

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil 9, suspensão injetável.

Gardasil 9, suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	30 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	60 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 31	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 33	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 45	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 52	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 58	20 microgramas

¹ Papilomavírus Humano = HPV.

² Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia ADN recombinante.

³ Adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,5 miligramas de Al).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão injetável.

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Líquido límpido com precipitado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Gardasil 9 é indicado para imunização ativa de indivíduos a partir dos 9 anos de idade, para a prevenção das seguintes doenças associadas ao HPV:

- lesões pré-cancerosas e cânceros do colo do útero, da vulva, da vagina e do ânus, causados pelos tipos de HPV da vacina.
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causadas por tipos específicos de HPV.

Para informação relevante sobre os dados que suportam estas indicações, ver as secções 4.4 e 5.1

Gardasil 9 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos dos 9 aos 14 anos (inclusive) à data da administração da primeira dose

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 2 doses (0, 6 – 12 meses) (ver secção 5.1). A segunda dose deve ser administrada entre 5 a 13 meses após a primeira dose. Se a segunda dose da vacina for administrada menos de 5 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses (0, 2, 6 meses). A segunda dose deve ser administrada pelo menos um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano.

Indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos à data da administração da primeira dose

Gardasil 9 deve ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses (0, 2, 6 meses).

A segunda dose deve ser administrada pelo menos um mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano.

Gardasil 9 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

É recomendado que indivíduos que recebam uma primeira dose de Gardasil 9 completem o esquema de vacinação com Gardasil 9 (ver secção 4.4).

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço.

Não foram realizados estudos para o Gardasil 9, utilizando um regime misto (intercambialidade) de vacinas contra o HPV.

Os indivíduos previamente vacinados com um esquema de 3 doses da vacina quadrivalente contra o HPV tipos 6, 11, 16 e 18 (Gardasil ou Silgard), designadas de seguida por vacina qHPV, podem receber 3 doses de Gardasil 9 (ver secção 5.1).

População pediátrica (crianças < 9 anos de idade)

A segurança e eficácia de Gardasil 9 em crianças com menos de 9 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

População de mulheres \geq 27 anos de idade

A segurança e eficácia de Gardasil 9 em mulheres com 27 anos de idade ou mais não foram estudadas (ver secção 5.1).

Modo de administração

A vacina deve ser administrada através de uma injeção intramuscular. O local preferencial é a região deltoide, na parte superior do braço, ou a região anterolateral superior da coxa.

Gardasil 9 não pode ser injetado por via intravascular, subcutânea ou intradérmica. A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas e solução.

Para instruções acerca do manuseamento da vacina antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Indivíduos com hipersensibilidade após administração prévia de Gardasil 9 ou de Gardasil/Silgard, não devem receber Gardasil 9.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A decisão de vacinar um indivíduo deve ter em consideração o risco de exposição prévia ao HPV e o benefício potencial da vacinação.

Tal como acontece com todas as vacinas injetáveis, deverá estar sempre prontamente disponível tratamento médico apropriado e monitorização em caso da ocorrência rara de reações anafiláticas após a administração da vacina.

Pode surgir síncope (desmaio), por vezes associada a queda, após ou mesmo antes, de qualquer vacinação, especialmente em adolescentes como uma resposta psicogénica à injeção por agulha. Isto pode ser acompanhado por vários sinais neurológicos como distúrbios visuais transitórios, parestesia e movimentos tónico-clónicos dos membros durante a recuperação. Por este motivo, as pessoas vacinadas devem ficar sob observação durante aproximadamente 15 minutos após a administração da vacina. É importante que sejam implementados procedimentos que evitem lesões por desmaio.

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com uma situação aguda de doença febril grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como uma infeção do trato respiratório superior ou febre de baixa temperatura, não é uma contraindicação para a vacinação.

Tal como acontece com qualquer vacina, a vacinação com Gardasil 9 poderá não resultar na proteção de todos os recetores da vacina.

A vacina apenas protegerá contra as patologias provocadas pelos tipos de HPV presentes na vacina (ver secção 5.1). Consequentemente, devem continuar a ser tomadas as precauções apropriadas contra doenças de transmissão sexual.

A vacina destina-se apenas a utilização profilática e não tem qualquer efeito nas infeções ativas por HPV ou na doença clínica estabelecida. A vacina não demonstrou ter um efeito terapêutico. Consequentemente, a vacina não se destina a ser utilizada no tratamento do cancro do colo do útero, cancro da vulva, cancro da vagina e cancro do ânus, das lesões displásicas cervicais, vulvares, vaginais e anais de alto grau ou das verrugas genitais. Também não se destina à prevenção da progressão de outras lesões estabelecidas relacionadas com o HPV.

