

Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas.

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagem contendo 1 seringa preenchida x 0,5 mL.

Composição

Cada dose (0,5mL) contém:

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

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

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

Uso Adulto e Pediátrico (crianças a partir de 10 anos de idade)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

A **Vacina contra HPV oncogênico** tem como objetivo prevenir a infecção. Não é intenção prevenir a progressão de lesões causadas por HPV já presentes no momento da vacinação.

Por que este medicamento foi indicado?

A **Vacina contra HPV oncogênico** é indicada em mulheres de 10 a 25 anos de idade para a prevenção de eventos que podem evoluir para o câncer cervical, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, incluindo células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC 1 e lesões pré-cancerosas (NIC 2 e NIC 3) causadas por Papilomavírus Humanos (HPV) oncogênicos tipos 16 e/ou 18 e infecções incidentes e persistentes causadas por Papilomavírus Humanos (HPV) oncogênicos tipos 31 e 45 (veja *Propriedades Farmacodinâmicas*).

Riscos do medicamento

Contra-indicações

Alergia aos princípios ativos ou a qualquer um dos componentes da formulação (veja *Composição*).

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

Advertências e precauções

Assim como com outras vacinas, a administração da **Vacina contra HPV oncogênico** deve ser adiada em pacientes sofrendo de doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar em adiamento da vacinação.

Antes da vacinação é adequado haver uma revisão do histórico médico (principalmente em relação à vacinação anterior e a possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e de um exame clínico.

Assim como ocorre com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre prontamente disponíveis caso ocorra uma rara reação anafilática (reação alérgica intensa) após a administração da vacina.

A **Vacina contra HPV oncogênico**, sob nenhuma circunstância, deve ser administrada por via intravascular ou intradérmica.

Assim como para outras vacinas administradas por via intramuscular, esta deve ser injetada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após uma administração intramuscular a estas pacientes.

O HPV-16 e HPV-18 não são responsáveis por todos os tipos de câncer de colo de útero.

Outros tipos de HPV oncogênicos também podem causar câncer de colo de útero. As infecções por HPV e os resultados clínicos originados destes outros tipos de HPV, podem não ser prevenidos pela vacinação.

A vacinação é uma prevenção primária e não é substituta para os exames regulares (prevenção secundária) ou por precauções contra a exposição ao HPV e doenças sexualmente transmissíveis. A duração da proteção não foi estabelecida. Até o momento, a eficácia foi demonstrada por no mínimo 5,5 anos.

Capacidade de dirigir / operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Não existem dados suficientes para recomendar o uso desta vacina durante a gravidez ou lactação, desta forma a vacinação deve ser adiada até que a gravidez ou período de lactação termine.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Interações medicamentosas, com alimentos ou exames laboratoriais

Se a **Vacina contra HPV oncogênico** tiver de ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas injetáveis, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

Não há evidências de que os contraceptivos hormonais tenham impacto na eficácia da vacina.

Assim como ocorre com outras vacinas, pode-se esperar que, em pacientes recebendo tratamento imunossupressor, a resposta adequada possa não ser atingida.

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Esta vacina é indicada para crianças e mulheres de 10 a 25 anos de idade.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso, ou recentemente utilizou, outros medicamentos ou outras vacinas.

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

Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico / Características Organolépticas

A **Vacina contra HPV oncogênico** é apresentada como uma suspensão branca turva. Com a armazenagem, um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente podem ser observados.

Modo de uso

O conteúdo da seringa deve ser inspecionado visualmente antes e depois de ser agitado para verificação de qualquer material particulado e/ou aparência física anormal antes da administração. Caso um desses seja observado, descarte a vacina.

A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Uma vez que a seringa seja preparada, a vacina deve ser injetada imediatamente.

A **Vacina contra HPV oncogênico** é administrada por injeção intramuscular na região deltóide.

