



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

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) é indicada para meninos e homens de 9 a 26 anos de idade para prevenção de verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos 6 e 11 de HPV.

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 Obstetria). 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.

Em homens, até 84% dos casos de neoplasia intraepitelial do pênis, períneo e da região perianal (NIP) de grau 1 (baixo grau) e mais de 90% dos casos de NIP 3 (grau elevado) foram associados ao HPV, sendo mais comumente detectado o tipo 16. A eritroplasia de Queyrat, a doença de Bowen e a papulose de Bowen são formas clínicas de NIP de grau elevado. Até 33% dos casos de doença de Bowen e de eritroplasia de Queyrat foram associados ao câncer invasivo. A papulose de Bowen raramente progride para malignidade.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi avaliada em cinco 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 meninas e mulheres) e o segundo avaliou todos os componentes da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (Protocolo 007, N= 551 meninas e mulheres). Dois 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. Um terceiro estudo Fase III, Protocolo 20, avaliou a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em 4055 meninos e homens. Juntos, esses estudos avaliaram 20.541 meninas e mulheres com 16 a 26 anos de idade e 4055 meninos e homens com 16 a 26 anos de idade na admissão. A duração mediana do acompanhamento foi de 4,0; 3,0; 3,0; 3,0 e 2,3 anos para o Protocolo 005, o Protocolo 007, o FUTURE I, o FUTURE II e o Protocolo 020, respectivamente. Os 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 conduzidos em meninas e mulheres 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, 73% das meninas e mulheres com 16 a 26 anos de idade nunca haviam sido expostas a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina na admissão. No total, 83% dos meninos e homens com 16 a 26 anos de idade nunca haviam sido expostos a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina na admissão. Os participantes que nunca haviam sido expostos a nenhum desses tipos de HPV continuaram com risco de infecção e doença causada pelos quatro tipos de HPV da vacina. Entre os meninos e homens com 16 a 26 anos de idade, apenas 0,2% haviam sido expostos a todos os quatro tipos de HPV da vacina.

Eficácia Profilática – Tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade



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 98,2% (IC 95%: 93,5%, 99,8%) 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%: 89,2%; 100,0%) no FUTURE I e 96,9 (IC 95%: 88,2%; 99,6%) no FUTURE II. Houve dois casos de NIC 3 no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18); no primeiro 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. No segundo caso foram detectados o HPV 16, o HPV 51 e o HPV 56. Essa participante estava infectada pelo HPV 51 (infecção detectada por PCR no 1º dia) em 2 de 9 amostras. O HPV 56 foi detectado (em tecido excisado durante o LEEP) em 3 de 9 amostras do 52º mês. O HPV 16 foi detectado em 1 de 9 amostras na biópsia do 51º mês. Como esses casos ocorreram no contexto de infecção mista, com o tipo dominante sendo o tipo de HPV não contido na vacina, é provável que o tipo de HPV presente na vacina não tenha sido o agente causal. Com base nessa avaliação, é possível inferir que a eficácia da vacina contra NIC 2/3 ou AIS relacionados ao HPV 16/18 foi de 100%.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra NIC 2/3 ou AIS relacionados ao HPV 16 foi de 97,9% (IC 95%: 92,3%, 99,8%) nos protocolos combinados. A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra NIC 2/3 ou AIS relacionados ao HPV 18 foi de 100,0% (IC 95%: 86,6%, 100,0%) nos protocolos combinados.

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%: 55,5%, 100,0%) nos protocolos combinados. A análise dos protocolos individuais demonstrou os seguintes resultados: 100% (IC 95%: 14,4%, 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%: 49,5%; 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%: 92,3%; 98,2%) 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%: 95,1%; 100,0%) no FUTURE I e 93,8% (IC 95%: 88,0%; 97,2%) 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, câncer da vulva e câncer vaginal) foi de 99,1% (IC 95%: 96,8%; 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%: 94,9%; 100,0%) no FUTURE I e 98,7% (IC 95%: 95,2%; 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 99,0% (IC 95%: 96,2%; 99,9%) nos protocolos combinados.

Análise Suplementar da Eficácia para os Endpoints de Câncer em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

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 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 relacionados 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 Precursores de Câncer Invasivo Relacionados aos Tipos 16/18 de HPV para os Protocolos Combinados nas Populações PPE* e MITT2 de Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade**

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	8.493	2	8.464	64	96,9 (88,4; 99,6)
MITT-2	9.346	3	9.407	92	96,7 (90,2; 99,3)
AIS relacionada aos tipos 16 ou 18 de HPV					
Por protocolo	8.4932	0	8.464	7	100,0 (30,6; 100,0)
MITT-2	9.346	0	9.407	11	100,0 (60,0; 100,0)
NIV 2/3 ou NIVa 2/3 relacionadas aos tipos 16 ou 18 de HPV					
Por protocolo	7.772	0	7.744	19	100,0 (78,6; 100,0)
MITT-2	8.642	1	8.673	34	97,0 (82,4; 99,9)

*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).

**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).

n= Número de participantes com pelo menos uma visita de acompanhamento após o 1º dia.

IC= Intervalo de Confiança

Nota: as estimativas pontuais e os intervalos de confiança são ajustados por pessoa-tempo de acompanhamento.

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 Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade 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 com evidência de infecção anterior que havia sido resolvida no início da vacinação foram protegidas da reaquisição ou recorrência de infecção resultando em doença clínica.