Gardasil 9 não previne lesões causadas por um tipo de HPV presente na vacina, em indivíduos infetados com esse tipo de HPV no momento da vacinação (ver secção 5.1).

A vacinação não substitui o rastreio do cancro do colo do útero de rotina. Dado que nenhuma vacina é 100% efetiva e que o Gardasil 9 não proporciona proteção contra todos os tipos de HPV ou contra infeções por HPV existentes no momento da vacinação, o rastreio do cancro do colo do útero mantém-se criticamente importante e deverão ser seguidas as recomendações locais.

Não há dados sobre a utilização de Gardasil 9 em indivíduos com resposta imunitária deficiente. Os dados

de segurança e de imunogenicidade da vacina qHPV foram avaliados em indivíduos dos 7 aos 12 anos de idade que se sabe estarem infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (ver secção 5.1).

Os indivíduos com resposta imunitária deficiente devida quer à utilização de terapêutica imunossupressora potente, quer a defeito genético, infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), ou outras causas, poderão não ter resposta à vacina.

Esta vacina deve ser administrada com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação pois pode ocorrer hemorragia após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Estão em curso estudos de seguimento a longo prazo para determinar a duração da proteção. (Ver secção 5.1).

Não há dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que sustentem a intercambialidade de Gardasil 9 com as vacinas bivalente ou quadrivalente contra o HPV.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A segurança e imunogenicidade em indivíduos que tinham recebido imunoglobulinas ou produtos derivados do plasma nos 3 meses anteriores à vacinação não foram estudadas nos ensaios clínicos.

Utilização com outras vacinas

Gardasil 9 pode ser administrado concomitantemente com uma vacina de reforço combinada contendo, além de difteria (d) e tétano (T), tosse convulsa [acelular] (Pa) e/ou poliomielite [inativada] (VIP) (vacinas TdPa, Td-VIP, TdPa-VIP) sem interferência significativa na resposta de anticorpos a qualquer um dos componentes de uma destas vacinas. Isto tem como base os resultados de um ensaio clínico em que uma vacina combinada TdPa-VIP foi administrada concomitantemente com a primeira dose de Gardasil 9 (ver secção 4.8).

Utilização com contraceptivos hormonais

Nos ensaios clínicos, 60,2% das mulheres dos 16 aos 26 anos de idade, que receberam Gardasil 9, utilizavam contraceptivos hormonais durante o período de vacinação dos ensaios clínicos. O uso de contraceptivos hormonais não pareceu afetar as respostas imunitárias específicas de tipo ao Gardasil 9.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal com Gardasil 9 (ver secção 5.1).

Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Contudo, estes dados são considerados insuficientes para recomendar a utilização de Gardasil 9 durante a gravidez. A vacinação deve ser adiada até ao final da gravidez (ver secção 5.1).

Amamentação

Gardasil 9 pode ser utilizado durante a amamentação.

Um total de 92 mulheres estava a amamentar durante o período de vacinação dos ensaios clínicos de Gardasil 9. Nestes ensaios, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre as mulheres que amamentavam e as mulheres que não amamentavam. Adicionalmente, o perfil de acontecimentos adversos para as mulheres que amamentavam foi comparável com o das mulheres na população global de segurança. Não houve acontecimentos adversos graves relacionados com a vacina notificados em lactentes que foram amamentados durante o período de vacinação.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados no ser humano sobre o efeito de Gardasil 9 na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Gardasil 9 sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 "Efeitos indesejáveis" podem afetar temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A. Resumo do perfil de segurança

Em 7 ensaios clínicos, os indivíduos receberam Gardasil 9 no dia da inclusão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. A segurança foi avaliada através do cartão de registo da vacinação (VRC) para suporte da vigilância durante 14 dias após cada injeção de Gardasil 9. Um total de 15.776 indivíduos receberam Gardasil 9 (10.495 indivíduos dos 16 aos 26 anos de idade e 5.281 adolescentes com dos 9 aos 15 anos de idade, no momento da inclusão). Poucos indivíduos (0,1%) interromperam devido a reações adversas.

