IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GARDASIL®
vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante)

APRESENTAÇÕES
GARDASIL® é uma suspensão injetável estéril para administração intramuscular. A vacina é apresentada em cartuchos com 10 frascos-ampola de dose única ou 1 seringa preenchida.

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (9 A 45 ANOS PARA MENINAS E MULHERES E 9 A 26 ANOS PARA MENINOS E HOMENS)

COMPOSIÇÃO
Ingredientes ativos: cada dose de 0,5 mL da vacina quadrivalente 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.
Excipientes: alumínio (como o adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo), cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis. O produto não contém conservantes ou antibióticos.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
GARDASIL® é indicada para a prevenção de cânceres do colo do útero, da vulva, da vagina e de ânus; lesões pré-cancerosas ou displásicas; verrugas genitais e infecções causadas pelo papilomavírus humano (HPV).
GARDASIL® é indicada para meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade para prevenir as seguintes doenças:
- cânceres de colo do útero, da vulva, da vagina e de ânus causados pelos tipos de HPV 16 e 18;
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.

Além de infecções e as seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18:
- 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 2/3;
- neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) de grau 2/3;
- NIV de grau 1 e NIVA de grau 1;
- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de graus 1, 2 e 3.

GARDASIL® é indicada para meninos e homens de 9 a 26 anos de idade para prevenção das seguintes doenças causadas pelos tipos de HPV incluídos na vacina:
- câncer de ânus causado pelos tipos de HPV 16 e 18;
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas pelos tipos de HPV 6 e 11.

Além das seguintes lesões pré-cancerosas ou displásicas causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18:
- neoplasia intraepitelial anal (NIA) de graus 1, 2 e 3.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos clínicos
A NIC 2/3 e o AIS são precursores imediatos do carcinoma escamoso 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 desfecho final para os estudos de eficácia das vacinas HPV devido à importância em se empregar 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 alto grau, incluindo carcinoma *in situ)* e o AIS são os desfechos finais mais adequados para demonstrar a prevenção do câncer do colo do útero por meio das vacinas HPV.
A NIC 3 e o AIS são classificados como tumores do colo do útero estágio 0 de acordo com a FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia). A NIV 2/3 e a NIVA 2/3 são os precursores imediatos dos cânceres de vulva e 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 (alto grau) estão associados ao HPV, sendo mais comumente detectado o HPV 16. A eritroplasia de Queyrat, a doença de Bowen e a papulose de Bowen são apresentações clínicas de NIP de alto grau. Até 33% dos casos da doença de Bowen e de eritroplasia de Queyrat estão associadas ao câncer invasivo. A papulose de Bowen raramente progride para malignidade.
A eficácia de GARDASIL® foi avaliada em seis estudos clínicos de fases 2 e 3, controlados com placebo, duplo-cegos e randômicos. O primeiro estudo de fase 2 avaliou o componente HPV 16 de GARDASIL® (Protocolo 005, N = 2.391 meninas e mulheres) e o segundo avaliou todos os componentes de GARDASIL® (Protocolo 007, N = 551 meninas e mulheres). Três estudos de fase 3, conhecidos como FUTURE (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease – Mulheres Unidas para Reduzir Unilateralmente a Doença Endo/Ectocervical), avaliaram GARDASIL® em 5.442 (FUTURE I), 12.157 (FUTURE II) e 3.817 (FUTURE III) meninas e mulheres. Um quarto estudo de fase 3, Protocolo 020, avaliou GARDASIL® em 4.055 meninos e homens, incluindo um subgrupo de 598 (GARDASIL® = 299 e placebo = 299) homens que se autoidentificaram como homens que fazem sexo com homens (população HSH). Juntos, esses estudos avaliaram 24.358 meninas e mulheres com 16 a 45 anos de idade e 4.055 meninos e homens com 16 a 26 anos de idade na inclusão. A duração mediana do acompanhamento foi de 4,0; 3,0; 3,0; 3,0; 4,0 e 2,9 anos para o Protocolo 005, o Protocolo 007, o FUTURE I, o FUTURE II, FUTURE III e nos estudos de base do Protocolo 020, respectivamente. Os participantes receberam GARDASIL® ou placebo no dia da inclusão e 2 e 6 meses depois. A eficácia foi analisada para cada estudo individualmente e combinada em todos os estudos conduzidos em meninas e mulheres.
Os estudos não tiveram fase de seleção; portanto, foram incluídos nos estudos indivíduos que haviam sido expostos a um tipo de HPV da vacina antes da inclusão. No total, 73% das meninas e mulheres com 16 a 26 anos de idade e 67% das mulheres de 24 a 45 anos de idade nunca haviam sido expostas a nenhum dos quatro tipos de HPV da vacina na inclusão. 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 inclusão. Os participantes que nunca haviam sido expostos a nenhum desses tipos de HPV continuaram sob risco de infecção e doença causada pelos quatro tipos de HPV da vacina. Entre as mulheres de 24 a 45 anos de idade, apenas 0,4% foram expostas a todos os 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 de HPV 6, 11, 16 e 18 em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade.