As participantes 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 21,6% (IC 95%: <0,0; 42,1%) menor de NIC (NIC 1 ou NIC 2/3) ou AIS resultante 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 em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

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 = 16.895 para o *endpoint* composto 31/45 e n = 16.969 para o *endpoint* composto 31/33/45/52/58), observou-se tendência à redução na incidência de NIC (graus 1, 2, 3) ou AIS relacionados aos tipos 31 e 45 de HPV e relacionados aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV. A administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2, 3) relacionada ao HPV 31 e HPV 45 em 37,3% (IC 95%: 17,0%; 52,8%) em comparação com o placebo. 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 26,4% (IC 95%: 12,9%, 37,8%), em comparação com o 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 duas 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 indivíduos virgens e indivíduos logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo, independentemente do status de HPV no período basal, sendo



que algumas participantes apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação. A administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) a participantes não infectadas 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 participantes não infectadas e infectadas pelo HPV).

Na população não infectada pelo HPV (n= 9.296), a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 43,6% (IC 95%: 12,9%; 64,1%) para os tipos 31/45 de HPV; 29,2% (IC 95%: 8,3%; 45,5%) para os tipos 31/33/45/52/58 de HPV; 33,8% (IC 95%: 13,4%; 49,6%) para os tipos 31/33/52/58 de HPV; 27,6% (IC 95%: <0,0%, 49,3%) para o tipo 56 de HPV; e 22,3% (IC 95%: <0,0%, 58,9%) para o tipo 59 de HPV.

Na população geral do estudo (n= 17.151), a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 23,2% (IC 95%: 5,6%; 37,7%) para os tipos 31/45 de HPV; 19,6% (IC 95%: 8,2%; 29,6%) para os tipos 31/33/45/52/58 de HPV; 21,2% (IC 95%: 9,6%; 31,3%) para os tipos 31/33/52/58 de HPV; 16,8% (IC 95%: <0,0%; 32,8%) para o tipo 56 de HPV; e 39,2% (IC 95%: 8,1%; 60,3%) 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) 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 o Ônus Global de Doença Cervical, Vulvar e Vaginal por HPV em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

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 participantes admitidas nos estudos FUTURE I e FUTURE II. Entre as participantes não infectadas por pelo menos um dos 14 tipos comuns de HPV e/ou que tinham um exame de Papanicolaou negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia (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 33,8% (IC 95%: 20,7%, 44,8%).

Foram conduzidas análises adicionais de eficácia em duas populações clinicamente relevantes: (1) uma população não infectada por HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e cujo resultado do exame de Papanicolaou foi negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de indivíduos virgens e indivíduos logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo, independentemente do status de HPV no período basal, sendo que algumas das participantes apresentavam doença relacionada ao HPV no início da vacinação.

Entre as participantes não infectadas pelo HPV e a população geral do estudo (incluindo participantes com infecção por HPV no início da vacinação), a 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 (veja Tabela 2). Essas reduções foram principalmente devido a reduções nas lesões causadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV. Entre as participantes não infectadas pelo HPV (Figura 1) e a população geral do estudo (Figura 2), o benefício da vacina em relação à incidência global de NIC 2/3 ou AIS (causados por qualquer tipo de HPV) ficou mais evidente com o tempo. Isso 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. Essas pessoas infectadas podem já apresentar NIC 2/3 ou AIS no início da vacinação, e algumas desenvolverão NIC 2/3 ou AIS durante o acompanhamento. A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) reduz a incidência de NIC 2/3 ou AIS causados por 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 o Ônus Global de Doença por HPV em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade Infectadas e Não Infectadas pelo 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 % (IC 95%)
	n	Casos	n	Casos	
Eficácia Profilática em NIC 2/3 ou AIS*	4.616	77	4.680	136	42,7 (23,7;57,3)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	344	--	380	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.557	421	8.592	516	18,4 (7,0; 28,4)***
Eficácia Profilática em NIV 2/3 e NIVa 2/3*	4.688	7	4.735	31	77,1 (47,1; 91,5)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	23	--	30	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.688	30	8.701	61	50,7 (22,5; 69,3)***
Eficácia Profilática em NIC (Qualquer Grau) ou AIS*	4.616	272	4.680	390	29,7 (17,7; 40,0)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	695	--	799	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.559	967	8.592	1189	19,1 (11,9; 25,8)***
Eficácia Profilática em Verrugas Genitais*	4.688	29	4.735	169	82,8 (74,3; 88,8)
Infectados Pelo HPV no Dia 1	--	103	--	181	--
Impacto Sobre a População Geral**	8.688	132	8.701	350	62,5 (54,0; 69,5)***

*Inclui todas as participantes que receberam pelo menos 1 vacinação e que tiveram exame de Papanicolaou negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia e não estavam infectadas pelos 14 tipos comuns de HPV no 1º dia. A contabilização dos casos foi iniciada 1 mês após a 1ª dose.

**Inclui todas as participantes que receberam pelo menos 1 vacinação (independentemente do status de HPV no período basal ou resultado do exame de Papanicolaou no 1º dia). A contabilização dos casos foi iniciada 1 mês após a 1ª dose.

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

IC = Intervalo de Confiança

Figura 1
Incidência Cumulativa de Lesões NIC 2/3 ou AIS (Causadas por Qualquer Tipo de HPV) Entre uma População de Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade Geralmente Não Infectadas pelo HPV - Estudos Clínicos Fase III (FUTURE I e FUTURE II)