Posologia

O esquema de vacinação primário consiste em três doses, a serem administradas de acordo com um esquema de 0, 1 e 6 meses. Se for necessária uma flexibilidade no esquema de vacinação, uma segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira dose.

A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use a vacina com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto da vacina.

Quais os males que este medicamento pode causar?

A reação mais comum observada após a administração da vacina foi dor no local da injeção. A maioria dessas reações desapareceu durante um período de 7 dias.

As reações indesejáveis mais comumente observadas foram: dor de cabeça, reações no local da injeção (incluindo vermelhidão, inchaço), cansaço, enjôo, vômito, diarreia, dor abdominal, coceira, *rash* (vermelhidão na pele), urticária, artralgia (dor nas articulações), mialgia (dor muscular) e febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 38^{\circ}\text{C}$). Incomumente foram observados infecção do trato respiratório superior, tontura, outras reações no local da injeção, incluindo endurecimento, falta de sensibilidade no local, prurido e sintomas semelhantes à gripe. Raramente foram observados fraqueza muscular e mal-estar.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Modelo de texto de bula

Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

Não estão disponíveis dados de superdosagem até o momento.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Conserve o produto em refrigerador (2°C - 8°C). Não congele.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

A infecção persistente por subtipos oncogênicos de HPV tem se mostrado responsável por virtualmente todos os casos de câncer cervical no mundo.

A **Vacina contra HPV oncogênico** é uma vacina recombinante não-infecciosa preparada a partir de partículas virais semelhantes (VLPs) à principal proteína L1 do capsídeo altamente purificadas dos subtipos oncogênicos de HPV 16 e 18. Como as VLPs não contêm DNA viral, elas não são capazes de infectar células, se reproduzirem ou causarem doenças. Estudos em animais mostraram que a eficácia das vacinas VLP L1 é amplamente mediada pelo desenvolvimento de uma resposta imune humoral e memória celular imuno-mediada.

A **Vacina contra HPV oncogênico** possui como adjuvante o AS04, que mostrou induzir em estudos clínicos uma ampla e duradoura resposta imune em comparação aos mesmos antígenos adjuvantados somente com sal de alumínio [Al(OH)₃].

Com base em um amplo consenso de especialistas (*HPV Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer, Vaccine volume 24, suplemento 3, 2006*), os subtipos mais comuns de HPV identificados no câncer cervical foram, em ordem decrescente de frequência, HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, -35, -59, -56, -39, -51, -73, -68 e -66.

As taxas de prevalência do HPV-16 e HPV-18 relacionadas aos desfechos clínicos são apresentadas na tabela abaixo:

	Total	América do Sul/ Central	Ásia	África
Câncer cervical invasivo	65-77%	65%	67%	72%
NIC 2/3 (*)	41-57%	48%	41%	48%
NIC 1 (**)	15-32%	21%	32%	15%
ASC-US (***)	8-19%	8%	NA	NA

(*) correspondente ao HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau)

(**) correspondente ao LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau)

(***) células escamosas atípicas de significado indeterminado

NA= não disponível

Resultados de eficácia

Eficácia Profilática

A eficácia da **Vacina contra HPV oncogênico** foi avaliada em 2 estudos clínicos controlados, duplo-cegos, randomizados de Fase II e III (HPV-001/007 e HPV-008) que incluíram um total de 19.778 mulheres com idade entre 15 e 25 anos.

Modelo de texto de bula
Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

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

O estudo clínico HPV-008 foi realizado na América do Norte, América Latina, Europa, Ásia-Pacífico e Austrália. Amostras pré-vacinação foram colhidas para a avaliação do DNA de HPV oncogênicos (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e avaliação sorológica de anticorpos contra o HPV-16 e HPV-18. As mulheres foram vacinadas independente de sua citologia e *status* do HPV na linha de base. Estas características são representativas de uma população geral, incluindo mulheres expostas à infecção pelo HPV antes da vacinação.