As reações adversas mais frequentemente observadas com Gardasil 9 foram reações no local de injeção (84,8% dos vacinados nos 5 dias seguintes a qualquer sessão de vacinação) e cefaleias (13,2% dos vacinados nos 15 dias seguintes a qualquer vacinação). Estas reações adversas foram normalmente de intensidade ligeira a moderada.

B. Resumo das reações adversas em forma tabelar

Ensaio clínicos

As reações adversas consideradas como, pelo menos, possivelmente relacionadas com a vacinação encontram-se classificadas por frequência.

As frequências são notificadas como:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Tabela 1: Reações adversas após administração de Gardasil 9 que ocorreram com uma frequência de, pelo menos, 1,0% em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	No local de injeção: dor, tumefação, eritema
	Frequentes	Pirexia, fadiga No local de injeção: prurido, hematoma

Num ensaio clínico com 1.053 adolescentes saudáveis dos 11 aos 15 anos de idade, a administração concomitante da primeira dose de Gardasil 9 com uma vacina de reforço combinada contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa (acelular) e a poliomielite (inativada) resultou em mais casos notificados de reações no local de injeção (tumefação, eritema), cefaleias e pirexia.

As diferenças observadas foram < 10% e na maioria dos indivíduos, os acontecimentos adversos foram notificados com intensidade ligeira a moderada (ver secção 4.5).

Experiência pós-comercialização

Os acontecimentos adversos seguintes foram notificados espontaneamente durante a utilização pós-aprovação da vacina qHPV e podem também ser observados na experiência pós-comercialização com Gardasil 9. A experiência de segurança pós-comercialização da vacina qHPV é relevante para Gardasil 9 uma vez que as vacinas contêm proteínas L1 de HPV de 4 dos mesmos tipos de HPV.

Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, não é possível estimar com precisão a sua frequência ou estabelecer, para todos os acontecimentos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Infeções e infestações: Celulite no local de injeção.

Doenças do sangue e do sistema linfático: Púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatia.

Doenças do sistema imunitário: Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas/anafilatóides, broncospasmo e urticaria.

Doenças do sistema nervoso: Encefalomielite aguda disseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope por vezes acompanhada de movimentos tónico-clónicos.

Doenças gastrointestinais: Vômitos.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Artralgia, mialgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: Astenia, calafrios, mal-estar.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas, vacinas contra o Papilomavírus humano, código ATC: J07BM03

Mecanismo de ação

Gardasil 9 é uma vacina nonavalente recombinante não infecciosa, com adjuvante. É preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da proteína principal da cápside L1, dos mesmos quatro tipos de HPV (tipos 6, 11, 16, 18) presentes na vacina qHPV, Gardasil ou Silgard e de 5 tipos adicionais de HPV (tipos 31, 33, 45, 52, 58). Tem o mesmo adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo que a vacina qHPV. As VLPs não podem infectar as células, reproduzir-se ou provocar doença. Pensa-se que a eficácia das vacinas VLP L1 é mediada pelo desenvolvimento de uma resposta imunitária humoral. Os genótipos da vacina incluem os tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 e serão mencionados como tipos de HPV da vacina.

Com base em estudos epidemiológicos, estima-se que Gardasil 9 proteja contra os tipos de HPV responsáveis por aproximadamente: 90% dos casos de cancro do colo do útero, mais de 95% dos casos de adenocarcinoma *in situ* (AIS), 75-85% dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (CIN 2/3), 85-90% dos casos de cancro da vulva, 90-95% dos casos de neoplasia intra-epitelial vulvar de alto grau (VIN 2/3), 80-85% de casos de cancro da vagina, 75-85% de casos de neoplasia intra-epitelial vaginal de alto grau (VaIN 2/3), 90-95% de casos de cancro do ânus, 85-90% dos casos de neoplasia intra-epitelial anal de alto grau (AIN 2/3), associados ao HPV, e 90% dos casos de verrugas genitais.

A indicação de Gardasil 9 tem por base a:

- imunogenicidade não-inferior entre Gardasil 9 e a vacina qHPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 em raparigas com idade entre os 9 e os 15 anos, mulheres e homens com idade entre os 16 e os 26 anos; consequentemente, pode-se inferir que a eficácia de Gardasil 9 contra infeção persistente e doença associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV é comparável à da vacina qHPV.
- demonstração de eficácia contra infeção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV em raparigas e mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos e,
- demonstração de imunogenicidade não-inferior contra os tipos de HPV de Gardasil 9 em rapazes e raparigas com idade entre os 9 e os 15 anos e homens com idade entre os 16 e os 26 anos, comparada com raparigas e mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos.