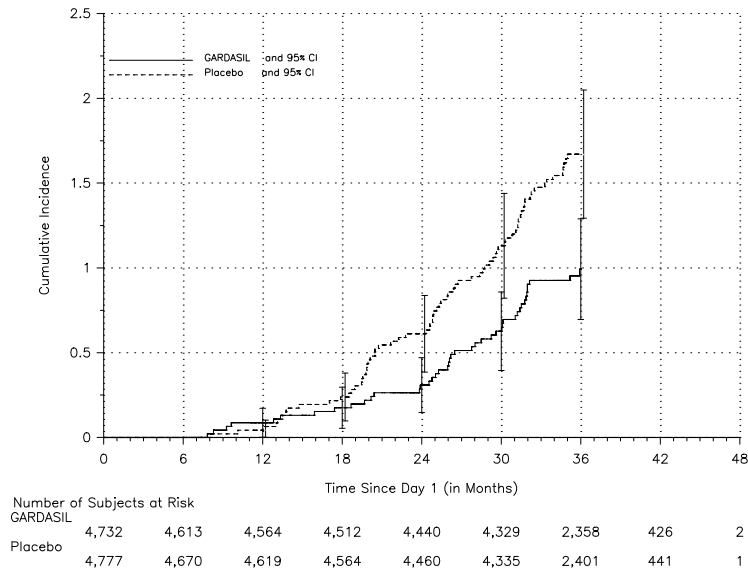
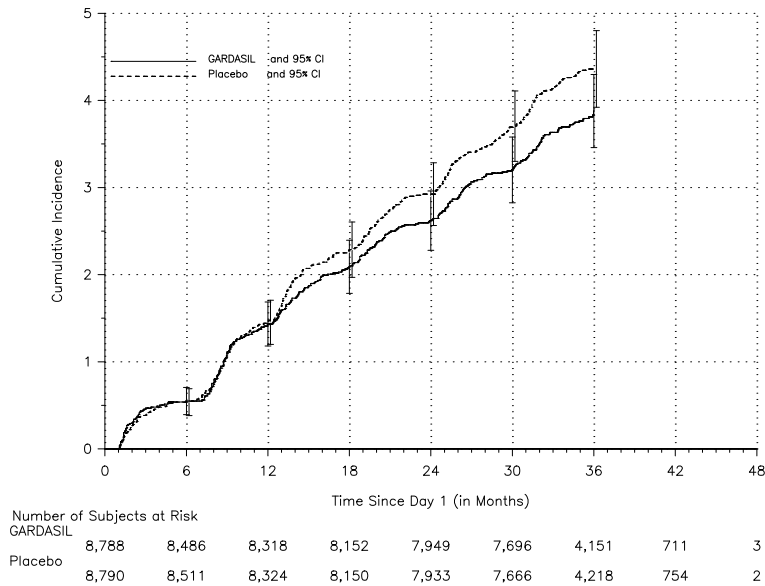


Figura 2
Incidência Cumulativa de Lesões NIC 2/3 ou AIS (Causadas por Qualquer Tipo de HPV) Entre a População Geral de Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade Incluindo Aquelas com Infecção por HPV e NIC 2/3 no Início da Vacinação - Estudos Clínicos Fase III (FUTURE I e FUTURE II)



A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não demonstrou proteger contra as doenças causadas por todos os tipos de HPV e não tratará a doença 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 em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

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 5.442 participantes incluídas no FUTURE I. Foram consideradas duas populações: (1) uma população não infectada por HPV (negativa para os 14 tipos comuns de HPV e cujo resultado do exame de Papanicolaou foi negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia), assemelhando-se a uma população de indivíduos virgens e indivíduos logo após a iniciação sexual; e (2) a população geral do estudo, independentemente do status de HPV no período basal, sendo que algumas das participantes 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 participantes 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 em Meninas e Mulheres de 16 a 26 Anos de Idade

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)	4.870	285	4.758	359	22,7 (9,4; 34,0)
	ASC-H	4.870	59	4.758	89	35,2 (8,9; 54,2)
	LSIL	4.870	864	4.758	1.000	16,1 (8,1; 23,5)
	HSIL	4.870	24	4.758	41	42,7 (2,9; 66,9)
	Colposcopia com Biópsia	4.696	741	4.759	950	21,8 (13,9; 29,1)
	Tratamento Cervical Definitivo	4.696	132	4.759	230	41,9 (27,7; 53,5)
População geral do estudo (Protocolos 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (Teste HC2 Positivo)	9.359	884	8.859	980	14,6 (6,4; 22,1)
	ASC-H	9.359	185	8.859	254	30,9 (16,1; 43,1)
	LSIL	9.359	2.255	8.859	2.399	11,7 (6,4; 16,7)
	HSIL	9.359	153	8.859	169	14,0 (<0,0; 31,3)
	Colposcopia com Biópsia	8.822	2.222	8.856	2.521	12,7 (7,6; 17,6)
Tratamento Cervical Definitivo	8.822	594	8.856	781	23,9 (15,2; 31,7)	
Não infectado pelo HPV (FUTURE I)	Biópsia Genital	1.461	72	1.473	128	43,7 (24,3; 58,4)
	Tratamento Genital Definitivo	1.461	43	1.473	85	49,3 (26,0; 65,7)
População geral do estudo (FUTURE I)	Biópsia Genital	2.672	213	2.671	292	27,8 (13,6; 39,8)
	Tratamento Genital Definitivo	2.672	127	2.671	193	34,7 (17,8; 48,2)

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 Intraepiteliais Escamosas de Grau Baixo.
 HSIL= Lesões Intraepiteliais 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.

Além disso, a administração da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) a uma população de 16 a 26 anos em geral não infectada pelo HPV reduziu a incidência de anormalidades detectadas no exame de Papanicolaou relacionadas ao HPV 16 e ao HPV 18 (ASC-US HR positivo, LSIL ou mais grave) em 92,4% (IC 95%: 83,7%; 97,0%) e 96,9% (IC 95%: 81,6%; 99,9%) no estudo FUTURE I.

Eficácia Profilática – Tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV em Meninos e Homens com 16 a 26 Anos de Idade

Nos estudos clínicos em meninos e homens, a eficácia foi avaliada utilizando os seguintes endpoints: verrugas genitais externas; neoplasia intraepitelial peniana/perineal/perianal (NIP) graus 1/2/3 ou câncer peniano/perineal/perianal; e infecção persistente. A NIP de alto grau está associada a certos tipos de câncer peniano/perineal/perianal. A infecção persistente é um indicador de doença clínica.