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

Em ambos os estudos os seguintes desfechos foram avaliados:

- NIC2+ (neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e lesões de grau maior).
- NIC1+ (neoplasia intraepitelial cervical grau 1 e lesões de grau maior).
- alterações citológicas incluindo células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e ASC-US de alto grau suspeito (ASCH).
- infecção persistente por 12 meses (ex. pelo menos 2 amostras positivas para o mesmo subtipo de HPV ao longo de um período de aproximadamente 12 meses, sem amostras negativas neste período).
- infecção persistente por 6 meses (ex. pelo menos 2 amostras positivas para o mesmo subtipo de HPV ao longo de um período de aproximadamente 6 meses, sem amostras negativas neste período).

Eficácia contra o HPV-16/18 na “população não-exposta” a subtipos oncogênicos de HPV

Os resultados de eficácia na “população não-exposta” quanto aos desfechos histológicos do estudo HPV-001/007 (Coorte Total ex. mulheres que receberam pelo menos uma dose da vacina) são apresentados na tabela abaixo.

Desfecho	Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)	Controle (Sal de alumínio)	% Eficácia (IC 95%)
	N= 481	N= 470	
Número de casos			
NIC 2+	0	7	100% (IC: 32,7; 100)
NIC 1+	0	11	100% (IC: 61,5; 100)

A eficácia contra alterações citológicas pelo HPV-16/18 foi de 96,4% (IC: 86,3; 99,6).

A eficácia contra infecções persistentes pelo HPV-16/18 foi de 97,9% (IC: 87,8; 99,9) e 95,9% (IC: 74,7; 99,9) no mês 6 e mês 12, respectivamente.

No estudo HPV-001/007, as mulheres foram acompanhadas quanto à eficácia por pelo menos 64 meses após a primeira dose. Apesar da evidência de exposições contínuas a infecções pelo HPV no grupo controle, não houve redução da proteção nas mulheres vacinadas.

Eficácia contra o HPV-16/18 na “população geral” incluindo mulheres com infecções atuais ou prévias por HPV oncogênico

No estudo 008, as análises primárias de eficácia foram conduzidas no Coorte Total Vacinado a (TVC-1). Este coorte incluiu somente mulheres que eram DNA HPV negativas e soronegativas para

Modelo de texto de bula
Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18) na entrada do estudo, e que tinham recebido pelo menos uma dose da **Vacina contra HPV oncogênico** ou controle. Mulheres com citologia de alto grau ou omitida (0,5%) foram excluídas da análise de eficácia.

Um total de 22 % das pacientes incluídas na análise apresentou alteração citológica de baixo grau e/ou evidência de infecção por um subtipo oncogênico de HPV na linha de base.

Os resultados de eficácia na “população geral” quanto aos desfechos histológicos no estudo HPV-008 (Coorte Total Vacinado ex., mulheres que receberam pelo menos uma dose da vacina) são apresentados na tabela abaixo.

Estudo 008	Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)		Controle		Eficácia (IC 97,5%)
	N	n	N	n	
NIC 2+					
HPV-16/18	7.788	0*	7.838	20*	100 (74,2;100)
HPV-16	6.701	0	6.717	15	100 (64,5;100)
HPV-18	7.221	0	7.258	5	100 (<0,0;100)
NIC 1+					
HPV-16/18	7.788	1*	7.838	26*	96,1 (71,6;100)
HPV-16	6.701	1	6.717	17	94,1 (54,3;99,9)
HPV-18	7.221	0	7.258	9	100 (33,8;100)

N = número de indivíduos

n = número de casos

* Na análise primária, em 1 caso adicional de NIC1 (no grupo controle) e 3 casos adicionais de NIC2+ (2 no grupo da **Vacina contra HPV oncogênico** e 1 no grupo controle), um subtipo oncogênico de HPV foi encontrado na lesão simultaneamente ao HPV-16 ou HPV-18. A fim de avaliar a eficácia contra tipos de HPV mais provavelmente responsáveis pela lesão, ao invés de tipo(s) de HPV somente temporalmente associados, foi aplicado um algoritmo de designação de caso clínico. Com base em uma alocação de caso considerando que o subtipo de HPV causador da lesão tem que ser detectado tanto na lesão quanto em pelo menos uma das duas amostras cervicais imediatamente anteriores, estes quatro casos foram excluídos da análise de eficácia da vacina.

