra a infecção persistente por 6 meses e NIC2+ associado com os tipos de HPV oncogênicos individuais não incluídos na vacina é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Eficácia da vacina contra tipos oncogênicos de HPV não incluídos na vacina para infecção persistente por 6 meses e NIC2+ (coorte ATP)

| Coorte ATP ⁽¹⁾ | | | | | | |
|--|--|-----------|--------------------------------------|--|-----------|---|
| Infecção persistente por 6 meses | | | | | | |
| Tipo de HPV | Análise final do estudo | | | Análise de fim de estudo | | |
| | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | Controle | % de eficácia (IC 96,1%) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | Controle | % de eficácia (IC 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipos relacionados a HPV-16⁽²⁾ | | | | | | |
| HPV-31 | 45 | 199 | 77,5% (68,3; 84,4) | 58 | 247 | 76,8% (69,0; 82,9) |
| HPV-33 | 55 | 100 | 45,1% (21,7; 61,9) | 65 | 117 | 44,8% (24,6; 59,9) |
| HPV-35 | 55 | 43 | -28,4% (-100,3; 17,2) | 67 | 56 | -19,8% (-74,1; 17,2) |
| HPV-52 | 293 | 315 | 7,4% (-9,9; 22,0) | 346 | 374 | 8,3% (-6,5; 21,0) |
| HPV-58 | 111 | 101 | -10,3% (-48,0; 17,7) | 144 | 122 | -18,3% (-51,8; 7,7) |
| Tipos relacionados a HPV-18⁽²⁾ | | | | | | |
| HPV-39 | 147 | 149 | 1,0% (-26,7; 22,7) | 175 | 184 | 4,8% (-17,7; 23,1) |
| HPV-45 | 19 | 79 | 76,1% (59,1; 86,7) | 24 | 90 | 73,6% (58,1; 83,9) |
| HPV-59 | 56 | 59 | 4,8% (-42,4; 36,4) | 73 | 68 | -7,5% (-51,8; 23,8) |
| HPV-68 | 138 | 134 | -3,1% (-33,4; 20,3) | 165 | 169 | 2,6% (-21,5; 21,9) |
| Outros tipos⁽²⁾ | | | | | | |
| HPV-51 | 304 | 354 | 14,5% (-0,8; 27,4) | 349 | 416 | 16,6% (3,6; 27,9) |
| HPV-56 | 182 | 174 | -5,0% (-31,5; 16,1) | 226 | 215 | -5,3% (-27,5; 13,1) |
| HPV-66 | 168 | 178 | 5,7% (-18,4; 24,9) | 211 | 215 | 2,3% (-18,7; 19,6) |
| NIC2+ | | | | | | |
| Tipo de HPV | Análise final do estudo | | | Análise de fim de estudo | | |
| | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | Controle | % de eficácia (IC 96,1%) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | Controle | % de eficácia no fim do estudo (IC 95%) |
| | n | n | | n | n | |
| Tipos relacionados a HPV-16⁽²⁾ | | | | | | |
| HPV-31 | 2 | 25 | 92,0% (66,0; 99,2) | 5 | 40 | 87,5% (68,3; 96,1) |
| HPV-33 | 12 | 25 | 51,9% (-2,9; 78,9) | 13 | 41 | 68,3% (39,7; 84,4) |
| HPV-35 | 1 | 6 | 83,3% (-49,1; 99,7) | 3 | 8 | 62,5% (-56,5; 93,6) |
| HPV-52 | 12 | 14 | 14,3% (-108,1; 65,4) | 24 | 33 | 27,6% (-26,3; 59,1) |
| HPV-58 | 6 | 17 | 64,5% (1,5; 89,2) | 15 | 21 | 28,5% (-45,5; 65,7) |
| Tipos relacionados a HPV-18⁽²⁾ | | | | | | |
| HPV-39 | 3 | 10 | 69,8% (-24,2; 95,2) | 4 | 16 | 74,9% (22,3; 93,9) |
| HPV-45 ⁽³⁾ | 0 | 4 | 100% (-67,8; 100) | 2 | 11 | 81,9% (17,0; 98,1) |
| HPV-59 | 1 | 4 | 74,9% (-178,6; 99,6) | 1 | 5 | 80,0% (-79,1; 99,6) |
| HPV-68 | 5 | 11 | 54,4% (-49,8; 88,4) | 11 | 15 | 26,8% (-70,7; 69,6) |
| Outros tipos⁽²⁾ | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|----|----|------------------------|----|----|------------------------|
| HPV-51 | 10 | 27 | 62,9% (18,0; 84,7) | 21 | 46 | 54,4% (22,0; 74,2) |
| HPV-56 | 4 | 10 | 59,9% (-47,1; 91,5) | 7 | 13 | 46,1% (-45,2; 81,8) |
| HPV-66 | 4 | 10 | 60,0% (-46,7; 91,6) | 7 | 16 | 56,4% (-12,1; 84,8) |
| n = número de casos (1) Três doses da vacina, negativas para DNA para o tipo de HPV correspondente na análise no mês 0 e mês 6. (2) Os tipos são listados em ordem numérica e não de acordo com dados epidemiológicos. (3) O número de casos de NIC2+ associados com HPV-45 em que a estimativa da eficácia da vacina se baseou foi limitado. | | | | | | |

No momento da análise final do estudo foi observada eficácia estatisticamente significativa da vacina contra infecção persistente por 6 meses para HPV tipos 31, 33 e 45 na coorte ATP e para HPV tipos 31, 33, 45 e 51 na coorte TVC-1.

Eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ foi observada para HPV's tipos 31, 51 e 58 na coorte ATP e para HPV's tipos 31, 33, 35 e 51 na coorte TVC-1.

Na análise de fim de estudo, mais casos foram acumulados e um limite mais baixo do IC de 95% acima de zero foi observado para os tipos de HPV 31, 33, 45 e 51 para a infecção persistente por 6 meses e para NIC2+ nas coortes ATP e TVC-1. Para NIC2+, um limite mais baixo do IC de 95% acima de zero também foi observado para HPV tipo 39 na coorte ATP e HPV tipo 66 na coorte TVC-1.

No momento da análise final do estudo, a eficácia da vacina contra NIC2+ para todos os tipos de HPV combinados (HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), excluídos os tipos 16 e 18, foi demonstrada com 54,0% (IC de 96,1%: 34,0; 68,4) na coorte ATP e 46,0% (IC de 96,1%: 27,0; 60,3) na TVC-1 (valores estatisticamente significantes). Na análise de fim do estudo, a eficácia da vacina contra NIC2+ para todos os tipos de HPV combinados, excluindo-se HPV-16 e HPV-18, foi de 46,8% (IC 95%: 30,7; 59,4) na coorte ATP e 40,8% (IC 95%: 25,5; 53,1) na coorte TVC-1.

Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade e mais velhas

A eficácia da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** foi avaliada em um ensaio clínico (HPV-015) de Fase III randomizado, duplo-cego que incluiu um total de 5.777 mulheres com 26 anos de idade e mais velhas. O estudo foi conduzido na América do Norte, América Latina, Ásia-Pacífico e Europa, e foi permitida a inscrição de mulheres com história anterior de doença e infecção por HPV. Uma análise interina foi realizada quando todas as participantes completaram 48 meses de visitas do estudo.

As análises primárias de eficácia foram realizadas de acordo com a coorte ATP para eficácia e TVC.

A eficácia da vacina contra o desfecho primário combinado (6 meses de infecção persistente e/ou NIC1+) associado com HPV-16/18 está resumida na tabela a seguir.

Tabela 7: Eficácia da vacina contra 6M IP e/ou NIC1+ associada com HPV 16/18 no ATP e TVC

| HPV-16/18 desfecho | ATP ⁽¹⁾ | | | TVC ⁽²⁾ | | |
|----------------------------|--|-----------|-----------------------|--|-----------|-----------------------|
| | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | Controle | % Eficácia (97,7% IC) | vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) | Controle | % Eficácia (97,7% IC) |
| | N = 1.898 | N = 1.854 | | N = 2.772 | N = 2.779 | |
| | n | n | n | n | | |
| 6M IP e/ou NIC1+ | 7 | 36 | 81,1% (52,1; 94,0) | 90 | 158 | 43,9% (23,9; 59,0) |
| 6M IP e/ou NIC1+ (HPV TAA) | 7 | 36 | 81,1% (52,1; 94,0) | 89 | 155 | 43,5% (23,1; 58,7) |

N = número de participantes em cada grupo

n = número de participantes relatando ao menos um evento em cada grupo

HPV TAA = HPV algoritmo de designação do tipo casual

6M IP = 6 meses de infecção persistente

NIC1+ = NIC1, NIC2, NIC3, AIS ou ICC

IC = Intervalo de Confiança

(1) 3 doses de vacina, DNA negativo e soronegativo no mês 0 e DNA negativo no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18)

(2) ao menos uma dose de vacina, independente do DNA do HPV e estado sorológico no mês 0. Inclui 15% de participantes com história anterior de doença e infecção por HPV.

A eficácia da vacina contra a infecção persistente de 6 meses foi de 79,1% (97,7% IC [27,6; 95,9] para o HPV-31 e 76,9% (97,7% IC [18,5; 95,6] para o HPV-45 na coorte ATP.

Imunogenicidade induzida pela vacina

A resposta de anticorpos ao HPV-16 e ao HPV-18 foi avaliada com o uso de um tipo específico de ELISA que mostrou se correlacionar fortemente com ensaios de neutralização (entre eles um ensaio de neutralização baseado em *pseudovirion*, PBNA, desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos). A transdução de anticorpos do sangue para a mucosa cervical foi demonstrada em estudos clínicos.

A imunogenicidade induzida pelas três doses da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** foi avaliada acima de 5.000 mulheres com idade entre 9 e 55 anos.