As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população de eficácia por protocolo (EPP). Esta população consistiu de indivíduos que receberam todas as 3 vacinações no período de 1 ano após a admissão, não tiveram nenhum desvio importante do protocolo de estudo, e não haviam sido



expostos (PCR negativos e seronegativos) aos tipos relevantes de HPV (Tipos 6, 11, 16, e 18) antes da 1ª dose e até 1 mês após a 3ª dose (7º mês). A eficácia foi medida iniciando-se após a visita do 7º mês.

A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi eficaz na redução da incidência de lesões genitais externas (condiloma e NIP graus 1/2/3) e infecção persistente relacionada aos tipos de HPV da vacina 6, 11, 16 ou 18 em indivíduos PCR negativos e soronegativos no período basal.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra lesões genitais externas relacionadas ao HPV 6, 11, 16 ou 18 (condiloma e NIP graus 1/2/3) foi de 90,4% (IC 95%: 69,2%, 98,1%). As análises dos componentes individuais do *endpoint* demonstraram os seguintes resultados: 89,4% (IC 95%: 65,5%, 97,9%) para condiloma e 100,0% (IC 95%: <0,0%, 100,0%) para NIP graus 1/2/3.

A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) contra infecção persistente relacionada aos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 85,6% (IC 95%: 73,4%, 92,9%). As análises das infecções persistentes relacionadas ao sorotipo individual de HPV demonstraram os seguintes resultados: 88,0% (IC 95%: 66,3%, 96,9%), 93,4% (IC 95%: 56,8%, 99,8%), 78,7% (IC 95%: 55,5%, 90,9%), e 96,0% (IC 95%: 75,6%, 99,9%), para infecção persistente relacionada ao HPV 6, 11, 16 e 18, respectivamente.

Imunogenicidade

Ensaio para Medir a Resposta Imunológica

Foram usados ensaios com padrões específicos por tipo para avaliar a imunogenicidade de cada tipo de HPV da vacina. Esses ensaios mediram os anticorpos contra epítomos neutralizantes 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 e com outros ensaios não são significantes. 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.

Como havia poucos casos de doença em indivíduos que nunca haviam sido expostos 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 esses tipos de HPV.

A imunogenicidade da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) foi avaliada em 20.132 meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade (vacina, N = 10.723; placebo, N = 9.409) e 5.417 meninos e homens de 9 a 26 anos de idade (vacina, N = 3.109; placebo, N = 2.308).

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) à 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.

A imunogenicidade foi medida (1) pela porcentagem de indivíduos soropositivos para anticorpos contra o tipo de HPV relevante da vacina e (2) pela Média Geométrica de Títulos (GMT).

Resposta Imunológica à Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) no 7º Mês em Meninas e Mulheres de 9 a 26 Anos de Idade (Ponto de Tempo Que se Aproxima da Imunogenicidade Máxima)



Na população de imunogenicidade por protocolo de 9 a 26 anos de idade, a soropositividade no 7º mês variou de 99,4% a 99,9% para os 4 tipos da vacina e entre as populações definidas por faixa etária. Os GMTs anti-HPV para todos os tipos diminuíram com a idade. Esse achado é esperado, uma vez que a resposta imunológica às vacinas geralmente diminui com a idade à época da vacinação. A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) permaneceu alta apesar da redução relacionada à idade observada nos GMTs anti-HPV.

Resposta Imunológica à Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) no 7º Mês em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade (Ponto de Tempo Que se Aproxima da Imunogenicidade Máxima)

Na população de imunogenicidade por protocolo de 9 a 26 anos de idade, a soropositividade no 7º mês variou de 97,4% a 99,9% para os 4 tipos da vacina e entre as populações definidas por faixa etária. Os GMTs anti-HPV para todos os tipos diminuíram com a idade (Tabela 4). Esse achado é esperado, uma vez que a resposta imunológica às vacinas geralmente diminui com a idade à época da vacinação. A eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) permaneceu alta apesar da redução relacionada à idade observada nos GMTs anti-HPV.

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

Um estudo clínico comparou as respostas de anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 em meninas adolescentes de 10 a 15 anos de idade com as respostas em meninas e mulheres de 16 a 23 anos. Entre as meninas e mulheres que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), 99,1% a 100% tornaram-se soropositivas 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 nas meninas adolescentes de 10 a 15 anos foram significativamente superiores às observadas no grupo de meninas e mulheres 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 meninas adolescentes com 9 a 15 anos de idade e as respostas de anti-HPV em meninas e mulheres com 16 a 26 anos no banco de dados combinado dos estudos de imunogenicidade da vacina.

As respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 (GMTs) foram comparadas entre meninos adolescentes de 9 a 15 anos de idade e meninos e homens de 16 a 26 anos de idade. Entre os indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), 97,4% a 99,9% se tornaram anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 soropositivos em 1 mês após a 3ª dose. As respostas anti-HPV de meninos adolescentes de 9 a 15 anos de idade foram significativamente superiores às observadas em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade.