Ao se agrupar casos de NIC2+ associados ao HPV-18 de todos os estudos de eficácia, havia 7 casos no grupo controle versus 0 caso no grupo vacina, demonstrando eficácia de 100% da vacina para NIC2+ pelo HPV-18 (IC 95%:30,8;100). Além disso, foi demonstrada eficácia estatisticamente significativa contra os outros objetivos (para HPV-16 e HPV-18 individualmente) no estudo HPV-008.

Além disso, a eficácia da vacina contra NIC2+ pelo HPV-16/18 foi de 100% (IC 97,9%: 78,0;100) sem nenhum caso no grupo vacina e 23 casos no grupo controle ao avaliar a eficácia em mulheres, independentemente da soropositividade inicial para o tipo de vacina.

Como a maioria dos casos de NIC2+ no grupo controle (14/20) resultou de infecções adquiridas inicialmente após a primeira dose, mas antes da terceira, a ausência de casos no grupo vacinado reflete um início de efeito antes do término de todo o esquema de vacinação.

A eficácia contra alterações citológicas provocadas pelo HPV-16/18 foi de 82,2% (IC: 72,0; 89,2). Em 51% dos casos de ASC-US, o início da infecção se deu antes do término de todo o esquema de vacinação. A eficácia contra anormalidades citológicas pelo HPV-16 e HPV-18 foi de 81,8% (IC 97,9%; 68,6;90,1) e 87,7% (IC 97,9%: 72,6; 95,4), respectivamente.

A eficácia contra infecções persistentes pelo HPV-16/18 foi de 75,9% (IC:97,9% 47,7; 90,2) no mês 12. Em 93% dos casos o início da infecção se deu antes do término de todo o esquema de

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

vacinação. A eficácia contra infecção persistente pelo HPV-16 e HPV-18 para uma definição de 12 meses foi de 79,9% (IC 97,9%: 48,3;93,8) e 66,2% (IC 97,9%:<0,0;94,0).

Em uma análise pré-especificada (TVC-2) que foi idêntica à análise TVC-1, exceto por ter incluído mulheres com citologia anormal na entrada do estudo, o objetivo de infecção persistente em 12 meses para HPV-18 alcançou significância estatística com eficácia da vacina de 89,9% (IC 97,9%: 11,3;99,0). Um caso foi observado no grupo vacina versus 10 casos no grupo controle.

Eficácia contra infecções por subtipos oncogênicos de HPV que não o HPV-16 e HPV-18

O HPV-16 e o HPV-18 não são responsáveis por todos os cânceres cervicais. Outros subtipos oncogênicos de HPV também podem causar câncer cervical. Destes, o HPV-45 e o HPV-31 são os subtipos mais prevalentes em todo o mundo, após o HPV-16 e o HPV-18.

Na população “não-exposta” (estudo HPV-001/007), a eficácia da vacina contra infecções incidentes foi de 53,5% (IC: 14,8;75,6) para o subtipo 31 do HPV e de 88% (IC: 60,5; 97,7) para o subtipo 45 do HPV.

Na “população geral” (estudo HPV-008), a eficácia da vacina contra infecções persistentes (6 meses) foi de 36,1% (IC: 0,5; 59,5) para o subtipo 31 do HPV, e 59,9% (IC: 2,6; 85,2) para o subtipo 45 do HPV. Na maioria dos casos o início da infecção se deu antes do término de todo o esquema de vacinação (grupo vacinado ou controle).