Em estudos clínicos, mais que 99% das pacientes inicialmente soronegativas apresentaram soroconversão aos subtipos 16 e 18 do HPV um mês após a terceira dose. Os títulos geométricos médios (TGMs) de IgG induzidos pela vacina estiveram bem acima dos observados em mulheres infectadas mas que eliminaram a infecção pelo HPV (infecção natural). Pacientes inicialmente soropositivas e soronegativas alcançaram títulos semelhantes após a vacinação.

Imunogenicidade em mulheres com idade de 15 a 25 anos

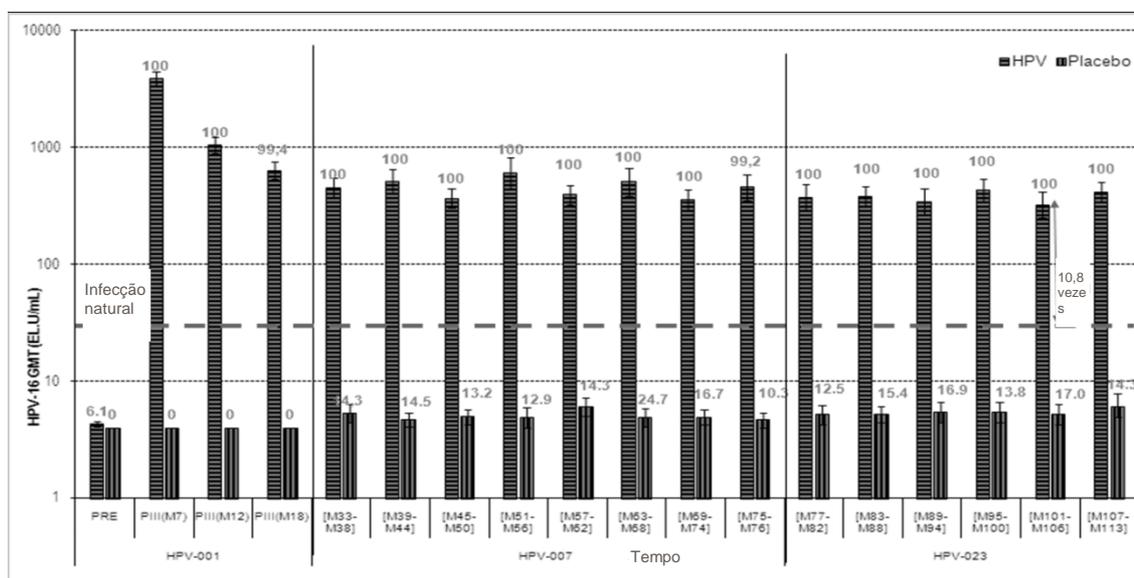
No estudo HPV-001/007 a resposta imune contra o HPV-16 e o HPV-18 foi avaliada por até 76 meses após a primeira dose em mulheres com idade de 15 a 25 anos no momento da vacinação.

No estudo HPV-023, a resposta imune continuou a ser avaliada até 9,4 anos (113 meses) após a primeira dose em um subconjunto de uma população do estudo HPV-001/007.

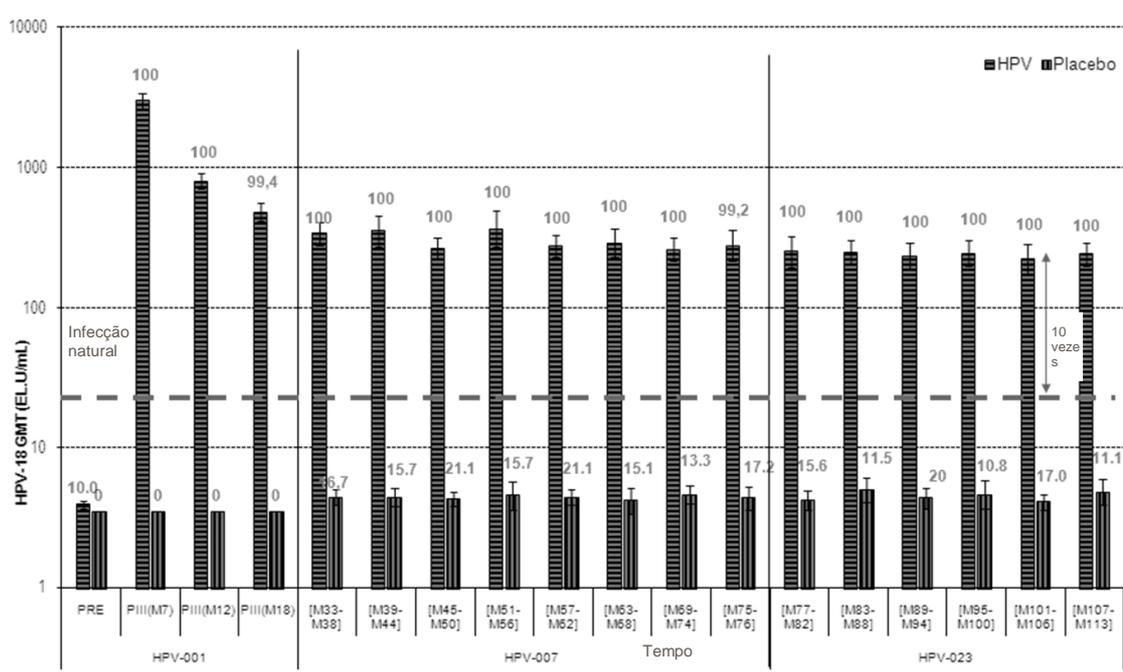
No estudo HPV-023, 100% das mulheres foram soropositivas para HPV-16 e HPV-18, de acordo com o teste ELISA e com o teste PBNA, até 9,4 anos após a primeira vacinação.