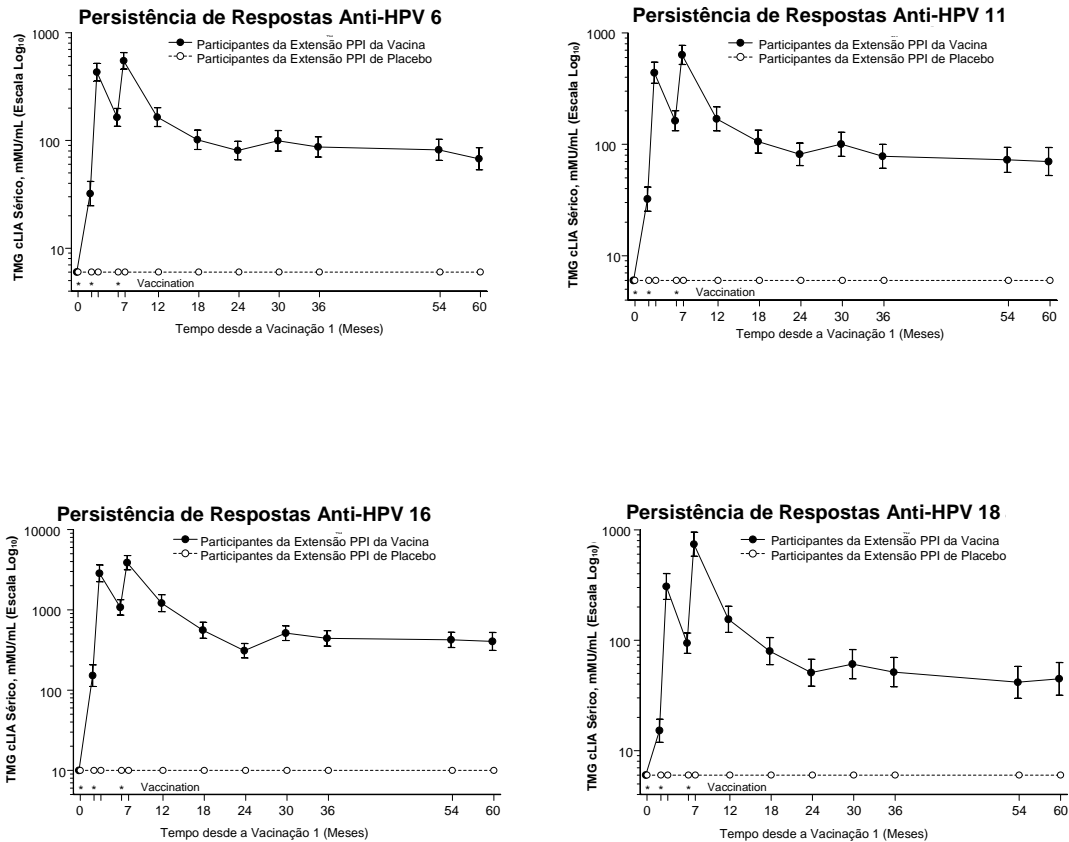
Com base nessa ligação de imunogenicidade, a eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em meninas adolescentes de 9 a 15 anos é comparável à eficácia observada em meninas e mulheres de 16 a 26 anos. Além disso, a eficácia da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em meninos adolescentes de 9 a 15 anos é comparável à eficácia observada nos estudos em meninos e homens de 16 a 26 anos.

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

A duração da imunidade após um esquema completo de imunização com a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) não foi estabelecida. Após atingindo o pico no 7º mês, os níveis anti-GMTs para todos os tipos de HPV diminuíram até o 24º mês e depois se estabilizaram em níveis superiores aos do período basal.

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 indivíduos vacinados que eram soropositivos para o(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da vacinação.

Em um estudo para avaliar a capacidade de indução da memória imunológica, indivíduos 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. Esses indivíduos apresentaram resposta anamnética rápida e intensa 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 4). Uma semana pós-dose de reforço, 87,2%, 94,9%, 86,4% e 95,2% dos indivíduos apresentaram GMTs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 mais altos que os detectados no 60º mês.

Além disso, um subgrupo de indivíduos que receberam uma série primária de 3 doses da vacina tornaram-se nominalmente soronegativos para o anti-HPV 18 no 60º mês. Embora esses indivíduos fossem nominalmente soronegativos para o anti-HPV 18, não foram detectados casos de doença

relacionada ao HPV 18 entre eles. Eles também apresentaram memória imunológica: quando 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 soropositivos anti-HPV 18 em 1 semana e 1 mês após o reforço, respectivamente; 73% apresentaram em 1 mês após o reforço níveis anti-HPV 18 que foram maiores que seus níveis no 7º mês (1 mês após a 3ª dose).

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)				

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 **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

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 sua lesão precursora, neoplasia intraepitelial cervical [NIC] de grau 1 e NIC de graus 2/3) e de adenocarcinoma do colo do útero (e sua lesão precursora, adenocarcinoma *in situ* [AIS]). O HPV também causa um subgrupo de câncer da vulva e da vagina e suas lesões precursoras, neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) e neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa).

A infecção por HPV é muito comum. A maioria das infecções por HPV desaparece sem sequelas, porém algumas evoluem para câncer do colo do útero e/ou outras doenças relacionadas ao HPV. Sem vacinação, mais de 50% dos indivíduos sexualmente ativos serão infectados pelo HPV ao longo de suas vidas. Os homens desempenham função importante na transmissão do HPV a suas parceiras sexuais. Vários estudos prospectivos demonstraram alto nível de concordância de HPV entre os casais infectados recentemente, indicando a transmissão de HPV entre os casais (homem para mulher, e mulher para homem). Estes dados corroboram de forma consistente a natureza sexualmente transmissível do HPV e a função dos homens na infecção de mulheres, que subsequentemente podem desenvolver câncer e verrugas anogenitais relacionados ao HPV. Com base nessas diversas linhas de evidências, espera-se que a diminuição do risco de infecção por HPV em homens através da vacinação diminua o risco de infecção de suas parceiras sexuais, proporcionando consequentemente benefício adicional à saúde pública.

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.

A infecção por HPV 6 e HPV 11 também causa verrugas genitais (condiloma acuminado) que são crescimentos da mucosa cervicovaginal, vulvar, perianal e intra-anal 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 infecção por HPV está fortemente associada ao câncer anal. A grande maioria dos casos de câncer anal são de carcinoma de célula escamosa (CCE). O CCE do canal anal é HPV positivo em 84% dos casos entre homens e mulheres. O HPV 16 (73%) e o HPV 18 (5%) são os tipos mais comumente associados.