No estudo HPV-008, a eficácia da vacina contra infecção persistente (12 meses) por todos os subtipos oncogênicos do HPV, excluindo o HPV-16 e o HPV-18, foi de 27,1% (IC: 0,5; 46,8). Na maioria (92%) dos casos o início da infecção se deu antes do término de todo o esquema de vacinação. Uma tendência à maior eficácia foi observada em mulheres que receberam o esquema completo de vacinação antes de serem infectadas (65,1%, IC: <0,0; 92,3). Estes dados indicam que a **Vacina contra HPV oncogênico** induz proteção contra outros subtipos oncogênicos de HPV além do HPV-16 e HPV-18.

Imunogenicidade induzida pela Vacina

A resposta de anticorpos ao HPV-16 e HPV-18 foi avaliada usando-se um tipo específico de ELISA que mostrou se correlacionar fortemente com ensaios de neutralização (incluindo um ensaio baseado em pseudovirion desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA). A transudação de anticorpos do sangue para a mucosa cervical foi demonstrada em estudos clínicos.

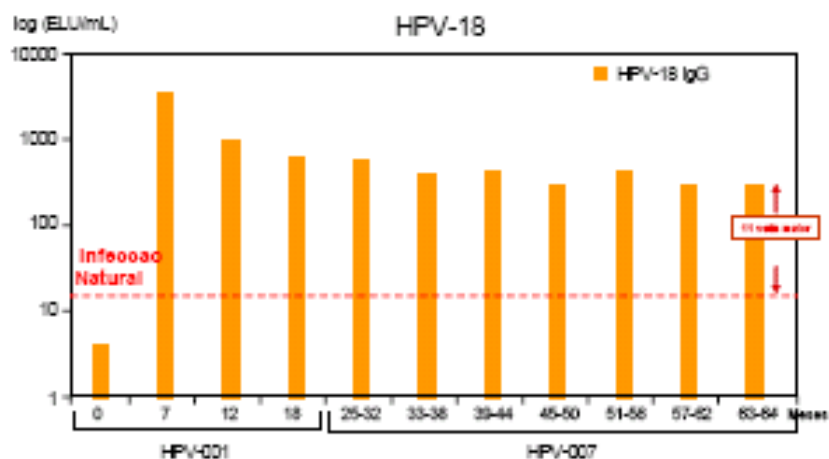
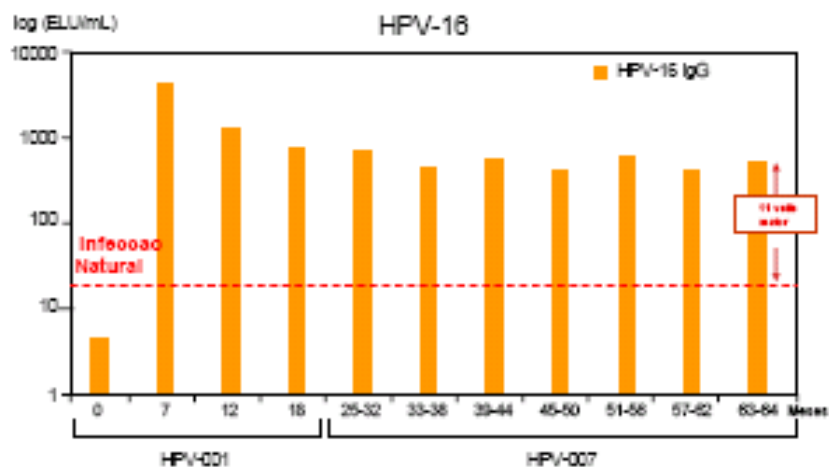
A imunogenicidade induzida pelas três doses da **Vacina contra HPV oncogênico** foi avaliada em 5.303 mulheres com idade entre 10 e 55 anos.

Em estudos clínicos, 99,9% das pacientes inicialmente soronegativas apresentaram soroconversão aos subtipos 16 e 18 de HPV um mês após a terceira dose. A Média Geométrica dos Títulos (GMT) de IgG induzidos pela vacina esteve bem acima dos títulos observados em mulheres infectadas mas que se curaram da infecção pelo HPV (infecção natural). Pacientes inicialmente soropositivas e soronegativas alcançaram títulos semelhantes após a vacinação.