Os resultados são apresentados nos gráficos abaixo:

Evolução dos TGMs para os anticorpos anti HPV-16 IgG durante os estudos HPV-001 e HPV 007 (coorte ATP para imunogenicidade)



Evolução dos TGMs para os anticorpos anti HPV-18 IgG durante os estudos HPV-001 e HPV 007 (coorte ATP para imunogenicidade)



Os TGMs induzidos pela vacina tanto para o HPV-16 como para o HPV-18 chegaram ao pico no mês 7 e depois declinaram até atingir um platô, a partir do mês 18; o declínio não foi substancial até o final do período de acompanhamento (mês 113). No 113º mês, os TGMs para ambos os HPV foram, ainda, no mínimo 10 vezes maiores do que os observados em mulheres infectadas previamente, mas que eliminaram a infecção (infecção natural); além disso, 100% das mulheres foram soropositivas para ambos os antígenos.

No estudo HPV-008, a imunogenicidade até 48 meses foi similar à resposta observada no estudo HPV-001/007. Um perfil cinético similar foi observado com anticorpos neutralizantes.

Correlacionando a eficácia da vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) demonstrada nas mulheres entre 15 e 25 anos à observada em outras faixas etárias

Em uma análise agrupada, 99,7% e 100% das mulheres com idade de 9 anos apresentaram soroconversão ao HPV tipos 16 e 18, respectivamente, após a terceira dose (no mês 7) com TGMs, pelo menos, 1,4 vezes e 2,4 vezes maior quando comparado às mulheres com idade entre 10-14 anos e 15-25 anos, respectivamente.

Em dois estudos clínicos realizados em meninas e adolescentes com idade entre 10 e 14 anos, todas as pacientes se soroconverteram para os subtipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose da vacina (no mês 7), com TGMs pelo menos 2 vezes maiores em comparação a mulheres entre 15 e 25 anos.

Em um estudo clínico com mulheres de 26 a 55 anos (N=362), todas as pacientes se tornaram soropositivas para os subtipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7). Os TGMs foram menores nessa população, em comparação à de mulheres de 15 a 25 anos. Entretanto, todas as pacientes permaneceram soropositivas para o HPV-16 e (com exceção de uma) para o HPV-18, durante toda a fase de acompanhamento (até o mês 48), mantendo os níveis de anticorpos em magnitude superior à encontrada após infecção natural.

Com base nos dados de imunogenicidade observados em mulheres de 9-14 e 26-55 anos, a eficácia da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é inferida a partir de 9 anos de idade em diante.

Imunogenicidade em mulheres com 26 anos de idade e mais velhas

Em um estudo de Fase III (HPV-015) em mulheres com 26 anos de idade e mais velhas, em um período de 48 meses, ou seja, 42 meses após completar o regime de vacinação completo, 100% e 99,4% das mulheres inicialmente soronegativas permaneceram soropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18, respectivamente. As titulações de anticorpos atingiram o pico máximo em 7 meses, e a seguir declinaram gradualmente até 18 meses e estabilizaram para alcançar um platô até 48 meses.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A infecção persistente por subtipos oncogênicos de HPV tem se mostrado responsável por virtualmente todos os casos de câncer do colo do útero no mundo. A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é uma vacina recombinante não infecciosa preparada a partir de partículas virais semelhantes (VLPs) à principal proteína L1 do capsídeo e altamente purificadas dos subtipos oncogênicos de HPV-16 e 18. Como as VLPs não contêm DNA viral, não são capazes de infectar células, reproduzir-se ou causar doenças. Estudos em animais mostraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é amplamente mediada pelo desenvolvimento de resposta imune humoral e memória celular imunomediada.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** possui como adjuvante o AS04, que mostrou induzir em estudos clínicos uma ampla e duradoura resposta imune em comparação aos mesmos antígenos adjuvantados somente com sal de alumínio [Al(OH)₃].

O câncer de colo de útero invasivo abrange o carcinoma de células escamosas (84%) e o adenocarcinoma (16% até 20% nos países desenvolvidos que têm programas de triagem).

O HPV-16 e o HPV-18 são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres de colo de útero em todo o mundo.

Outros tipos oncogênicos de HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) também podem causar câncer de colo de útero. Os HPVs 16, 18, 45 e 31 são os quatro tipos mais comumente identificados no carcinoma de células escamosas (cerca de 76%) e no adenocarcinoma (cerca de 91%).