Aproximadamente 560.000 novos casos de câncer de célula escamosa de cabeça e pescoço (CCECP) e 250.000 óbitos decorrentes de CCECP são relatados anualmente em todo o mundo. Globalmente, 2/3 dos casos de CCECP ocorrem em homens. Carcinomas de célula escamosa orofaríngea (CCEOF) são um tipo de CCECP. Os CCEOFs que tendem a ocorrer em homens jovens não-fumantes/não-consumidores de álcool respondem por aproximadamente 24-36% dos CCEOFs em todo o mundo. A infecção por HPV 16 oral foi associada a um risco significativamente



elevado de desenvolvimento de CCECP. O HPV 16 é detectado em >90% dos casos de CCEOF HPV-positivos.

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:

- 70% dos casos de câncer do colo do útero, AIS e NIC 3;
- 50% dos casos de NIC 2;
- 70% dos casos de câncer da vulva e da vagina relacionados ao HPV, NIV 2/3, e NIVa 2/3;
- 90% dos casos de câncer anal relacionado ao HPV e suas lesões precursoras; e
- 60% dos casos de câncer de pênis relacionados ao HPV.

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.

O HPV tipo 16 causa aproximadamente:

- 90% dos carcinomas de célula escamosa orofaríngea.

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 frequente (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. Como 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, a triagem de rotina do colo de útero continua decisivamente importante e deverá seguir as recomendações locais.

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.

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 lesões genitais externas 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 contra-indicações 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 **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

Estudos em Ratas

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.

Estudos Clínicos em Humanos

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 **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Durante os estudos clínicos, 3.819 mulheres (vacina, N = 1.894; placebo, N = 1.925) relataram pelo menos uma gravidez. As proporções globais de casos de gravidez que resultaram em um desfecho adverso, definidas como os números combinados de aborto espontâneo, morte fetal tardia e casos de anomalia congênita do número total de desfechos de gravidez para os quais um desfecho era conhecido (e excluindo interrupções eletivas), foram de 22,6% (446/1.973) nas mulheres que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e 23,1% (460/1.994) nas mulheres 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 1 caso no grupo que recebeu placebo. Em contrapartida, nos casos de gravidez com início mais de 30 dias após a vacinação, foram observados 40 casos de anomalia congênita no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) em comparação a 33 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 45 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 nutrízes.



No total, 1.133 nutrízes receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo que estavam amamentando em qualquer momento durante os estudos clínicos Fase III. Nesses estudos, 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 nutrízes e as mulheres que não amamentaram durante a administração da vacina.

Uso em crianças

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.



A vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) administrada a ratos machos em uma dose de 120 mcg de proteínas totais, que corresponde a aproximadamente 200 vezes mais que a dose planejada para humanos, não apresentou efeitos sobre o desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade, contagem de esperma e mobilidade do esperma, e não houve nenhuma alteração macroscópica ou histomorfológica relacionada à vacina nos testículos e nenhum efeito no peso dos testículos.

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 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, anti-inflamatórios, 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. Por outro lado, em um estudo clínico em meninos e homens (16 a 26 anos de idade), 10,3%, 7,8%, 6,8%, 3,4% e 2,6% dos indivíduos utilizaram analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos, anti-histamínicos e vitaminas, 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 imunossuppressores inalatórios, tópicos e parenterais, respectivamente. Em um estudo clínico que incluiu meninos e homens (16 a 26 anos de idade), 1,0% (n = 21) utilizaram corticosteroides de uso sistêmico. Os corticosteroides foram administrados a todos os indivíduos 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 poucos indivíduos 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 **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.

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

Nos sete estudos clínicos (seis 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 10.088 voluntários (6.995 meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e 3.093 meninos e homens de 9 a 26 anos de idade na admissão) que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e 7.995 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 nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5
Experiências Adversas no Local da Injeção e Sistêmicas Relacionadas à Vacina Quadrivalente Recombinante contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18): Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade*

Experiência Adversa (1 a 5 dias após a vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 6.995) %	Placebo contendo Adjuvante AAHS** (N= 5.372) %	Placebo de Solução Fisiológica (N= 320) %
Local da administração			
Dor	81,5	70,6	48,6
Inchaço	23,5	14,2	7,3
Eritema	21,9	15,6	12,1
Hematoma	2,9	2,8	1,6
Prurido	2,7	2,3	0,6
Experiência Adversa (1 a 15 dias após a vacinação)			
	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 6.995) %	Placebo*** (N= 5.692) %	
Sistêmica			
Cefaleia	20,5	20,3	
Febre	10,1	8,4	
Náusea	3,7	3,4	
Tontura	2,9	2,7	
Dor nas extremidades	1,5	1,0	

* 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.

** hidroxifosfato sulfato de alumínio amorfo

*** Placebo contendo e/ou não contendo alumínio

No geral, das meninas e mulheres que relataram uma reação no local da injeção, 94,2% consideraram a experiência adversa no local da injeção como de intensidade leve a moderada.

Além disso, broncospasmo foi relatado muito raramente como uma experiência adversa séria.

Tabela 6
Eventos Adversos no Local da Injeção e Sistêmicos Relacionados à Vacina em Meninos e Homens com 9 a 26 Anos de Idade*

Evento Adverso (1 a 5 Dias Pós-vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 3.093) %	Placebo contendo Adjuvante HSAA** (N= 2.029) %	Solução Salina Placebo (N= 274) %
<i>Local da Injeção</i>			
Dor	61,4	50,8	41,6
Eritema	16,7	14,1	14,5
Inchaço	13,9	9,6	8,2
Hematoma	1,0	0,3	3,3
Evento Adverso (1 a 15 Dias Pós-vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N= 3.093) %	Placebo*** (N= 2.303) %	
<i>Sistêmico</i>			
Cefaleia	7,5	6,7	
Febre	6,3	5,1	

* As reações 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 com frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.