GARDASIL® foi altamente eficaz na redução da incidência de casos de câncer do colo do útero, vulvar e vaginal; de 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 de HPV 6, 11, 16 e 18. 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 de HPV 6, 11, 16 e 18 na população de eficácia por protocolo (EPP), composta por participantes que receberam as três doses até um ano após a inclusão, que não tiveram violação importante do protocolo do estudo e nunca haviam sido expostos 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 de GARDASIL® contra NIC 2/3 ou AIS relacionados aos tipos de HPV 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 GARDASIL®; no primeiro caso foram detectados o HPV 16 e o HPV 52. Essa participante tinha infecção crônica pelo HPV 52 (infecção no 1º dia e nos meses 32,5 e 33,6) em 8 de 11 amostras, incluindo o tecido retirado durante o LEEP (Procedimento de Eletroexcisão de Alça). O HPV 16 foi encontrado em 1 de 11 amostras no mês 32,5. 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 um 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 de GARDASIL® 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 de GARDASIL® 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 de GARDASIL® contra NIV 2/3 relacionadas aos tipos de HPV 16 ou 18 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 de GARDASIL® contra NIVA 2/3 relacionadas aos tipos de HPV 16 ou 18 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 de GARDASIL® contra NIC (NIC 1, NIC 2/3) ou AIS relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 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 de GARDASIL® contra lesões genitais relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18 (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 de GARDASIL® contra verrugas genitais relacionadas aos tipos de HPV 6 ou 11 foi de 99,0% (IC 95%: 96,2%, 99,9%) nos protocolos combinados.
No estudo de extensão de longo prazo do FUTURE II, 2.536 mulheres de 16 a 23 anos de idade foram acompanhadas durante a vacinação com GARDASIL® no estudo de base. Na população EPP, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de NIC de alto grau relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18) até aproximadamente 14 (média de acompanhamento 11,9 anos). Neste estudo, a duração da proteção foi estatisticamente demonstrada em aproximadamente 12 anos.
Análise suplementar da eficácia para os desfechos de câncer em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade.
Em uma análise suplementar, a eficácia de GARDASIL® foi avaliada contra câncer do colo do útero classificado pela FIGO como estágio 0 (NIC 3 e AIS) relacionado aos tipos de HPV 16 e 18 e quanto aos precursores imediatos dos cânceres vulvar e vaginal (NIV 2/3 ou NIVA 2/3) na população EPP e na população de intenção de tratamento 2 (MITT-2) modificada. A população (MITT-2) consistia de participantes que não tinham o tipo de HPV relevante (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da 1ª dose, receberam pelo menos uma dose da vacina ou placebo e tiveram pelo menos uma consulta de acompanhamento após o 30º dia. A população (MITT-2) difere da população EPP na medida em que inclui participantes com violações de protocolo importantes e que foram infectadas por um tipo de HPV da vacina durante o período de vacinação. Na população MITT-2, a eficácia foi avaliada a partir de 30 dias após a administração da 1ª dose.
A eficácia de GARDASIL® contra doença relacionada aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 96,9% (IC 95%: 88,4%, 99,6%), 100% (IC 95%: 30,6%, 100,0%) e 100% (IC 95%: 78,6%; 100,0%) para NIC 3, AIS e NIV 2/3 ou NIVA 2/3, respectivamente, na população EPP. A eficácia de GARDASIL® contra doença relacionada aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 96,7% (IC 95%: 90,2%, 99,3%), 100% (IC 95%: 60,0%, 100,0%) e 97,0% (IC 95%: 82,4%, 99,9%) para NIC 3, AIS e NIV 2/3 ou NIVA 2/3, respectivamente, na população MITT-2.
A eficácia profilática contra infecção persistente ou doença 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 GARDASIL®, nenhum caso foi observado devido ao enfraquecimento da imunidade.
GARDASIL® 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 prévia pelos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18.
As participantes que já estavam infectadas por um ou mais tipos de HPV relacionados à GARDASIL® antes da vacinação ficaram protegidas contra doença clínica causada por outros tipos de HPV da vacina.
As participantes com evidência de infecção prévia que havia sido eliminada no início da vacinação ficaram protegidas da reaquisição ou recorrência de infecção que resultasse em doença clínica.
As participantes que receberam GARDASIL®, 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 com um tipo de HPV da vacina na inclusão do estudo, porém sem evidência de resposta imune a ele.
Eficácia profilática em população geralmente não infectada pelo HPV e na população geral do estudo – tipos de HPV 31, 33, 45, 52, 56, 58 e 59 em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade.
A eficácia de proteção cruzada de GARDASIL® foi avaliada no banco de dados combinados dos estudos FUTURE I e FUTURE II (N = 17.599). O desfecho primário dessa análise foi a incidência combinada de NIC relacionada aos tipos de HPV 31 e 45 (graus 1, 2 e 3) ou AIS. O desfecho secundário dessa análise foi a incidência combinada de NIC (graus 1, 2 e 3) relacionada aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 ou AIS. Também foram conduzidas análises para avaliar a eficácia quanto a NIC (graus 1, 2 e 3) ou AIS causados pelos tipos de HPV não contidos na vacina individualmente. Entre as participantes não infectadas pelos tipos de HPV relevantes da vacina no 1º dia (população MITT-2, n = 16.895 para o desfecho composto 31 e 45 e n = 16.969 para o desfecho composto 31, 33, 45, 52 e 58), observou-se tendência à redução na incidência de NIC (graus 1, 2 e 3) ou AIS relacionados aos tipos de HPV 31 e 45 e relacionados aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58. A administração de GARDASIL® reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2 e 3) relacionada ao HPV 31 e HPV 45 em 37,3% (IC 95%: 17,0%, 52,8%) em comparação com o placebo. A administração de GARDASIL® reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2 e 3) ou AIS relacionados aos tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 em 26,4% (IC 95%: 12,9%, 37,8%), em comparação com o placebo. A eficácia foi conduzida por reduções nos desfechos relacionados aos tipos de HPV 31, 33, 52 e 58. Não houve evidência clara de eficácia para o tipo de HPV 45. Para os tipos de HPV individuais não contidos na vacina (HPV 31, 33, 52 e 58), foi obtida significância estatística apenas para eficácia contra o HPV 31. Além disso, a eficácia obtida para o HPV 31 foi menor que aquela oferecida contra os tipos vacinais (HPV 6, 11, 16 e 18).
Em uma análise *post hoc*, a administração profilática de GARDASIL® também reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2 e 3) ou AIS relacionados aos tipos de HPV 56 e 59, 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 de HPV mais comuns e com resultado de exame de Papanicolaou negativo para LIE [Lesões Intraepiteliais 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 de GARDASIL® a participantes não infectadas pelo HPV reduziu a incidência de NIC (graus 1, 2 e 3) ou AIS relacionados aos tipos de HPV 31, 33, 52 e 58, NIC (graus 1, 2, 3), NIC (graus 1, 2 e 3) ou AIS relacionados ao HPV 56 e NIC ou AIS relacionados ao HPV 59. 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), GARDASIL® reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 43,6% (IC 95%: 12,9%; 64,1%) para os HPV 31 e 45; 29,2% (IC 95%: 8,3%, 45,5%) para os HPV 31, 33, 45, 52 e 58; 33,8% (IC 95%: 13,4%, 49,6%) para os HPV 31, 33, 52 e 58; 27,6% (IC 95%: <0,0%, 49,3%) para o HPV 56 e 22,3% (IC 95%: <0,0%, 58,9%) para o HPV 59.

Na população geral do estudo (n= 17.151), GARDASIL® reduziu a incidência de NIC (qualquer grau) ou AIS em 23,2% (IC 95%: 5,6%, 37,7%) para os HPV 31 e 45; 19,6% (IC 95%: 8,2%, 29,6%) para os HPV 31, 33, 45, 52 e 58; 21,2% (IC 95%: 9,6%, 31,3%) para os HPV 31, 33, 52 e 58: 16,8% (IC 95%: <0,0%, 32,8%) para o HPV 56 e 39,2% (IC 95%: 8,1%, 60,3%) para o HPV 59.

As análises de eficácia da proteção cruzada demonstram que a administração profilática de GARDASIL® reduz o risco de aquisição de NIC 1, NIC 2/3 e AIS causados pelos HPV 31, 33, 52, 56, 58 e 59.