Ensaio clínico com a vacina qHPV

Eficácia em mulheres e homens dos 16 aos 26 anos de idade

A eficácia foi avaliada em 6 ensaios clínicos de Fase II e III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, num total de 28.413 indivíduos (20.541 raparigas e mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos, 4.055 rapazes e homens com idade entre os 16 e os 26 anos, 3.817 mulheres com idade entre os 24 e os 45 anos). A vacina qHPV foi eficaz na redução de incidência de CIN (de qualquer grau incluindo CIN 2/3), AIS, verrugas genitais, VIN 2/3 e VaIN 2/3 associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV da vacina nas raparigas e mulheres que eram PCR negativas e seronegativas no momento de inclusão (Tabela 2). A vacina qHPV foi eficaz na redução de incidência de verrugas genitais associadas aos tipos 6 e 11 de HPV da vacina, em rapazes e homens que eram PCR negativos e seronegativos no momento de

inclusão. A eficácia contra a neoplasia intra-epitelial do pênis/perineal/perianal (PIN) de grau 1/2/3 ou cancro do pênis/perineal/perianal não foi demonstrada uma vez que o número de casos foi muito limitado para obter uma significância estatística (Tabela 2). A vacina qHPV foi eficaz na redução da incidência de neoplasia intra-epitelial anal (AIN) de graus 2 e 3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV da vacina nos rapazes e homens que eram PCR negativos e seronegativos no momento de inclusão (Tabela 2).

Tabela 2: Análise de eficácia da vacina qHPV na população PPE* para os tipos de HPV da vacina

Marcadores de doença (Endpoints)	qHPV		Controlo por placebo		% Eficácia (IC de 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Raparigas e mulheres com idades entre os 16 e os 26 anos[†]					
CIN 2/3 ou AIS associados aos tipos 16 ou 18 de HPV**	8.493	2	8.464	112	98,2 (93,5; 99,8)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) ou AIS associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV	7.864	9	7.865	225	96,0 (92,3; 98,2)
VIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV	7.772	0	7.744	10	100,0 (67,2; 100,0)
VaIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV	7.772	0	7.744	9	100,0 (55,4; 100,0)
Verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV	7.900	2	7.902	193	99,0 (96,2; 99,9)
Rapazes e homens com idades entre os 16 e os 26 anos					
Lesões genitais externas associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV***	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV***	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV***	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)
AIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV****	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

*A população PPE (população *por-protocolo*) consistiu nos indivíduos que receberam as 3 doses de vacina no período de 1 ano após a inclusão no estudo, não tiveram desvios significativos ao protocolo do estudo e não tiveram exposição prévia (PCR negativos e seronegativos) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7).

[†] Análises de ensaios clínicos combinados foram prospetivamente planeadas e incluíram a utilização de critérios de inclusão de estudo similares.

N = Número de indivíduos com, pelo menos, uma visita de seguimento após o Mês 7.

IC = Intervalo de confiança.

**Os indivíduos foram seguidos até 4 anos (mediana 3,6 anos)

***Duração da mediana de acompanhamento foi de 2,4 anos

****Duração da mediana de acompanhamento foi de 2,15 anos

Eficácia em mulheres dos 24 aos 45 anos de idade

A eficácia da vacina qHPV em mulheres com idade entre os 24 e os 45 anos foi avaliada num ensaio clínico de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, (Protocolo 019, FUTURE III), num total de 3.817 mulheres.

Na população PPE, a eficácia da vacina qHPV contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 de HPV foi de 88,7% (IC de 95%: 78,1; 94,8). A eficácia da vacina qHPV contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 16 ou 18 de HPV foi de 84,7% (IC de 95%: 67,5; 93,7).

Estudos de eficácia a longo prazo

Um grupo de indivíduos está atualmente a ser seguido durante 10 a 14 anos após a vacinação com a vacina qHPV, para monitorização de segurança, imunogenicidade e proteção contra as doenças clínicas associadas aos tipos 6/11/16/18 de HPV.

A persistência da resposta de anticorpos (após a dose 3) foi observada durante 10 anos em adolescentes com idade entre os 9 e os 15 anos no momento da vacinação; durante 9 anos em mulheres com idade entre os 16 e os 23 anos no momento de vacinação; durante 9,5 anos nos homens com idade entre os 16 e os 26 anos no momento da vacinação e durante 9,5 anos nas mulheres com idade entre os 24 e os 45 anos no momento da vacinação.