** hidroxifosfato sulfato de alumínio amorfo

*** Placebo contendo e/ou não contendo alumínio

Dos meninos e homens que relataram uma reação no local da injeção, 96,4% consideraram-na de intensidade leve ou moderada.

Avaliação de Febre Pós-dose

Avaliação da Febre por Dose em Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade

Uma análise de febre em meninas e mulheres por dose é apresentada na Tabela 7. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para o equivalente oral.

Tabela 7
Avaliação de Febre Pós-Dose em Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade (1 a 5 Dias Após a Vacinação)

Temperatura (°C)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (% ocorrência)			Placebo* (% ocorrência)		
	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	3,6	4,0	4,4	3,4	3,8	3,5
≥38,9	0,4	0,5	0,5	0,4	0,6	0,6

* Placebo contendo e/ou não contendo alumínio

Avaliação da Febre por Dose em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade

Uma análise da febre em meninos e homens por dose é mostrada na Tabela 8. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para o equivalente oral.



Tabela 8
Avaliação de Febre Pós-Dose em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade
(1 a 5 Dias Após a Vacinação)

Temperatura (°C)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (% ocorrência)			Placebo* (% ocorrência)		
	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	2,4	2,5	2,3	2,1	2,2	1,6
≥38,9	0,6	0,5	0,5	0,5	0,3	0,3

* Placebo contendo e/ou não contendo alumínio

Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas

As experiências adversas sistêmicas comuns por todas as causas observadas em meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e em meninos e homens de 9 a 26 anos de idade 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 nas Tabelas 9 e 10.

Tabela 9
Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas em Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade*

Reações Adversas (1 a 15 Dias Após a Vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N = 6.995) %	Placebo** (N = 5.692) %
Cefaleia	28,1	28,1
Pirexia	12,7	11,6
Náusea	5,9	5,5
Nasofaringite	5,8	5,8
Tontura	4,0	3,9
Diarreia	3,4	3,3
Dor nas extremidades	2,7	2,4
Dor abdominal superior	2,6	2,5
Vômitos	2,0	1,7
Tosse	1,7	1,5
Mialgia	1,8	1,6
Infecção do trato respiratório superior	1,6	1,5
Dor de dente	1,5	1,4
Mal-estar	1,3	1,3
Artralgia	1,1	0,9
Enxaqueca	1,0	1,0
Congestão nasal	0,9	0,7
Insônia	0,9	0,8

* As reações adversas desta tabela são as que foram observadas entre os que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) com frequências de pelo menos 1,0% e maior ou igual às observadas entre os que receberam o controle de AAHS ou solução salina de placebo.

** Placebo contendo e/ou não contendo alumínio

Tabela 10
Experiências Adversas Sistêmicas Comuns por Todas as Causas em Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade

Reações Adversas (1 a 15 Dias Após a Vacinação)	Vacina Quadrivalente Recombinante Contra Papilomavírus Humano (Tipos 6, 11, 16 e 18) (N = 3.093) %	Placebo** (N = 2.303) %
Cefaleia	12,3	11,2
Pirexia	8,3	6,5
Dor orofaríngea	2,8	2,1
Diarreia	2,7	2,2
Nasofaringite	2,6	2,6
Náusea	2,0	1,0
Infecção do trato respiratório superior	1,5	1,0
Dor abdominal superior	1,4	1,4
Mialgia	1,3	0,7
Tontura	1,2	0,9
Vômitos	1,0	0,8

* As reações adversas desta tabela são as que foram observadas entre os que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) com frequências de pelo menos 1,0% e maior ou igual às observadas entre os que receberam o controle de AAHS ou solução salina de placebo.
 ** Placebo contendo e/ou não contendo alumínio

Experiências Adversas Graves na População Total do Estudo

Duzentos e cinquenta e oito indivíduos de um total de 29.323 indivíduos (meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 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 0,04% 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	[0,02% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (3 casos) versus 0,02% para placebo(2 casos)],
gastroenterite	[0,02% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (3 casos) versus 0,02% para placebo(2 casos)],
apendicite	[0,03% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (5 casos) versus 0,02% para placebo(1 caso)],
doença inflamatória pélvica	[0,02% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (3 casos) versus 0,03% para placebo(4 casos)].
infecção do trato urinário	[0,01% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (2 casos) versus 0,01% para placebo(2 casos)].



pneumonia	[0,01% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (2 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
pielonefrite	[0,01% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (2 casos) versus 0,02% para placebo (3 casos)],
embolia pulmonar	[0,01% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) (2 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)].

Um caso de broncoespasmo (0,006% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18); 0,0% para placebo) e 2 casos de asma (0,01% para vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18); 0,0% para placebo) foram relatados como experiências adversas sistêmicas graves que ocorreram após qualquer visita de vacinação.

Além disso, houve um indivíduo nos estudos clínicos, do grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18), 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 na População Total do Estudo

Em todos os estudos clínicos, foram relatados 39 óbitos (vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) N = 21 ou 0,1%; placebo N = 18 ou 0,1%) em 29.323 indivíduos (vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) N = 15.706; placebo N = 13.617) (meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade; e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade). 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 (5 indivíduos que receberam a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16 e 18] e 4 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 6 indivíduos que receberam placebo), ferida por arma de fogo (1 indivíduo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano [tipos 6, 11, 16 e 18] e 3 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, 1 caso de tuberculose pulmonar, 1 caso de hipertireoidismo, 1 caso de embolia pulmonar pós-cirúrgica e insuficiência renal aguda, 1 caso de lesão cerebral traumática/parada cardíaca, 1 caso de lúpus eritematoso sistêmico, 1 caso de acidente vascular cerebral, 1 caso de câncer de mama, e 1 caso de câncer nasofaríngeo no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) e 1 caso de asfixia, 1 caso de leucemia linfocitária aguda, 1 caso de intoxicação química, e 1 caso de isquemia miocárdica no grupo placebo.