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 de GARDASIL® 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 com exame de Papanicolaou negativo para LIE [Lesão Intraepitelial Escamosa] no 1º dia (população MITT-2), a administração de GARDASIL® reduziu a incidência de NIC 2/3 ou AIS causados pelos tipos de HPV contidos ou não 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 de HPV mais comuns e com resultado do exame de Papanicolaou 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), GARDASIL® 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. Essas reduções foram principalmente em razão de reduções nas lesões causadas pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Entre as participantes não infectadas pelo HPV e a população geral do estudo, 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 GARDASIL® não afeta o curso de infecções 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. GARDASIL® reduz a incidência de NIC 2/3 ou AIS causados por infecções pelos tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 e 59 que ocorrem após o início da vacinação.

GARDASIL® não demonstrou proteger contra as doenças causadas por todos os tipos de HPV e não tratará a doença estabelecida. A eficácia global de GARDASIL® variará com a prevalência de infecção e doença por HPV no período basal, a incidência de infecções contra as quais GARDASIL® apresentou proteção e de infecções contra as quais a vacina demonstrou não proporcionar proteção.

Impacto nas taxas de anormalidades no exame de Papanicolaou e de procedimentos cervicais, vulvares e vaginais em meninas e mulheres de 16 a 26 anos de idade

O impacto de GARDASIL® nas taxas de exames de Papanicolaou anormais e procedimentos cervicais (biópsia guiada pela colposcopia e tratamento definitivo), independentemente dos tipos de HPV causais, foi avaliado em 18.150 participantes incluídas no Protocolo 007, no FUTURE I e no FUTURE II. O impacto de GARDASIL® nas 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 de HPV mais comuns e com resultado do exame de Papanicolaou 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, GARDASIL® reduziu a proporção de participantes que apresentaram anormalidade sugestiva de NIC no exame de Papanicolaou, biópsia guiada pela colposcopia, procedimento definitivo de tratamento cervical (excisão da zona de transformação por eletrocirurgia ou conização clássica), biópsia vulvar ou vaginal, ou procedimento excisional definitivo da vagina ou vulva.

Além disso, a administração de GARDASIL® 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 aos HPV 16 e 18 (ASC-US positivo para HPV de alto risco, 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 de HPV 6, 11, 16 e 18 em mulheres de 24 a 45 anos de idade

A eficácia de GARDASIL® em mulheres de 24 a 45 anos de idade foi avaliada em um estudo clínico de fase 3, controlado com placebo, duplo-cego e randômico (Protocolo 19, FUTURE III), num total de 3.817 mulheres, que foram incluídas e vacinadas sem efetuarem rastreio prévio de infecção por HPV. Os desfechos primários de eficácia incluíram a incidência combinada de infecção persistente (definida a 6 meses), verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo de útero relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 ou 18 e a incidência combinada de infecção persistente (definida a 6 meses), verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 16 ou 18. A duração mediana do acompanhamento desse estudo foi de 4 anos.

No estudo de extensão de longo prazo do Protocolo 19 em mulheres de 24 a 45 anos de idade, na população EPP de mulheres que receberam GARDASIL® no estudo de base, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de NIC de qualquer grau e verrugas genitais relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18) até aproximadamente 6 anos.

Eficácia em mulheres sem exposição prévia ao tipo relevante de HPV da vacina

As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população EPP (3 doses de vacinação administradas no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos do protocolo e sem exposição prévia ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7)). A avaliação da eficácia iniciou após a consulta do 7º mês. No geral, 67% das mulheres nunca haviam sido expostas (PCR negativas e soronegativas) a qualquer um dos 4 tipos de HPV no momento da inclusão. A eficácia de GARDASIL® contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 88,7% (IC 95%: 78,1%, 94,8%).

A eficácia de GARDASIL® contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos 16 e 18 foi de 84,7% (IC 95%: 67,5%, 93,7%).

Eficácia em mulheres com ou sem infecção prévia ou doença pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18

A população FAS (Full Analysis Set, também conhecida como população ITT), incluiu mulheres, independentemente do estado basal para HPV no dia 1, que receberam pelo menos uma dose de vacinação e nas quais a contagem de casos começou no dia 1. No momento da inclusão, esta população assemelhava-se à população em geral de mulheres com relação à prevalência da infecção ou doença por HPV. A eficácia de GARDASIL® contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 foi de 47,2% (IC 95%: 33,5%, 58,2%). A eficácia de GARDASIL® contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, NIC de qualquer grau, AIS e câncer de colo do útero relacionados aos tipos de HPV 16 e 18 foi de 41,6% (IC 95%: 24,3%, 55,2%).

Eficácia em mulheres de 16 a 45 anos de idade com evidência de infecção prévia por um tipo de HPV da vacina (soropositivo) e que não era detectável no início da vacinação (PCR negativa)

Em análises *post-hoc* de mulheres (que receberam pelo menos uma dose de vacinação) com evidência de uma infecção prévia por um tipo de HPV da vacina (soropositiva) e que não era detectável no início da vacinação (PCR negativa), a eficácia de GARDASIL® para evitar lesões devido à recorrência do mesmo tipo de HPV foi de 100% (IC 95%: 62,8%, 100,0%; 0 *vs.* 12 casos, n = 2.572 tendo como base a análise combinada de estudos em mulheres jovens) contra NIC 2/3, NIV 2/3 e NIVA 2/3 e verrugas genitais relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em mulheres de 16 a 26 anos. A eficácia contra a infecção persistente associada aos tipos de HPV 16 e 18 em mulheres de 16 aos 45 anos de idade foi de 68,2% (IC 95%: 17,9%, 89,5%; 6 *vs.* 20 casos, n = 832 tendo como base a análise combinada de estudos em mulheres jovens e adultas).

Eficácia profilática – Tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 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 desfechos: verrugas genitais externas; neoplasia intraepitelial peniana, perineal e perianal (NIP) graus 1, 2 e 3 ou câncer peniano, perineal e perianal; e infecção persistente. A NIP de alto grau está associada a certos tipos de câncer peniano, perineal e perianal. A infecção persistente é um indicador de doença clínica.

As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população EPP. Essa população consistiu de indivíduos que receberam as três doses no período de 1 ano após a inclusão, não tiveram nenhum desvio importante do protocolo de estudo e não haviam sido expostos (PCR negativos e soronegativos) aos tipos de HPV relevantes (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.

GARDASIL® foi eficaz na redução da incidência de infecção persistente e lesões genitais externas (condiloma e NIP graus 1, 2 e 3) relacionadas aos tipos de HPV da vacina 6, 11, 16 ou 18 em indivíduos PCR negativos e soronegativos no período basal.