Imunogenicidade em mulheres com idade entre 15 e 25 anos

A resposta imune contra o HPV-16 e o HPV-18 foi avaliada por até 64 meses após a primeira dose, no estudo HPV-001/007 em mulheres com idade entre 15 e 25 anos no momento da vacinação. Os resultados são apresentados nos gráficos abaixo:

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)



A Média Geométrica dos Títulos (GMT) de IgG induzidos pela vacina tanto para o HPV-16 quanto para o HPV-18 atingiu seu pico no mês 7 e depois declinou até atingir um platô a partir do mês 18 até o final do acompanhamento (mês 64). Ao final do período de acompanhamento, as GMTs tanto para o HPV-16 quanto HPV-18 foram, pelo menos, 11 vezes maiores do que os títulos observados em mulheres previamente infectadas que se curaram da infecção pelo HPV (infecção).

No estudo HPV-008 ("população geral"), a imunogenicidade no mês 7 foi semelhante à resposta observada no estudo HPV-001/007 ("população não-exposta").

Correlacionando a eficácia da Vacina contra HPV oncogênico demonstrada entre 15 e 25 anos a outras faixas etárias

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

Em um estudo clínico com mulheres com idade entre 26 e 55 anos, todas as pacientes se tornaram soropositivas para os subtipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose (no mês 7) e permaneceram soropositivas para ambos os subtipos até o mês 18 com GMTs que eram pelo menos semelhantes às observadas no platô do acompanhamento a longo-prazo do estudo de eficácia HPV-001/007.

A eficácia da **Vacina contra HPV oncogênico** na população entre 10-14 e 26 -55 anos de idade foi baseada em dados de imunogenicidade.

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

Propriedades farmacocinéticas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas não é necessária para vacinas.

Indicações

A **Vacina contra HPV oncogênico** é indicada em mulheres de 10 a 25 anos de idade para a prevenção de eventos que podem evoluir para o câncer cervical, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, incluindo células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC1 e lesões pré-cancerosas (NIC 2 e NIC 3) causadas por Papilomavírus Humanos (HPV) oncogênicos tipos 16 e/ou 18 e infecções incidentes e persistentes causadas por Papilomavírus Humanos (HPV) oncogênicos tipos 31 e 45 (veja *Propriedades Farmacodinâmicas*). A indicação da faixa etária baseia-se na demonstração de eficácia clínica em mulheres de 15 a 25 anos e na imunogenicidade da vacina em meninas de 10 a 14 anos de idade.

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

Contra indicações

A **Vacina contra HPV oncogênico** não deve ser administrada em indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação (veja *Composição*).

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

A **Vacina contra HPV oncogênico** é administrada por injeção intramuscular na região deltóide.

Um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente podem ser observados com a armazenagem da seringa. No entanto, isso não constitui um sinal de deterioração.

O conteúdo da seringa deve ser inspecionado visualmente antes e depois de ser agitado para verificação de qualquer material particulado e/ou aparência física anormal antes da administração. Caso um desses seja observado, descarte a vacina.

A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Uma vez que a seringa seja preparada, a vacina deve ser injetada imediatamente.

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

Posologia

O esquema de vacinação primário consiste em três doses. O esquema de vacinação recomendado é de 0, 1 e 6 meses. Se for necessária uma flexibilidade no esquema de vacinação, uma segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira dose.

A necessidade de uma dose de reforço ainda não foi estabelecida (veja *Propriedades Farmacodinâmicas*).

A **Vacina contra HPV oncogênico** é administrada por injeção intramuscular na região deltóide (veja *Precauções e Interações Medicamentosas*).

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

Advertências

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

Assim como em todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriados devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática rara após a administração da vacina.