Evidência de resposta anamnésica (memória imune)

A administração de dose de desafio após 6,8 anos, em média, seguindo a primeira vacinação provocou uma resposta imune anamnésica ao HPV-16 e ao HPV-18 (por ELISA e por PBNA) no sétimo dia. Um mês após a dose de desafio, os GMTs excederam os observados um mês após o curso de vacinação primária. A resposta anamnésica foi também observada para os tipos HPV-31 e HPV-45, de acordo com o teste ELISA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação (ver o item Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

É um princípio das Boas Práticas Clínicas que a vacinação seja precedida por uma avaliação completa do histórico médico (especialmente com relação à vacinação prévia e à possível ocorrência de eventos indesejáveis) e por um exame clínico.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriada devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou até antes de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que se tomem providências para evitar ferimentos em caso de desmaio.

Como com outras vacinas, a administração da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** a pacientes que sofrem de doença febril aguda grave deve ser adiada. No entanto, a presença de infecção leve, como um resfriado, não deve resultar em adiamento da vacinação.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Não há dado disponível a respeito da administração subcutânea da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)**.

Como com outras vacinas de administração intramuscular, a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** deve ser injetada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses pacientes.

A vacina pode não induzir resposta imune de proteção em todas as pessoas vacinadas.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é uma vacina profilática. Não é a intenção prevenir a progressão de lesões associadas ao HPV já presentes no momento da vacinação.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** não confere proteção contra todos os tipos de HPV oncogênico (ver o item Características Farmacológicas).

A vacinação é uma prevenção primária e não substitui os exames ginecológicos regulares (“Exame de Papanicolau” - prevenção secundária) ou as precauções contra a exposição ao HPV e às doenças sexualmente transmissíveis.

A duração da proteção não foi completamente estabelecida. Observou-se proteção eficaz sustentada por até 9,4 anos após a primeira dose. Estudos de longa duração estão em andamento para estabelecer a duração da prevenção.

Capacidade de dirigir/operar máquinas

Nenhum estudo para avaliar os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas foi conduzido.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças com idade inferior a 9 anos: não se recomenda a utilização desta vacina em meninas dessa faixa etária, devido à ausência de informações relativas à segurança e à imunogenicidade nesses pacientes.

Não há dados sobre o uso da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** em indivíduos com a resposta imune comprometida, como os infectados por HIV ou os que recebem tratamento imunossupressor. Nesses indivíduos, a resposta imune adequada pode não ser atingida.

Gravidez e lactação

Gravidez

Avaliou-se o efeito da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** na sobrevivência e no desenvolvimento embrionário, perinatal e pós-natal em ratos. Esses estudos em animais não indicaram a existência de efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação a fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Dados coletados como parte de ensaios clínicos, registros de gravidez e estudos epidemiológicos não sugerem que a vacinação com a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** altere o risco de resultados anormais em recém-nascidos, incluindo defeitos de nascença. Os dados são insuficientes para concluir se a vacinação com a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** afeta o risco de aborto espontâneo.

Para mulheres grávidas ou tentando engravidar, é aconselhado que adiem a vacinação até a conclusão da gravidez.

Lactação

O efeito sobre bebês lactentes cujas mães receberam a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** não foi avaliado em estudos clínicos.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** só deve ser usada durante a lactação quando as possíveis vantagens forem maiores que os possíveis riscos.

Dados sorológicos sugerem a transferência de anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18 pelo leite materno durante o período de lactação em ratos. Entretanto, não se sabe se anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite materno.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação do médico ou cirurgião dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitante com outras vacinas

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular), ou dTpa; vacina contra poliovírus inativado (IPV) e vacina combinada dTpa-IPV; vacina adsorvida hepatite A (inativada), ou HepA; vacina hepatite B (recombinante), ou HepB; e vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante).

A administração da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** concomitantemente com a vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante) não mostrou interferência clínica relevante da resposta dos anticorpos ao HPV e ao antígeno da hepatite A. Os TGMs de anticorpos anti-HB foram menores na coadministração, mas a significância clínica desta observação não é conhecida, uma vez que as taxas de soroproteção permaneceram inalteradas. A proporção de indivíduos que alcançaram níveis de anti-HB ≥ 10 mil/mL foi de 98,3% com a vacinação concomitante e de 100 % com o uso da vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante) administrada isoladamente.

Se a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** tiver de ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, os locais de injeção devem ser sempre diferentes.

Uso concomitante com contraceptivos hormonais

Em estudos de eficácia clínica, aproximadamente 60% das mulheres que receberam a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** usavam contraceptivos hormonais. Não há evidências de que os contraceptivos hormonais tenham impacto na eficácia da vacina.

Uso concomitante com medicamentos imunossupressivos sistêmicos

Como ocorre com outras vacinas, a resposta adequada pode não ser atingida em pacientes que estejam recebendo tratamento imunossupressor.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DOS MEDICAMENTOS

Conserve em refrigerador (+2°C a +8°C). Não congele.

Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz.