A eficácia de GARDASIL® contra lesões genitais externas (condiloma e NIP graus 1, 2 e 3) relacionadas aos HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 90,6% (IC 95%: 70,1%, 98,2%). As análises dos componentes individuais de desfecho demonstraram os seguintes resultados: 89,3% (95% IC: 65,3%, 97,9%) para condiloma e 100,0% (95% IC: <0,0%, 100,0%) para NIP graus 1, 2 e 3.

A eficácia de GARDASIL® contra infecção persistente relacionada aos HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 85,5% (95% IC: 77,0%, 91,3%). As análises individuais da infecção persistente relacionadas aos tipos do HPV demonstraram os seguintes resultados: 90,1% (95% IC: 75,3%, 96,9%), 94,4% (95% IC: 64,7%, 99,9%), 79,3% (95% IC: 61,9%, 89,6%) e 93,9% (95% IC: 76,3%, 99,3%), para infecção persistente relacionada aos HPV 6, 11, 16 e 18, respectivamente.

Eficácia Profilática – Doença anal causada pelos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 em meninos e homens de 16 a 26 anos de idade no subestudo HSH.

Um subestudo do Protocolo 020 avaliou a eficácia de GARDASIL® contra doença anal (neoplasia intraepitelial anal e câncer anal) em população de 598 homens que faziam sexo com homens. Neste subestudo, os casos de NIA 2/3 foram os desfechos de eficácia utilizados para avaliar a prevenção do câncer anal relacionado ao HPV. As análises primárias de eficácia foram conduzidas na população EPP do Protocolo 020.

GARDASIL® foi eficaz na redução da incidência de NIA de graus 1 (lesão acuminada e não acuminada), 2 e 3 relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 da vacina nos meninos e homens PCR negativos e soronegativos no período basal.

A eficácia de GARDASIL® contra NIA 1, 2 e 3 relacionadas aos HPV 6, 11, 16 ou 18 foi de 77,5% (95% IC: 39,6%, 93,3%). As análises dos componentes individuais de desfecho demonstraram os seguintes resultados: 74,9% (95% IC: 8,8%, 95,4%) para NIA graus 2/3 e 73,0% (95% IC: 16,3%, 93,4%) para NIA grau 1 (lesão acuminada e não acuminada).

A duração da proteção contra o câncer anal é atualmente desconhecida. No estudo de extensão de longo prazo do Protocolo 020, 917 meninos e homens de 16 a 26 anos de idade que foram acompanhados durante a vacinação com GARDASIL® no estudo de base. Na população EPP, não foi observado casos HPV como verrugas genitais relacionadas aos tipos de HPV 6 e 11, lesões genitais externas relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 ou NIA de alto grau relacionadas aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 durante 11,5 (média de acompanhamento 9,5 anos).

Imunogenicidade

Ensaios para medir a resposta imune

Foram usados ensaios com padronizações específicas por tipo para avaliar a imunogenicidade de cada tipo de HPV da vacina. Esses imunoensaios por cLIA (competitive luminex immunoassays) mediram os anticorpos contra epítopos 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 significativas. Os ensaios utilizados para medir as respostas imunes à GARDASIL® demonstraram estar correlacionados à capacidade de neutralizar os vírions do HPV vivos.

Devido a eficácia muita alta de GARDASIL®, 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 de GARDASIL® foi avaliada em 23.951 meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade (vacina, N= 12.634; placebo, N= 11.317) e 5.417 meninos e homens entre 9 a 26 anos (vacina, N= 3.109; placebo, N= 2.308).

Foram conduzidas análises de imunogenicidade primária por população de imunogenicidade por protocolo (IPP). Essa população consistia de indivíduos soronegativos e negativos na reação de cadeia da polimerase (PCR) para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) na inclusão, 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 sem desvio do protocolo do estudo de forma que pudesse interferir nos efeitos da vacina.

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 dos títulos (MGT).

Resposta imune à GARDASIL® no 7º Mês (ponto de tempo que se aproxima da imunogenicidade máxima) em meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade

Na população IPP na faixa etária de 9 a 45 anos de idade, a soropositividade no 7º mês variou de 96,4% a 99,9% entre todos os 4 tipos de vacina e entre as populações definidas por faixa etária. A MGT anti-HPV para todos os tipos diminuiu com a idade. Esse achado é esperado, uma vez que a resposta imune às vacinas geralmente diminui com a idade no momento da vacinação. A eficácia de GARDASIL® permaneceu alta, apesar da redução relacionada à idade observada na MGT anti-HPV.

Resposta imune à GARDASIL® 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 IPP de 9 a 26 anos de idade, a soropositividade no 7º mês variou de 97,4% a 99,9% para os quatro tipos da vacina e entre as populações definidas por faixa etária. A MGT anti-HPV para todos os tipos diminuiu com a idade. Esse achado é esperado, uma vez que a resposta imune às vacinas geralmente diminui com a idade à época da vacinação. A eficácia de GARDASIL® permaneceu alta apesar da redução relacionada à idade observada na MGT anti-HPV.

Correlação da eficácia de GARDASIL® 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. Nas meninas e mulheres que receberam GARDASIL®, 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 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 em 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 combinados dos estudos de imunogenicidade da vacina.