No estudo de extensão a longo prazo em mulheres com idade entre os 16 e os 23 anos vacinadas com qHPV no ensaio clínico de base (n= 2.084), não foram observados casos de doença por HPV (casos de CIN de alto grau associados aos tipos 6/11/16/18 do HPV) até aproximadamente 12 anos. Neste estudo, foi estatisticamente demonstrada uma proteção com a duração até aproximadamente 10 anos.

Nos estudos de extensão a longo prazo dos ensaios clínicos, foi observada proteção após a dose 3 na população PPE. A população PPE incluiu indivíduos:

- que receberam as 3 doses de vacina no período de 1 ano após a inclusão no ensaio e não tiveram desvios significativos ao protocolo do estudo,
- que eram seronegativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), antes da dose 1 e, entre os indivíduos com 16 ou mais anos de idade à data de inclusão no ensaio clínico de base, eram PCR negativos aos tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7).

Nestes estudos de extensão dos ensaios clínicos, não foram observados casos de neoplasia intraepitelial de alto grau nem casos de verrugas genitais em indivíduos que receberam a vacina qHPV no ensaio clínico de base:

- ao longo de 10,7 anos em raparigas (n = 369) e 10,6 anos em rapazes (n = 326), com idade entre os 9 e os 15 anos no momento da vacinação (mediana de seguimento de 10,0 e 9,9 anos, respetivamente);
- ao longo de 11,5 anos em homens (n = 917), com idade entre os 16 e os 26 anos no momento da vacinação (mediana de seguimento de 9,5 anos); e
- ao longo de 10,1 anos em mulheres (n = 685), com idade entre os 24 e os 45 anos no momento da vacinação (mediana de seguimento de 8,7 anos).

Eficácia em indivíduos infetados pelo VIH

Foi realizado um estudo documentando a segurança e a imunogenicidade da vacina qHPV em 126 indivíduos infetados pelo VIH, com idades entre os 7 e os 12 anos, com nível basal percentual de CD4 ≥ 15 e no mínimo 3 meses de terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) para indivíduos com uma percentagem de CD4 < 25 (dos quais 96 receberam a vacina qHPV). A seroconversão para todos os quatro antígenos ocorreu em mais do que 96% dos indivíduos. Os GMTs foram um pouco mais baixos do que os observados em indivíduos não infetados pelo VIH com a mesma idade, em outros estudos. A relevância clínica da resposta inferior é desconhecida. O perfil de segurança foi semelhante ao dos indivíduos não infetados pelo VIH em outros estudos. A percentagem de CD4 ou o RNA do VIH

plasmático não foram afetados pela vacinação.

Ensaio clínico com Gardasil 9

A eficácia e/ou imunogenicidade de Gardasil 9 foram avaliadas em oito ensaios clínicos. Os ensaios clínicos para avaliar a eficácia de Gardasil 9 contra placebo não eram aceitáveis, uma vez que a vacinação contra o HPV está recomendada e implementada em muitos países para proteção contra a infecção e doença por HPV.

Deste modo, o estudo clínico principal (Protocolo 001) avaliou a eficácia de Gardasil 9 utilizando a vacina qHPV como comparador.

A eficácia contra os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi essencialmente avaliada utilizando uma estratégia de *bridging* que demonstrou imunogenicidade comparável (medida por Títulos Médios Geométricos [GMTs]) de Gardasil 9 em comparação com a vacina qHPV (Protocolo 001, Protocolo 009/GDS01C e Protocolo 020/GDS07C).

No estudo principal, Protocolo 001, a eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV foi avaliada comparativamente com a vacina qHPV em mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos (N=14.204: 7.099 vacinadas com Gardasil 9; 7.105 vacinadas com a vacina qHPV).

O Protocolo 002 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 15 anos e em mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos (N=3.066: 1.932 raparigas, 666 rapazes e 468 mulheres foram vacinados com Gardasil 9).

O Protocolo 003 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em homens com idade entre os 16 e os 26 anos e mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos (1.103 homens heterossexuais [HM], 313 homens com atividade sexual com outros homens [MSM] e 1.099 mulheres, foram vacinados com Gardasil 9).

Os Protocolos 005 e 007 avaliaram a administração concomitante de Gardasil 9 com vacinas de rotina recomendadas em raparigas e rapazes com idade entre os 11 e os 15 anos (N=2.295).