Como demonstrado por dados experimentais, em caso de armazenagem temporária da vacina fora do refrigerador ela permanece estável quando conservada a temperaturas de até 37°C por 1 semana. Esses dados não constituem recomendações de conservação.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é apresentada como suspensão branca turva. Com a armazenagem, pode-se observar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O esquema de vacinação primário consiste em três doses. O esquema de vacinação recomendado é de 0, 1 e 6 meses. Se for necessário flexibilizar esse esquema, a segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira, e a terceira dose entre 5 e 12 meses após a primeira.

Embora a necessidade de dose de reforço ainda não tenha sido estabelecida, observou-se resposta anamnésica após a administração de uma dose de desafio (ver o item Características Farmacológicas).

Modo de uso

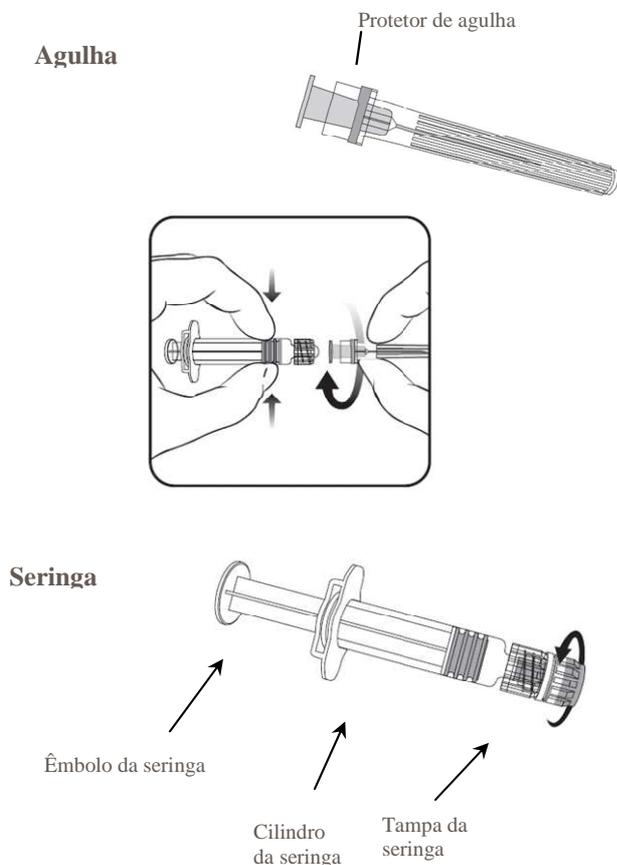
A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é administrada por injeção intramuscular na região deltoide (ver o item Precauções e Interações Medicamentosas).

Um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente pode ser observado após armazenagem da seringa. No entanto, isso não constitui sinal de deterioração.

A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Antes e depois disso, o conteúdo da seringa deve ser inspecionado visualmente para que se verifique a existência de qualquer material particulado e/ou aparência física anormal previamente à administração. Caso se observe alguma dessas características, deve-se descartar a vacina.

A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Após o preparo, a vacina deve ser injetada imediatamente.

Instruções para administração da vacina apresentada em seringas preenchidas:



1. Segurando a seringa na mão de forma a evitar contato com o êmbolo, retire a tampa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para fixar a agulha, pressione-a no sentido horário até que fique travada (ver imagem).
3. Retire o protetor da agulha (o que pode ser um pouco difícil).
4. Administre a vacina.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, aproximadamente 45.000 doses da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** foram administradas a cerca de 16.000 indivíduos com idade entre 9 e 72 anos, os quais foram acompanhados para avaliação de segurança.

A reação mais comum observada depois da vacinação foi dor no local da injeção, que ocorreu após o uso de 78% de todas as doses. A maioria dessas reações foi de gravidade leve a moderada e não apresentou longa duração.

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas à vacinação foram classificadas por frequência.

De acordo com a frequência, essas reações são classificadas como:

- muito comuns ($\geq 1/10$)
- comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- incomuns ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)
- raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)

Reações muito comuns ($\geq 1/10$): cefaleia, mialgia, reações no local da injeção (que incluem dor, vermelhidão e inchaço) e fadiga.

Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, coceira/prurido, *rash*, urticária, artralgia, febre ($\geq 38^\circ\text{C}$).

Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$): infecção do trato respiratório superior, tontura, linfadenopatia e outras reações no local da injeção, como induração e parestesia local.

Dados pós-comercialização

Reação rara ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$): reações alérgicas (entre elas reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema e resposta de síncope ou vasovagal à injeção, por vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos.