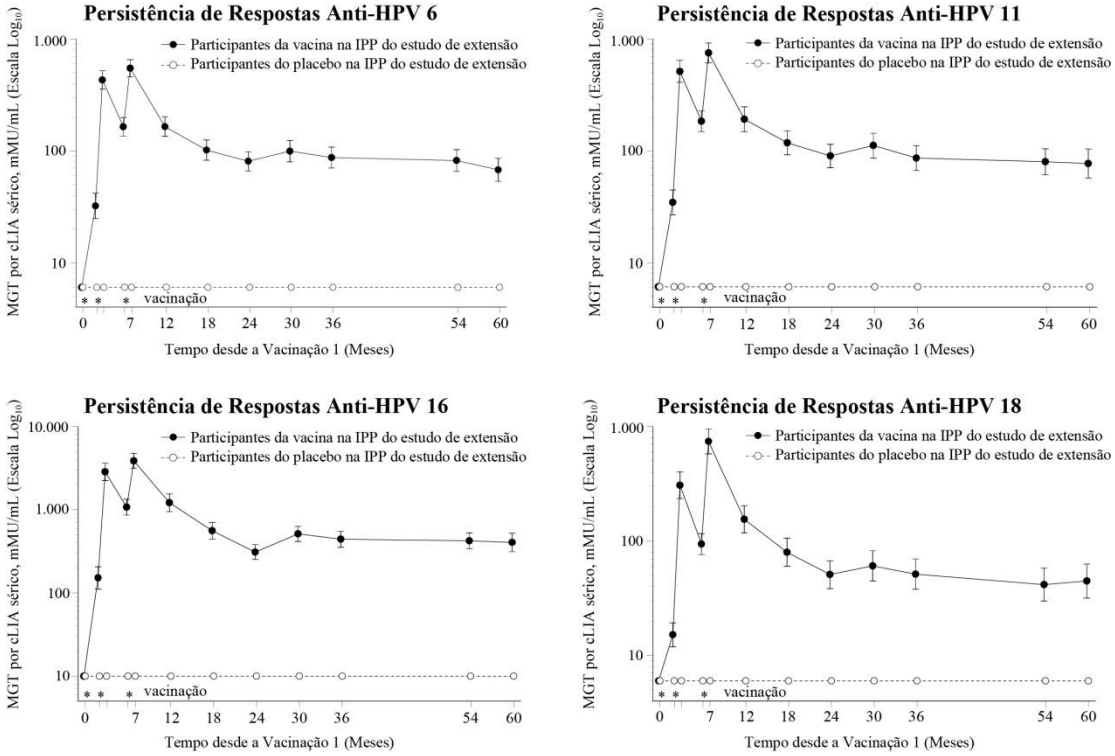
As respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 (MGT) foram comparadas entre meninos adolescentes de 9 a 15 anos de idade e meninos e homens de 16 a 26 anos de idade. Entre os indivíduos que receberam GARDASIL®, 97,4% a 99,9% tornaram-se anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 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 correlação de imunogenicidade, a eficácia de GARDASIL® 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 de GARDASIL® em meninos adolescentes de 9 a 15 anos é comparável à eficácia observada nos estudos em meninos e homens de 16 a 26 anos.
No estudo de extensão de longo prazo do Protocolo 018, 369 meninas e 326 meninos de 9 a 15 anos de idade foram acompanhadas durante a vacinação com GARDASIL® no estudo de base. Na população EPP:

- Nas meninas, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de NIC de qualquer grau relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e/ou verrugas genitais) durante 10,7 anos (média de acompanhamento de 10,0 anos).
- Nos meninos, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de NIC de qualquer grau relacionados aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e/ou verrugas genitais) durante 10,6 anos (média de acompanhamento de 9,9 anos).

Persistência da resposta imune à GARDASIL®
A duração da imunidade após um esquema completo de imunização com GARDASIL® não foi estabelecida.
No Protocolo 007, foram observados picos das MGT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no 7º mês. As MGT diminuíram até o 24º mês e depois se estabilizaram até pelo menos o 60º mês (veja figura 1).
Um subgrupo de indivíduos incluídos nos estudos de fase 3 foram acompanhados por um período de longo prazo para segurança, imunogenicidade e efetividade. O imunoensaio Luminex Ig total por IgG (IgG LIA) foi utilizado para avaliar a persistência da resposta imune em adição ao imunoensaio cLIA.
Em todas as populações (meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade) foram observados picos das MGT por cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 no 7º mês. Posteriormente, as MGT diminuíram até o 24° ao 48° mês, e em seguida, de um modo geral, estabilizaram-se. A duração da imunidade após um esquema de 3 doses está atualmente sendo observada por mais de 14 anos pós-vacinação. Meninas e meninos que receberam GARDASIL® com 9 a 15 anos de idade no estudo de base do Protocolo 018 foram acompanhados em um estudo de extensão. Dependendo do tipo de HPV, 60 a 96% e 79 a 98% dos indivíduos foram soropositivos por cLIA e IgG LIA, respectivamente, 10 anos após a vacinação.

Figura 1
Persistência de respostas anti-HPV após esquema de 3 doses de GARDASIL®



Mulheres que receberam GARDASIL® com 16 a 23 anos de idade no estudo de base FUTURE II foram acompanhadas em um estudo de extensão. Quatorze anos após a vacinação, 91%, 91%, 98% e 52% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, respectivamente, e 96%, 96%, 100% e 94% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por IgG LIA, respectivamente.
Mulheres que receberam GARDASIL® com 24 a 45 anos de idade no estudo de base FUTURE III foram acompanhadas em um estudo de extensão. Dez anos após a vacinação, 79%, 85%, 94% e 36% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, respectivamente, e 86%, 79%, 100% e 83% eram soropositivas para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por IgG LIA, respectivamente.
Homens que receberam GARDASIL® com 16 a 26 anos de idade no estudo de base do Protocolo 020 foram acompanhados em um estudo de extensão. Dez anos após a vacinação, 79%, 80%, 95% e 40% eram soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, respectivamente, e 92%, 92%, 100% e 92% eram soropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por IgG LIA, respectivamente.
Nestes estudos, os indivíduos que eram soronegativos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 por cLIA, estavam ainda protegidos contra doença clínica após acompanhamento de 14 anos em mulheres de 16 a 23 anos de idade, de 10 anos em mulheres de 24 a 45 anos de idade e de 6 anos em homens de 16 a 26 anos de idade.

Evidências de resposta anamnéstica (memória imune)
Foram observadas evidências de resposta anamnéstica em indivíduos vacinados que eram soropositivos para o(s) tipo(s) de HPV relevante(s) antes da vacinação.
Em um estudo para avaliar a capacidade de indução da memória imune, indivíduos que receberam uma série primária de 3 doses da vacina receberam uma dose de desafio antigênico com GARDASIL® 5 anos após o início da vacinação. Esses indivíduos apresentaram resposta anamnéstica rápida e intensa que excedeu as MGT anti-HPV observados 1 mês após a 3ª dose. As MGT 1 semana após a dose de desafio foram 0,9; 2,2; 1,2 e 1,4 vezes mais altos que as MGT após a 3ª dose para os tipos 6, 11, 16 e 18, respectivamente. As MGT 1 mês pós-dose desafio foram 1,3; 4,2; 1,5 e 1,7 vezes mais altos que as MGT após a 3ª dose para os tipos 6, 11, 16 e 18, respectivamente. Uma semana pós-dose

desafio, 87,2%, 94,9%, 86,4% e 95,2% dos indivíduos apresentaram MGT anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 mais altas 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 relacionados ao HPV 18 entre eles. Eles também apresentaram memória imune: quando receberam a dose desafio de GARDASIL® (no 60º mês), 93% e 97% tornaram-se soropositivos anti-HPV 18 em 1 semana e 1 mês após a dose desafio, respectivamente; 73% apresentaram após 1 mês da dose desafio níveis anti-HPV 18 que foram maiores que seus níveis no 7º mês (1 mês após a 3ª dose).