Assim como com outras vacinas, a administração da **Vacina contra HPV oncogênico** deve ser adiada em pacientes sofrendo de doença febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar em adiamento da vacinação.

A **Vacina contra HPV oncogênico** sob nenhuma circunstância, deve ser administrada por via intravascular ou intradérmica. Nenhum dado está disponível sobre a administração subcutânea da **Vacina contra HPV oncogênico**.

Assim como para outras vacinas administradas por via intramuscular, a **Vacina contra HPV oncogênico** deve ser injetada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após uma administração intramuscular a estas pacientes.

As respostas imunes de proteção podem não ser induzidas em todas as vacinadas.

A **Vacina contra HPV oncogênico** é uma vacina profilática. Não é a intenção prevenir a progressão de lesões associadas ao HPV já presentes no momento da vacinação.

O HPV-16 e HPV-18 não são responsáveis por todos os tipos de câncer de colo de útero (veja *Propriedades Farmacodinâmicas*). Outros tipos de HPV oncogênicos também podem causar o câncer de colo de útero. As infecções por HPV e os resultados clínicos originados destes outros tipos de HPV, podem não ser prevenidos pela vacinação.

A vacinação é uma prevenção primária e não é substituta para os exames cervicais regulares (prevenção secundária) ou das precauções contra a exposição ao HPV e doenças sexualmente transmissíveis.

A duração da proteção não foi estabelecida. Proteção eficaz sustentada foi observada por no mínimo 5,5 anos após a primeira dose. Estudos de longa duração estão em andamento para estabelecer a duração da prevenção.

Capacidade de dirigir / operar máquinas

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

Categoria B de risco na gravidez:

Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas ou que estejam amamentando, sem orientação médica.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças com idade inferior a 10 anos: não se recomenda a utilização da vacina em meninas com idade inferior a 10 anos devido à ausência de informação relativa à segurança e imunogenicidade neste grupo etário.

Não há dados em relação ao uso da **Vacina contra HPV oncogênico** em indivíduos com a resposta imune comprometida como pacientes infectados por HIV ou pacientes recebendo tratamento imunossupressor. Para estes indivíduos uma resposta imune adequada pode não ser atingida.

Gravidez e lactação

Gravidez

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

Estudos específicos com a vacina em mulheres grávidas não foram realizados. Durante o programa de desenvolvimento clínico pré-registro, gravidezes foram reportadas. Estes dados são insuficientes para recomendar o uso da **Vacina contra HPV oncogênico** durante a gravidez. Desta forma, a vacinação, deve ser adiada até que a gravidez tenha finalizado.

O efeito da **Vacina contra HPV oncogênico** sobre a sobrevivência e o desenvolvimento embrio-fetal, peri-natal e pós-natal foi avaliado em ratos. Esses estudos em animais não indicam a existência de efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Lactação

O efeito sobre bebês lactentes cujas mães receberam a **Vacina contra HPV oncogênico** não foi avaliado em estudos clínicos.

A **Vacina contra HPV oncogênico** só deve ser usada durante a lactação quando as possíveis vantagens sobrepujarem os possíveis riscos.

Dados sorológicos sugerem transferência de anticorpos anti-HPV16 e anti-HPV18 via leite materno durante o período de lactação em ratos. Entretanto, não é conhecido se anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite materno.

Interações medicamentosas

Uso concomitante com outras vacinas

Não foram gerados dados sobre a administração concomitante da **Vacina contra HPV oncogênico** e outras vacinas. Se a **Vacina contra HPV oncogênico** tiver de ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

Uso concomitante com contraceptivos hormonais

Em estudos de eficácia clínica aproximadamente 60% das mulheres que receberam da **Vacina contra HPV oncogênico** usavam contraceptivos hormonais. Não há evidências de que os contraceptivos hormonais tenham impacto na eficácia da **Vacina contra HPV oncogênico**.