Incidência de sintomas solicitados após a administração da vacina HPV-16/18 ou de uma vacina de controle

| | Incidência de sintomas solicitados | | | | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|------|----------------------|------|---|------|---|------|
| | vacina HPV-16/18 | | Al (OH) ₃ | | vacina contra hepatite A (360 UE/dose) ¹ | | vacina contra hepatite A (720 UE/dose) ² | |
| | N=22.806 | | N=4.485 | | N=3.059 | | N=8.750 | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Sintomas locais | | | | | | | | |
| Dor (qualquer) | 17.785 | 78,0 | 2.353 | 52,5 | 1.264 | 41,3 | 5.150 | 58,9 |
| Dor (grau 3) | 1.434 | 6,3 | 154 | 3,4 | 26 | 0,8 | 156 | 1,8 |
| Rubor (qualquer) | 6.753 | 29,6 | 477 | 10,6 | 418 | 13,7 | 1401 | 16,0 |
| Rubor (>50 mm) | 126 | 0,6 | 1 | 0,0 | 4 | 0,1 | 4 | 0,0 |
| Induração (qualquer) | 5.876 | 25,8 | 367 | 8,2 | 262 | 8,6 | 887 | 10,1 |
| Induração (>50 mm) | 262 | 1,1 | 2 | 0,0 | 7 | 0,2 | 16 | 0,2 |
| Sintomas gerais | | | | | | | | |
| | N=22.802 | | N=4.481 | | N=3.058 | | N=8.751 | |
| Fadiga (qualquer) | 7.545 | 33,1 | 1.021 | 22,8 | 753 | 24,6 | 3.090 | 35,3 |
| Fadiga (grau 3) | 340 | 1,5 | 54 | 1,2 | 35 | 1,1 | 113 | 1,3 |
| Febre (°C) (qualquer) | 1.173 | 5,1 | 235 | 5,2 | 208 | 6,8 | 400 | 4,6 |
| Febre (°C) (grau 3) | 49 | 0,2 | 10 | 0,2 | 17 | 0,6 | 10 | 0,1 |
| Sintomas gastrintestinais (quaisquer) | 2.943 | 12,9 | 522 | 11,6 | 347 | 11,3 | 1.223 | 14,0 |
| Sintomas gastrintestinais (grau 3) | 157 | 0,7 | 33 | 0,7 | 23 | 0,8 | 62 | 0,7 |
| Cefaleia (qualquer) | 6.730 | 29,5 | 1161 | 25,9 | 778 | 25,4 | 2.694 | 30,8 |
| Cefaleia (grau 3) | 372 | 1,6 | 53 | 1,2 | 48 | 1,6 | 119 | 1,4 |
| Erupção cutânea (qualquer) | 874 | 3,8 | 121 | 2,7 | 80 | 2,6 | 315 | 3,6 |
| Erupção cutânea (grau 3) | 24 | 0,1 | 2 | 0,0 | 3 | 0,1 | 5 | 0,1 |

N = número de doses documentadas

A incidência representa o número (n) e a porcentagem (%) de doses acompanhadas de pelo menos um tipo de sintoma.

¹ Este grupo de controle foi usado somente em pacientes de 10 a 14 anos de idade (estudo HPV-013).

² Este grupo de controle foi usado somente em pacientes de 15 a 25 anos de idade (estudo HPV-008).

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. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmacologia/index_usu.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis relativos à superdose são insuficientes.

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

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0107.0267

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira - CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de L’Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



“Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/07/2014.”

Vacina HPV_inj_GDS023_L0382

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagem que contém 1 seringa preenchida com 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS A PARTIR DE 9 ANOS DE IDADE).

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) contém:

| | |
|-----------------------------|---------|
| HPV-16 L1** | 20,0 µg |
| HPV-18 L1** | 20,0 µg |
| excipientes.....q.s.p. | 0,5 mL |

Excipientes: 3-O-desacil-4' monofosforil lipídio A (MPL), alumínio, cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água para injetáveis.

** Proteína L1 na forma de partículas semelhantes ao vírus (VLPs) não infecciosas produzidas por tecnologia de DNA recombinante usando-se sistema de expressão de baculovírus.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** é indicada para mulheres a partir de 9 anos de idade para prevenir eventos que podem evoluir para câncer de colo de útero, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC1 e lesões pré-cancerosas (NIC2 e NIC3) causadas por HPV's oncogênicos tipos 16 e/ou 18, infecções incidentes e persistentes causadas por papilomavírus humano (HPV's) oncogênicos tipos 31 e/ou 45.

A eficácia clínica da vacina em prevenir infecções persistentes causadas por HPV's tipos 16, 18, 31 e 45 e lesões causadas por HPV's tipos 16 e/ou 18, as quais podem evoluir para câncer de colo de útero, foi demonstrada em estudos clínicos. A proteção contra infecções persistentes e lesões pré-cancerosas tem como objetivo prevenir o câncer de colo de útero. A efetividade na proteção contra o câncer de colo de útero será verificada em estudos pós-comercialização.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** tem como objetivo prevenir a infecção. Não é intenção prevenir a progressão de lesões causadas por HPV já presentes no momento da vacinação.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** estimula seu organismo a produzir defesas contra os tipos de vírus HPV-16, 18, 31 e 45 e a prevenir essa doença.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina não deve ser administrada caso você seja alérgica aos princípios ativos ou a qualquer um dos componentes da formulação (ver o item Composição).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como com outras vacinas, a administração da **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** deve ser adiada caso você ou sua filha apresente infecção grave com febre alta (>38°). Uma infecção menor, como o resfriado, não deve ser problema, mas se a tiver converse com seu médico antes de receber a vacina.