Flexibilidade do esquema
Todos os indivíduos avaliados nas populações EPP dos estudos de fases 2 e 3 receberam o esquema de três doses de GARDASIL® no período de um ano, independentemente do intervalo entre as doses. Uma análise dos dados de resposta imune 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 imunes da vacina (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Respostas imunes à GARDASIL® utilizando um esquema de 2 doses
Um estudo clínico mostrou que, no mês 7, a resposta imune em meninas com 9 a 13 anos de idade (n= 259) que receberam 2 doses de GARDASIL® (em 0 e 6 meses) foi não inferior à resposta imune em mulheres com 16 a 26 anos de idade (n= 310) que receberam 3 doses de GARDASIL® (em 0, 2 e 6 meses).
Após 36 meses, o MGT em meninas (2 doses) manteve-se não-inferior ao MGT em mulheres (3 doses) para todos os 4 tipos de HPV.
A duração da imunidade seguindo um esquema de 2 doses tem sido observada por mais de 10 anos pós-vacinação. Após 120 meses, o MGT em meninas (2 doses, n = 35) manteve-se não-inferior ao MGT em mulheres (3 doses, n = 30) para todos os 4 tipos de HPV. Entre as meninas que receberam as 2 doses da vacina, as taxas de soropositividade foram > 95% para HPV 6, 11 e 16, e > 80% para HPV 18, no imunoensaio cLIA.
Estudos com outras vacinas*
vacina hepatite B (recombinante)
A segurança e a imunogenicidade da coadministração de GARDASIL® com a vacina hepatite B (recombinante) (mesma consulta e injeções em locais distintos) foram avaliadas em um estudo randômico com 1.871 mulheres com idade entre 16 e 24 anos na inclusão. As respostas imunes e os perfis de segurança para a vacina hepatite B (recombinante) e para GARDASIL® foram semelhantes, quer elas fossem administradas na mesma consulta, quer em consultas diferentes.
vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada)
A segurança e a imunogenicidade da coadministração de GARDASIL® com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) (mesma consulta e injeções em locais distintos) foram avaliadas em um estudo randômico com 843 meninos e meninas com 11 a 17 anos de idade na inclusão. A administração concomitante de GARDASIL® com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) não interferiu na resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de qualquer uma das vacinas. Além disso, o perfil de segurança foi geralmente similar (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Administração concomitante com outras vacinas**).
vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)
A segurança e a imunogenicidade da coadministração de GARDASIL® com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) (mesma visita e injeções em locais distintos) foram avaliadas em um estudo randômico com 1.040 meninos e meninas com 11 a 17 anos de idade na inclusão. A administração concomitante de GARDASIL® com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) não interferiu com a resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de qualquer uma das vacinas. Além disso, o perfil de segurança foi geralmente similar (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Administração concomitante com outras vacinas**).
*Os estudos clínicos de uso concomitante foram realizados com Repevax, Adacel e Menactra.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
GARDASIL® é uma vacina quadrivalente recombinante que protege contra o papilomavírus humano (HPV).
GARDASIL® contém proteínas L1 semelhantes aos tipos de HPV 6, 11, 16 e 18.
Os tipos de HPV 16 e 18 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 relacionados ao HPV;
- 70% de NIA 2/3 relacionada ao HPV; e
- 60% dos casos de câncer de pênis relacionados ao HPV.

Os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 causam aproximadamente:
- 35% a 50% de todos os casos de NIC 1, NIV 1 e NIVA 1.

Os tipos de HPV 6 e 11 causam aproximadamente:
- 90% dos casos de verruga genital e papilomatose respiratória recorrente (PRR); e
- 9 a 12% dos casos de NIC 1.

O HPV tipo 16 causa aproximadamente:
- 90% dos carcinomas de células escamosas orofaríngeas.

Os efeitos de GARDASIL® também foram estudados para os tipos de HPV 31, 33, 52, 56, 58 e 59. 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.

Mecanismo de ação
GARDASIL® contém VLP L1, que são proteínas semelhantes aos vírions do tipo selvagem. Como as partículas semelhantes ao vírus não contêm DNA viral, não podem infectar as células ou se reproduzirem.
Nos estudos pré-clínicos, a indução de anticorpos antipapilomavírus com vacinas com VLP L1 resultou em 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 VLP L1 é mediada pelo desenvolvimento de resposta imune humoral.

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 de GARDASIL® não devem receber outras doses.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais

A exemplo de todas as vacinas, a administração de GARDASIL® pode não resultar em proteção para todos os que recebem a vacina.
GARDASIL® não é indicada para tratamento de lesões genitais externas ativas; câncer do colo do útero, vulvar, vaginal ou anal, NIC, NIV, NIVA ou NIA.
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), às vezes associada a quedas, pode ocorrer após ou mesmo antes de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogênica à agulha da injeção. Isso pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos, como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tônico-clônicos dos membros durante a recuperação. Portanto, os vacinados devem ser observados por aproximadamente 15 minutos após a administração de GARDASIL® (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Relatos pós-comercialização**). É importante que os procedimentos locais sejam seguidos para evitar ferimentos causados por desmaios. A decisão de administrar ou postergar a vacinação em decorrência de doença febril atual ou recente depende amplamente da intensidade dos sintomas e de sua etiologia. A febre baixa por si só e a infecção leve do trato respiratório superior geralmente não constituem contraindicações para a vacinação.
Pessoas com resposta imune comprometida, seja por uso de terapia imunossupressora, defeito genético, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou por outras causas podem apresentar resposta de anticorpos reduzida à imunização ativa (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
A resposta imunológica à vacina pode ser alterada se o paciente estiver sob tratamento imunossupressor.
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 GARDASIL® 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 embriônico/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. GARDASIL® induziu resposta de anticorpo específica contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 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 GARDASIL®.
Nos estudos clínicos, as mulheres foram submetidas a um exame de urina para gravidez antes da administração de cada dose de GARDASIL®. As mulheres que ficaram grávidas antes do final de um esquema de três doses foram orientadas a adiar o seu esquema de vacinação até o término da gravidez. Esses esquemas fora do padrão resultaram em respostas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 após a dose 3 equivalentes às observadas nas mulheres que receberam um esquema-padrão de vacinação aos 0, 2 e 6 meses (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).
Durante os estudos clínicos, 3.819 mulheres (vacina N = 1.894 *vs*. 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 GARDASIL® 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 de GARDASIL® 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 GARDASIL® 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 GARDASIL® 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.
Assim, não existe evidência que sugira que a administração de GARDASIL® afete adversamente desfechos de fertilidade, gravidez ou nas crianças.
GARDASIL® não é recomendada para uso durante a gravidez.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
Amamentação
Não se sabe se os antígenos da vacina ou os anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite humano.
Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano: O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.
GARDASIL® pode ser administrada a nutrizes.
No total, 1.133 nutrizes receberam GARDASIL® ou placebo que estavam amamentando em qualquer momento durante os estudos clínicos de fase 3. Nesses estudos, as taxas de eventos adversos na mãe e na criança lactente foram equivalentes entre os grupos de vacinação. Além disso, a imunogenicidade da vacina foi equivalente entre as nutrizes e as mulheres que não amamentaram durante a administração da vacina.
Uso em crianças
A segurança e a eficácia de GARDASIL® não foram avaliadas em crianças com menos de 9 anos de idade.
Uso em idosos
A segurança e a eficácia de GARDASIL® não foram avaliadas em adultos com mais de 45 anos de idade.
Uso em outras populações especiais
A segurança, a imunogenicidade e a eficácia de GARDASIL® ainda não foram completamente avaliadas em indivíduos infectados pelo HIV.
A posologia de 2 doses não foi avaliada em indivíduos imunocomprometidos.
Dirigir ou operar máquinas: não há informações que sugerem que GARDASIL® afete a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Uso com outras vacinas*
Os resultados dos estudos clínicos indicam que GARDASIL® pode ser administrada concomitantemente (em locais de administração diferentes) com a vacina hepatite B (recombinante), a vacina meningocócica ACWY (conjugada), vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular) e vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada).
Uso com medicamentos comuns
Nos estudos clínicos em meninas e mulheres (16 a 26 anos de idade), 11,9%, 9,5%, 6,9% e 4,3% das participantes utilizavam analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos e preparações vitamínicas, respectivamente. 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 de GARDASIL® não sofreram impacto com o uso desses medicamentos.
Uso com contraceptivos hormonais
Nos estudos clínicos, 50,2% das mulheres (com 16 a 26 anos de idade) que receberam GARDASIL® usavam contraceptivos hormonais; essa associação não pareceu afetar a resposta imune à vacina.
Uso com esteroides