O Protocolo 006 avaliou a administração de Gardasil 9 em raparigas e mulheres com idade entre os 12 e os 26 anos previamente vacinadas com a vacina qHPV (N=921, 615 vacinadas com Gardasil 9 e 306 com placebo).

O Protocolo 009/GDS01C avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em raparigas com idade entre os 9 e os 15 anos (N=600, 300 vacinadas com Gardasil 9 e 300 vacinadas com a vacina qHPV).

O Protocolo 020/GDS07C avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em homens com idade entre os 16 e os 26 anos (N=500, 249 vacinados com Gardasil 9 e 251 vacinados com a vacina qHPV).

O Protocolo 010 avaliou a imunogenicidade de 2 doses de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 14 anos e 3 doses de Gardasil 9 em raparigas com idade entre os 9 e os 14 anos e em mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos (N=1.518; 753 raparigas; 451 rapazes e 314 mulheres).

Estudos de Gardasil 9 contra os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV que suportam a eficácia

A comparação de Gardasil 9 com a vacina qHPV no que respeita aos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foi realizada numa população de mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos no Protocolo 001, em raparigas com idade entre os 9 e os 15 anos no Protocolo 009/GDS01C e em homens com idade entre os 16 e os 26 anos no Protocolo 020/GDS07C.

Foi realizada uma análise estatística de não-inferioridade ao Mês 7 comparando os GMTs por cLIA de anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV16 e anti-HPV 18 entre indivíduos vacinados com Gardasil 9 e indivíduos vacinados com Gardasil. As respostas imunitárias medidas por GMT para Gardasil 9 foram não-inferiores às respostas imunitárias para Gardasil (Tabela 3). Nos ensaios clínicos, 98,2% a 100% dos indivíduos que foram vacinados com Gardasil 9 tornaram-se seropositivos para anticorpos contra todos os 9 tipos da vacina ao Mês 7, em todos os grupos etários.

Tabela 3: Comparação das respostas imunitárias (com base em cLIA) entre Gardasil 9 e a vacina qHPV para os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV na população PPI* de raparigas dos 9 aos 15 anos de idade e mulheres e homens dos 16 aos 26 anos de idade

POPULAÇÃO	Gardasil 9		Vacina qHPV		Gardasil 9/ Vacina qHPV	
	N (n)	GMT (IC de 95%) mMU [§] /ml	N (n)	GMT (IC de 95%) mMU [§] /ml	Rácio GMT	(IC de 95%) [#]
Anti-HPV 6						
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	300 (273)	1.679,4 (1.518,9; 1.856,9)	300 (261)	1.565,9 (1.412,2; 1.736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	6.792 (3.993)	893,1 (871,7; 915,1)	6.795 (3.975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) [¶]
Homens dos 16 aos 26 anos de idade	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) [¶]
Anti-HPV 11						
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	300 (273)	1.315,6 (1.183,8; 1.462,0)	300 (261)	1.417,3 (1.274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	6.792 (3.995)	666,3 (649,6; 683,4)	6.795 (3.982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) [¶]
Homens dos 16 aos 26 anos de idade	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) ^{¶¶}
Anti-HPV 16						
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	300 (276)	6.739,5 (6.134,5; 7.404,1)	300 (270)	6.887,4 (6.220,8; 7.625,5)	0,97	(0,85; 1,11) [¶]
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	6.792 (4.032)	3.131,1 (3.057,1; 3.206,9)	6.795 (4.062)	3.156,6 (3.082,3; 3.232,7)	0,99	(0,96; 1,03) [¶]
Homens dos 16 aos 26 anos de idade	249 (234)	3.924,1 (3.513,8; 4.382,3)	251 (237)	3.787,9 (3.378,4; 4.247,0)	1,04	(0,89; 1,21) ^{¶¶}
Anti-HPV 18						
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	300 (276)	1.956,6 (1.737,3; 2.203,7)	300 (269)	1.795,6 (1.567,2; 2.057,3)	1,08	(0,91; 1,29) [¶]
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	6.792 (4.539)	804,6 (782,7; 827,1)	6.795 (4.541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) [¶]
Homens dos 16 aos 26 anos de idade	249 (234)	884,3 (766,4; 1.020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) ^{¶¶}

*A população PPI consistiu nos indivíduos que receberam as três doses da vacina nos intervalos pré-definidos, não tiveram desvios significativos ao protocolo do estudo, cumpriram os critérios pré-definidos para o intervalo entre a consulta do Mês 6 e do Mês 7, eram seronegativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e, entre as mulheres dos 16 aos 26 anos de idade, eram PCR negativas aos tipo(s) relevante(s) de HPV, antes da dose 1 até um mês após a dose 3 (Mês 7).