Distúrbios Autoimunes Sistêmicos

Nos estudos clínicos, os meninos e homens (9 a 26 anos de idade) e as meninas e mulheres (9 a 45 anos de idade) foram avaliados quanto a novas condições médicas que ocorreram durante o curso de acompanhamento. Novas condições médicas potencialmente indicativas de distúrbios imunológicos sistêmicos que foram observadas no grupo que recebeu a vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo estão ilustradas nas Tabelas 11 e 12. Esta população inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose da vacina quadrivalente recombinante contra papilomavírus humano (tipos 6, 11, 16 e 18) ou placebo, e tiveram dados de segurança disponíveis.

Tabela 11

Resumo das Meninas e Mulheres de 9 a 45 Anos de Idade Que Relataram Uma Condição 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 =12.613)	Placebo* (N =11.314)
	n (%)	n (%)
Artralgia/Artrite/Artropatia**	149 (1,2)	129 (1,1)
Tiroidite Autoimune	4 (0,0)	1 (0,0)
Doença Celíaca	10 (0,1)	6 (0,1)
Diabetes Mellitus Insulino-dependente	2 (0,0)	2 (0,0)
Eritema Nodoso	3 (0,0)	4 (0,0)
Hipertiroidismo***	33 (0,3)	28 (0,2)
Hipotiroidismo†	51 (0,4)	63 (0,6)
Doença Intestinal Inflamatória‡	10 (0,1)	10 (0,1)
Esclerose Múltipla	2 (0,0)	5 (0,0)
Nefrite¶	2 (0,0)	5 (0,0)
Neurite Óptica	2 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbio de Pigmentação§	5 (0,0)	3 (0,0)
Psoríase#	13 (0,1)	15 (0,1)
Fenômeno de Raynaud	3 (0,0)	4 (0,0)
Artrite Reumatóide††	9 (0,1)	4 (0,0)
Escleroderma/Morfeia	3 (0,0)	1 (0,0)
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,0)	0 (0,0)
Lúpus Eritematoso Sistêmico	1 (0,0)	3 (0,0)
Uveíte	4 (0,0)	1 (0,0)
Todas as Condições	307 (2,4)	284 (2,5)
<p>*Placebo contendo e/ou não contendo alumínio **Artralgia/Artrite/Artropatia inclui os seguintes termos: Artralgia, Artrite, Artrite reativa e Artropatia ***Hipertiroidismo inclui os seguintes termos: doença de Basedow, bócio, bócio tóxico nodular e hipertiroidismo † Hipotiroidismo inclui os seguintes termos: hipotiroidismo e tiroidite ‡ Doença intestinal inflamatória inclui os seguintes termos: colite ulcerativa, doença de Crohn e doença intestinal inflamatória ¶ Nefrite inclui os seguintes termos: nefrite, lesão mínima por Glomerulonefrite, Glomerulonefrite proliferativa § Distúrbio de pigmentação inclui os seguintes termos: Distúrbio de pigmentação, Despigmentação cutânea e Vitiligo # Psoríase inclui os seguintes termos: Psoríase, Psoríase Pustular, e Artropatia psoriática †† Artrite Reumatóide inclui artrite reumatóide e artrite reumatóide juvenil. Um indivíduo contabilizado no grupo de artrite reumatóide relatou artrite reumatóide como uma experiência adversa no Dia 130. N = Número de indivíduos admitidos n = Número de indivíduos com novas condições médicas específicas NOTA: Embora um indivíduo possa ter apresentado duas ou mais novas condições médicas, o indivíduo é contabilizado apenas uma vez dentro de uma categoria. O mesmo indivíduo pode aparecer em diferentes categorias.</p>		

Tabela 12
Resumo dos Meninos e Homens de 9 a 26 Anos de Idade Que Relataram Uma Condição 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 = 3.093)	Placebo* (N = 2.303)
	n (%)	n (%)
Alopecia Areata	2 (0,1)	0 (0,0)
Espondilite Anquilosante	1 (0,0)	2 (0,1)
Artralgia/Artrite/Artrite Reativa	30 (1,0)	17 (0,7)
Trombocitopenia Autoimune	1 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes Mellitus Tipo 1	3 (0,1)	2 (0,1)
Hipertiroidismo	0 (0,0)	1 (0,0)
Hipotiroidismo	3 (0,1)	0 (0,0)
Doença Intestinal Inflamatória***	1 (0,0)	2 (0,1)
Miocardite	1 (0,0)	1 (0,0)
Proteinúria	1 (0,0)	0 (0,0)
Psoríase	0 (0,0)	4 (0,2)
Despigmentação cutânea	1 (0,0)	0 (0,0)
Vitiligo	2 (0,1)	5 (0,2)
Todas as Condições	46 (1,5)	34 (1,5)

*Placebo contendo e/ou não contendo alumínio
**Hipotiroidismo inclui os seguintes termos: hipotiroidismo e tireoidite autoimune
***Doença intestinal inflamatória inclui os seguintes termos: colite ulcerativa e doença de Crohn
N = Número de indivíduos que receberam pelo menos uma dose de vacina ou placebo.
n = Número de indivíduos com novas condições médicas específicas
NOTA: Embora um indivíduo possa ter apresentado duas ou mais novas condições médicas, o indivíduo é contabilizado apenas uma vez dentro de uma categoria. O mesmo indivíduo pode aparecer em diferentes categorias.

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.

Infecções e infestações: celulite

Distúrbios do sangue e sistema linfático: linfadenopatia.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, síndrome de Guillain-Barré, cefaleia, síncope algumas vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos.

Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, mialgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: astenia, calafrios, fadiga, mal-estar.



Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, broncospasmo 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 022011

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/05/2011.