Nos estudos clínicos em meninas e mulheres (16 a 26 anos de idade), 1,7% (n = 158), 0,6% (n = 56) e 1,0% (n = 89) das participantes utilizaram imunossupressores 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 de GARDASIL®. Esses medicamentos não pareceram afetar as respostas imunes à vacina. Muito poucos indivíduos nos estudos clínicos estavam tomando esteroides e a intensidade da imunossupressão foi supostamente baixa.

Uso com medicamentos imunossupressores sistêmicos

Não existem dados sobre o uso concomitante de imunossupressores potentes com GARDASIL®. As pessoas que recebem agentes imunossupressores (doses sistêmicas de corticosteroides, antimetabólitos, agentes alquilantes e agentes citotóxicos) podem não responder de maneira ideal à imunização ativa (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**, **Gerais**).

*Os estudos clínicos de uso concomitante foram realizados com Repevax, Adacel e Menactra.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2ºC a 8ºC). Não congelar.

Manter nesta embalagem até o final do uso.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade de GARDASIL® 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.

GARDASIL® deve ser administrada logo que possível após ser tirada da refrigeração.

Aparência: após agitar bem, GARDASIL® 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

GARDASIL® 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 no período de um ano. 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. Todas as três doses devem ser administradas dentro do período de 1 ano.

Esquema de vacinação alternativo para indivíduos de 9 a 13 anos de idade

Alternativamente, em indivíduos de 9 a 13 anos de idade, GARDASIL® pode ser administrada de acordo com um esquema de 2 doses (0 e 6 meses ou 0 e 12 meses).

O uso de GARDASIL® deve ser feito de acordo com as recomendações oficiais.

Recomenda-se que indivíduos que receberem a primeira dose de GARDASIL® completem o esquema vacinal com GARDASIL®.

A necessidade de dose de reforço não foi estabelecida.

Modo de usar

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

GARDASIL® 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.

Para os frascos-ampolas de dose única, uma seringa e uma agulha estéreis diferentes devem ser usadas para cada 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.

Uso do frasco-ampola de dose única

Retire a dose de 0,5 mL da vacina do frasco-ampola de dose única com uma agulha e uma seringa estéreis, livres de conservantes, antissépticos e detergentes. Após perfurar o frasco-ampola de dose única, a vacina retirada deve ser utilizada imediatamente e o frasco-ampola, descartado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

Nos sete estudos clínicos (seis controlados com placebo), os participantes receberam GARDASIL® ou placebo no dia da inclusão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. GARDASIL® demonstrou perfil de segurança favorável em comparação ao placebo (que continha ou não alumínio). Alguns indivíduos (0,2%) descontinuaram devido a eventos adversos. 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 inclusão) que receberam GARDASIL® e 7.995 voluntários que receberam placebo.

Os eventos adversos relacionados à vacina relatados por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam GARDASIL® e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo são apresentados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1

Eventos adversos no local da injeção e sistêmicas relacionadas à GARDASIL® em meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade*

Evento adverso (1 a 5 dias pós-vacinação)	**GARDASIL®** (N = 6.995) %	**Placebo contendo adjuvante SHAA**** (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
Evento adverso (1 a 15 dias pós-vacinação)	**GARDASIL®** (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

* Os eventos adversos relacionados à vacina foram relatados por pelo menos 1,0% dos indivíduos que receberam GARDASIL® e também em frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.
** Sulfato de hidroxifosfato 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 o evento adverso no local da injeção como de intensidade leve a moderada.
Além disso, broncospasmo foi relatado muito raramente como um evento adverso grave.

Tabela 2
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)	**GARDASIL®** (N = 3.093) %	**Placebo com adjuvante SHAA**** (N = 2.029) %	**Placebo de solução salina** (N = 274) %
Local da injeção			
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)	**GARDASIL®** (N = 3.093) %	**Placebo***** (N = 2.303) %
Sistêmico		
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 GARDASIL® e também com frequência maior que a observada entre os que receberam placebo.
** Sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo.
*** Placebo com ou sem alumínio.

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

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 3. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para a equivalente oral.

Tabela 3
Avaliação de febre pós-dose em meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade
(1 a 5 dias após a vacinação)

	GARDASIL® (% ocorrência)			**Placebo*** (% ocorrência)		
Temperatura (°C)	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	3,6	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 com ou sem 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 4. Todas as temperaturas (axilar, oral, ótica, retal e qualitativa) foram convertidas para a equivalente oral.

Tabela 4
Avaliação de febre pós-dose em meninos e homens de 9 a 26 anos de idade
(1 a 5 dias após a vacinação)

	GARDASIL® (% ocorrência)			**Placebo*** (% ocorrência)		
Temperatura (°C)	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3	Pós-dose 1	Pós-dose 2	Pós-dose 3
≥37,8 a <38,9	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 com ou sem alumínio.