[§]mMU= unidades mili-Merck

[¶]valor de p <0,001.

[#]A demonstração de não-inferioridade requer que o limite inferior do IC de 95% do rácio de GMT fosse superior a 0,67

IC= Intervalo de Confiança.

GMT= Títulos Médios Geométricos.

cLIA= Imunoensaio Competitivo baseado em Luminex.

N= Número de indivíduos aleatorizados no respetivo grupo de vacinação que receberam pelo menos uma injeção.

n= Número de indivíduos que contribuíram para a análise.

Estudos de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV que suportam a eficácia

A eficácia de Gardasil 9 em mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos foi avaliada num ensaio clínico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por comparador ativo (Protocolo 001) que incluiu um total de 14.204 mulheres (Gardasil 9 = 7.099; vacina qHPV = 7.105). Os indivíduos foram seguidos até 67 meses após a dose 3 com uma duração mediana de seguimento de 43 meses após a dose 3.

Gardasil 9 foi eficaz na prevenção de infeção persistente e doença associada aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV (Tabela 4). Gardasil 9 também reduziu a incidência de alterações no teste de Papanicolaou, procedimentos genitais externos e ao colo do útero (i.e., biopsias) e procedimentos de terapêutica definitiva do colo do útero associados aos tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV (Tabela 4).

Tabela 4: Análise de eficácia de Gardasil 9 contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV na população PPE[‡] de mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos

Marcador de Doença (Endpoint)	Gardasil 9 N=7.099		Vacina qHPV N=7.105		% Eficácia** (IC de 95%)
	n	Número de casos*	n	Número de casos*	
CIN 2/3, AIS, Cancro do colo do útero, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cancro da vulva e Cancro da vagina^a associados aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	6.016	1	6.017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 ou AIS^a associados aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	5.949	1	5.943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	5.949	1	5.943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	5.949	0	5.943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 associadas aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	6.009	0	6.012	3	100,0 (-71,5; 100,0)
Infeção persistente ≥6 meses associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV[§]	5.941	41	5.955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infeção persistente ≥12 meses associada aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV[¶]	5.941	23	5.955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US por HPV-HR positivo ou alterações mais graves do teste Papanicolaou[#] associadas aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	5.883	37	5.882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Procedimentos de terapêutica definitiva do colo do útero[†] associados aos tipos 31, 33, 45, 52, 58 de HPV	6.013	4	6.014	41	90,2 (75,0; 96,8)

[‡]A população PPE consistiu nos indivíduos que receberam as 3 doses de vacina no período de 1 ano após a inclusão no estudo, não tiveram desvios significativos do protocolo do estudo e sem exposição prévia (PCR negativos e seronegativos) ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 31, 33, 45, 52 e 58), antes da dose 1 e mantiveram-se PCR negativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV até 1 mês após a dose 3 (Mês 7).

N= Número de indivíduos aleatorizados no respetivo grupo de vacinação que receberam pelo menos uma injeção.
n= Número de indivíduos que contribuíram para a análise.

[§]Infeção persistente detetada em amostras de duas ou mais visitas consecutivas com um intervalo de 6 meses (±1 mês).

[¶]Infeção persistente detetada em amostras de três ou mais visitas consecutivas com um intervalo de 6 meses (±1

mês).

#Teste de Papanicolaou.

IC= Intervalo de confiança.

ASC-US= Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

HR= Alto risco.

* Número de indivíduos com, pelo menos, uma visita de seguimento após o Mês 7.

** Os indivíduos foram seguidos até 67 meses após a dose 3 (mediana 43 meses após a dose 3).

^a Não foram diagnosticados casos de cancro do colo do útero, VIN2/3, cancros da vulva e vagina na população PPE.

[†] Excisão eletrocirúrgica em Ansa (LEEP) ou conização

Avaliação adicional da eficácia de Gardasil 9 contra os tipos de HPV da vacina

Uma vez que a eficácia de Gardasil 9 não pode ser avaliada contra placebo, foram realizadas as seguintes análises exploratórias.