Uso concomitante com medicamentos imunossupressivos sistêmicos

Assim como ocorre com outras vacinas, pode-se esperar que, em pacientes recebendo tratamento imunossupressor, a resposta adequada pode não ser atingida.

Reações adversas a medicamentos

Em estudos clínicos, um total de aproximadamente 45.000 doses da **Vacina contra HPV oncogênico** foram administradas a aproximadamente 16.000 sujeitos com idade entre 10-68 anos. Estes sujeitos foram acompanhados para avaliação de segurança.

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

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

As frequências são relatadas como:

- Muito comuns ($\geq 1/10$)
- Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)

Modelo de texto de bula
Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

Infecções e infestações

Incomum: infecção do trato respiratório superior

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: cefaléia

Incomum: tontura

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito, diarreia e dor abdominal

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comuns: coceira/prurido, rash, urticária

Distúrbios músculoesqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo

Muito comum: mialgia

Comum: artralgia

Distúrbios gerais e no local da administração

Muito comuns: reações no local da injeção, incluindo dor, vermelhidão, inchaço, fadiga

Comum: febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

Incomuns: outras reações no local da injeção, como endureção, parestesia local.

Incidência de Sintomas Solicitados após a Administração da Vacina HPV-16/18 ou de uma Vacina de Controle

	Incidência de sintomas solicitados							
	Vacina HPV-16/18		Al(OH) ₃		Vacina contra a Hepatite A (360 UE/dose) ¹		Vacina contra a Hepatite A (720 UE/dose) ²	
	N=22806		N=4485		N=3059		N=8750	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sintomas locais								
Dor (qualquer)	17785	78,0	2353	52,5	1264	41,3	5150	58,9
Dor (Grau 3)	1434	6,3	154	3,4	26	0,8	156	1,8
Rubor (qualquer)	6753	29,6	477	10,6	418	13,7	1401	16,0
Rubor (> 50mm)	126	0,6	1	0,0	4	0,1	4	0,0
Induração (qualquer)	5876	25,8	367	8,2	262	8,6	887	10,1
Induração (> 50mm)	262	1,1	2	0,0	7	0,2	16	0,2
Sintomas gerais								
	N=22802		N=4481		N=3058		N=8751	
Fadiga (qualquer)	7545	33,1	1021	22,8	753	24,6	3090	35,3
Fadiga (Grau 3)	340	1,5	54	1,2	35	1,1	113	1,3
Febre (°C) (qualquer)	1173	5,1	235	5,2	208	6,8	400	4,6
Febre (°C) (Grau 3)	49	0,2	10	0,2	17	0,6	10	0,1
Sintomas gastrintestinais (quaisquer)	2943	12,9	522	11,6	347	11,3	1223	14,0
Sintomas gastrintestinais (Grau 3)	157	0,7	33	0,7	23	0,8	62	0,7
Cefaléia (qualquer)	6730	29,5	1161	25,9	778	25,4	2694	30,8
Cefaléia (Grau 3)	372	1,6	53	1,2	48	1,6	119	1,4
Erupção cutânea (qualquer)	874	3,8	121	2,7	80	2,6	315	3,6
Erupção cutânea (Grau 3)	24	0,1	2	0,0	3	0,1	5	0,1

N = número de doses documentadas.

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

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

Modelo de texto de bula Vacina contra HPV oncogênico (16 e 18, recombinante, com adjuvante AS04)

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

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Superdose

São insuficientes os dados disponíveis

Armazenagem

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

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

Em caso de armazenagem temporária da vacina fora do refrigerador, dados experimentais demonstraram que a vacina é estável quando conservada a temperaturas até 37°C por 1 semana. Esses dados não são recomendações para conservação.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Milton de Oliveira CRF-RJ Nº 5522

Fabricado por GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de l'Institut, 89, 1330 - Rixensart - Bélgica

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

MS: 1.0107.0267

Version number: IDS 2.0 (31/01/2007)

BL_ Vacina contra HPV _IDS 2 (31-01-07)_V11 COMÉRCIO