Eventos adversos sistêmicos comuns por todas as causas.
Os eventos adversos sistêmicos comuns por todas as causas observados 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 5 e 6.

Tabela 5
Eventos adversos sistêmicos comuns por todas as causas em meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade*.

Reações adversas (1 a 15 dias pós-vacinação)	GARDASIL® (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 GARDASIL® com frequência de pelo menos 1,0% e maior ou igual às observadas entre os que receberam o controle de HSAA ou placebo de solução salina.
** Placebo com ou sem alumínio.

Tabela 6
Eventos adversos sistêmicos comuns por todas as causas em meninos e homens de 9 a 26 anos de idade

Reações adversas (1 a 15 dias pós-vacinação)	GARDASIL® (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

*Os eventos adversos desta tabela são os que foram observados entre os que receberam GARDASIL® com frequências de pelo menos 1,0% e maior ou igual aos observados entre os que receberam o controle de HSAA ou placebo de solução salina.
** Placebo com ou sem alumínio

Eventos adversos graves na população total do estudo
De um total de 29.323 indivíduos, 258 (meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade e meninos e homens de 9 a 26 anos de idade) que receberam GARDASIL® e placebo relataram um evento adverso sistêmico grave após qualquer visita de vacinação durante os estudos clínicos. Dos eventos adversos sistêmicos graves, somente 0,04% foram julgados como relacionados à vacina pelo pesquisador do estudo. Os eventos adversos sistêmicos graves mais frequentemente relatados com o uso de GARDASIL® em comparação com o placebo e independentemente da causalidade foram:

cefaleia	[0,02% para GARDASIL® (3 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
gastrenterite	[0,02% para GARDASIL® (3 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
apendicite	[0,03% para GARDASIL® (5 casos) versus 0,02% para placebo (1 caso)],
doença inflamatória pélvica	[0,02% para GARDASIL® (3 casos) versus 0,03% para placebo (4 casos)],
infecção do trato urinário	[0,01% para GARDASIL® (2 casos) versus 0,01% para placebo (2 casos)],
pneumonia	[0,01% para GARDASIL® (2 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)],
pielonefrite	[0,01% para GARDASIL® (2 casos) versus 0,02% para placebo (3 casos)],
embolia pulmonar	[0,01% para GARDASIL® (2 casos) versus 0,02% para placebo (2 casos)].

Um caso de broncospasmo (0,006% para GARDASIL®: 0,0% para placebo) e dois casos de asma (0,01% para GARDASIL®: 0,0% para placebo) foram relatados como eventos adversos sistêmicos graves que ocorreram após qualquer visita de vacinação.
Além disso, houve um indivíduo nos estudos clínicos, do grupo que recebeu GARDASIL®, que relatou dois eventos adversos 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 (GARDASIL® N = 21 ou 0,1%; placebo N = 18 ou 0,1%) em 29.323 indivíduos (GARDASIL® 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 GARDASIL® e 4 indivíduos que receberam placebo), seguido de superdosagem/suicídio (2 indivíduos que receberam GARDASIL® e 6 indivíduos que receberam placebo), ferida por arma de fogo (1 indivíduo que recebeu GARDASIL® e 3 indivíduos que receberam placebo), e embolia pulmonar/trombose venosa profunda (1 indivíduo que recebeu GARDASIL® 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 hipertiroidismo, 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 GARDASIL® 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 imunes sistêmicos que foram observadas no grupo que recebeu GARDASIL® ou placebo estão ilustradas nas tabelas 7 e 8. Esta população inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose GARDASIL® ou placebo, e tiveram dados de segurança disponíveis.

Tabela 7
Resumo das meninas e mulheres de 9 a 45 anos de idade que relataram uma nova condição incidente potencialmente indicativa de distúrbio autoimune sistêmico após a inclusão nos estudos clínicos de GARDASIL® independentemente de causalidade

Condições	GARDASIL® (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 reumatoide††	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)

*Placebo com ou sem 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 e 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 psoriásica.
†† Artrite reumatoide inclui artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil. Um indivíduo contabilizado no grupo de artrite reumatoide relatou artrite reumatoide como um evento adverso 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 em uma categoria. O mesmo indivíduo pode aparecer em diferentes categorias.

Tabela 8
Resumo dos meninos e homens de 9 a 26 anos de idade que relataram uma nova condição incidente potencialmente indicativa de distúrbio autoimune sistêmico após a inclusão nos estudos clínicos de GARDASIL® independentemente de causalidade

Condições	GARDASIL® (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 com ou sem alumínio.
** Hipotiroidismo inclui os seguintes termos: hipotiroidismo e tiroidite 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.

Uso concomitante com outras vacinas
A segurança de GARDASIL® quando administrada concomitantemente com a vacina hepatite B (recombinante) foi avaliada em estudos clínicos.
A frequência de eventos adversos observados com a administração concomitante com a vacina hepatite B (recombinante) foi semelhante à frequência de quando GARDASIL® foi administrada isoladamente.
Houve aumento de cefaleia e de inchaço no local da injeção quando GARDASIL® foi administrada concomitantemente com a vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis (acelular), poliomielite 1, 2 e 3 (inativada).
Houve aumento no inchaço no local da injeção quando GARDASIL® foi administrada concomitantemente com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular).

A maioria desses eventos adversos observados com a administração concomitante com outras vacinas foi relatada como de intensidade leve a moderada.

Relatos pós-comercialização
Os seguintes eventos adversos foram relatados espontaneamente durante o uso pós-aprovação de GARDASIL®. Como tais eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar de forma confiável a frequência ou estabelecer relação causal com a exposição à vacina.
Infecções e infestações: celulite.
Distúrbios do sangue e sistema linfático: púrpura trombocitopênica idiopática, linfadenopatia.
Distúrbios do sistema nervoso: encefalomielite disseminada aguda, tontura, síndrome de Guillain-Barré, cefaleia, síncope algumas vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos.
Distúrbios gastrintestinais: náuseas, vômitos.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: artralgia, mialgia.
Distúrbios gerais e condições no local da administração: astenia, calafrios, fadiga, mal-estar, nódulo no local da injeção.
Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, broncospasmo, urticária.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Houve relatos de administração de doses maiores que as recomendadas da vacina. Em geral, o perfil de eventos adversos relatados com a superdose foi equivalente ao observado com a dose única recomendada.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0211

Importado e Registrado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP
CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil

SAC 0800-0122232
aquimsd.brasil@msd.com
msd.com.br

Produzido por:
Merck Sharp & Dohme LLC
West Point, EUA

Venda sob prescrição

GARDASIL_BU26_072024_VPS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/OUT/2026

Copyright © 2023-2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA, e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.