Antes da vacinação consulte seu médico, que deve fazer um exame clínico e a revisão de seu histórico de vacinação, o que inclui a possível ocorrência de efeitos indesejáveis após o uso anterior de vacinas.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriada devem estar sempre prontamente disponíveis caso ocorra uma reação alérgica intensa (chamada de reação anafilática), que é rara, após a administração da vacina.

Há pessoas que, por reação psicológica à injeção com agulha, desmaiam ao recebê-la ou até mesmo antes. Se alguma dessas reações já ocorreu com você ou sua filha, informe seu médico ou enfermeiro.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica.

Como outras vacinas administradas por via intramuscular, esta também deve ser injetada com cautela em pacientes com trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas do sangue) ou qualquer distúrbio de coagulação do sangue, devido ao risco de sangramento após a administração intramuscular nessas pacientes.

A **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** não confere proteção contra todos os tipos de HPV oncogênicos.

A vacinação é uma prevenção primária e não substitui os exames ginecológicos regulares (“Exame de Papanicolau” - prevenção secundária) ou precauções contra a exposição ao HPV e doenças sexualmente transmissíveis.

A duração da proteção não foi estabelecida. Até o momento, a eficácia foi demonstrada por no mínimo 9,4 anos.

Capacidade de dirigir/operar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos da vacina na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação

Dados coletados como parte de ensaios clínicos, registros de gravidez e estudos epidemiológicos não sugerem que a vacinação com a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** altere o risco de resultados anormais em recém-nascidos, incluindo defeitos de nascença. Os dados são insuficientes para concluir se a vacinação com a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** afeta o risco de aborto espontâneo.

Para mulheres grávidas ou tentando engravidar, é aconselhado que adiem a vacinação até a conclusão da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

Interações

Se a **vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)** tiver de ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas injetáveis, os locais de injeção devem ser sempre diferentes.

Não há evidências de que os tratamentos anticoncepcionais à base de hormônio prejudiquem a eficácia da vacina.

Como ocorre com outras vacinas, a resposta adequada pode não ser atingida em pacientes que estejam recebendo tratamento imunossupressor que diminui as defesas do organismo.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conserve em refrigerador (+2°C a +8°C). Não congele.

Conserve na embalagem original, a fim de proteger o produto da luz.

Como demonstrado por dados experimentais, em caso de armazenagem temporária da vacina fora do refrigerador ela permanece estável quando conservada a temperaturas de até 37°C por 1 semana. Esses dados não são recomendações de conservação.

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.

Características físicas

A vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) é apresentada como suspensão branca turva. Com a armazenagem, pode-se observar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

O conteúdo da seringa deve ser inspecionado visualmente antes e depois de agitado para que se verifique a existência de qualquer material particulado e/ou aparência física anormal antes da administração. Caso uma dessas características seja observada, descarte a vacina.

A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Após o preparo, a vacina deve ser injetada imediatamente.

A vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante) é administrada por injeção intramuscular na região deltoide (do ombro).

Posologia

A vacinação primária consiste em três doses, a serem administradas de acordo com um esquema de 0, 1 e 6 meses. Se for necessário mudar esse esquema, a segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira, e a terceira dose entre 5 e 12 meses após a primeira.

Embora, a necessidade de dose de reforço ainda não tenha sido estabelecida, observou-se resposta anamnésica (memória imune) após a administração de uma dose de desafio.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

É importante que você siga as orientações do seu médico sobre as datas de vacinação.

Se você não completar o esquema de vacinação de 3 doses, pode não obter a melhor resposta e proteção da vacina.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A reação mais comum observada depois da administração da vacina foi dor no local da injeção. A maioria dessas reações desapareceu durante um período de poucos dias.

Reações muito comuns (podem ocorrer em 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

- dor de cabeça
- mialgia (dor muscular)
- reações no local da injeção (incluindo vermelhidão e inchaço)
- cansaço

Reações comuns (podem ocorrer entre 1% e 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

- enjojo
- vômito
- diarreia
- dor abdominal
- coceira
- rash (vermelhidão na pele)
- urticária
- artralgia (dor nas articulações)

- febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ – $\leq 38^{\circ}\text{C}$)

Reações incomuns (podem ocorrer entre 0,1% e 1% das pacientes que utilizam este medicamento):

- infecção do trato respiratório superior
- tontura
- outras reações no local da injeção, como endurecimento, falta de sensibilidade no local e formigamento
- linfadenopatia (glândulas inchadas na garganta, axila ou virilha)

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% das pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas
- angioedema (reação tipo alérgica com inchaço na garganta e dificuldade de respirar)
- desmaio, secundário a resposta de síncope ou a reação vasovagal à injeção, por vezes acompanhada de movimentos dos membros do tipo tônico-clônico

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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Não estão disponíveis dados de superdosagem até o momento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0107.0267

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira - CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de L’Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rue Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



“Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/07/2014.”

vacina HPV_inj__GDS023_L0382