Avaliação de eficácia de Gardasil 9 contra doenças do colo do útero de alto grau causadas pelos tipos de HPV da vacina na PPE

A eficácia de Gardasil 9 contra CIN2 e mais grave associadas aos tipos de HPV da vacina comparada à vacina qHPV foi 94,4% (IC de 95% 78,8; 99,0) com 2/5.952 versus 36/5.947 casos. A eficácia de Gardasil 9 contra CIN 3 associada aos tipos de HPV da vacina comparada com a vacina qHPV foi de 100% (IC de 95% 46,3; 100,0) com 0/5.952 versus 8/5.947 casos.

Impacto de Gardasil 9 na biopsia e terapêutica definitiva do colo do útero associadas aos tipos de HPV da vacina na PPE

A eficácia de Gardasil 9 contra biopsia do colo do útero associada aos tipos de HPV da vacina comparada com a vacina qHPV foi de 95,9% (IC de 95% 92,7; 97,9) com 11/6.016 versus 262/6.018 casos. A eficácia de Gardasil 9 na terapêutica definitiva do colo do útero (incluindo Procedimento de Eletro-Excisão em Ansa [LEEP] ou conização) associada aos tipos de HPV da vacina comparada com a vacina qHPV foi 90,7% (IC de 95% 76,3; 97,0) com 4/6.016 versus 43/6.018 casos.

Estudos de efetividade a longo prazo

Um subgrupo de indivíduos está a ser seguido durante 10 a 14 anos após a vacinação com Gardasil 9 para monitorização de segurança, imunogenicidade, e efetividade contra doença clínica associada aos tipos de HPV da vacina.

Nos estudos de extensão a longo prazo dos Protocolos 001 e 002, a efetividade foi observada na população PPE. A população PPE incluiu indivíduos:

- que receberam as 3 doses da vacina no período de 1 ano após a inclusão no ensaio, e não tiveram desvios significativos ao protocolo do estudo,
- que eram seronegativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV da vacina, antes da dose 1 e, entre mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos, eram PCR negativas ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV da vacina antes da dose 1 e até um mês após a dose 3 (Mês 7).

No estudo de registo do Protocolo 001, não foram observados casos de CIN de alto grau associados aos tipos de HPV da vacina até 7,6 anos após a dose 3 (mediana de seguimento de 4,4 anos) em mulheres (n = 1.782) com idade entre os 16 e os 26 anos no momento da vacinação com Gardasil 9.

No estudo de extensão do Protocolo 002, não foram observados casos de neoplasia intraepitelial de alto grau ou verrugas genitais até 6,4 anos após a dose 3 (mediana de seguimento de 5,9 anos) em raparigas (n = 753) ou rapazes (n = 227) com idade entre os 9 e os 15 anos no momento da vacinação com Gardasil 9.

Imunogenicidade

O título mínimo de anti-HPV que confere eficácia protetora não foi determinado.

Foram utilizados imunoenaios tipo-específicos, com padrões específicos de cada tipo para avaliar a imunogenicidade a cada tipo de HPV da vacina. Estes ensaios mediram anticorpos contra epitopos neutralizantes para cada tipo de HPV. As escalas para estes ensaios são únicas para cada tipo de HPV; assim, as comparações entre tipos e com outros ensaios não são apropriadas.

Resposta imunitária a Gardasil 9 ao Mês 7

A imunogenicidade foi medida por: (1) a percentagem de indivíduos que foram seropositivos para anticorpos contra o tipo de HPV relevante da vacina e (2) o Título Médio Geométrico (GMT).

Gardasil 9 induziu respostas robustas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52 e anti-HPV 58 medidas ao Mês 7, nos Protocolos 001, 002, 005, 007 e no Protocolo 009/GDS01C (Tabela 5). Nos ensaios clínicos, 99,6% a 100% dos indivíduos vacinados com Gardasil 9 tornaram-se seropositivos para anticorpos contra todos os 9 tipos da vacina ao Mês 7, em todos os grupos avaliados. Os GMTs foram mais elevados nas raparigas e rapazes do que nas mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos, e mais elevados nos rapazes do que nas raparigas e mulheres.

Tabela 5: Resumo dos Títulos Médios Geométricos de anti-HPV por cLIA na população PPI* no Mês 7

População	N	n	GMT (IC de 95%) mMU [§] /ml
Anti-HPV 6			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.349	1.744,6 (1.684,7; 1.806,7)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.055	2.085,3 (1.984,2; 2.191,6)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.321	893,7 (873,5; 914,3)
Anti-HPV 11			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.350	1.289,7 (1.244,3; 1.336,8)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.055	1.469,2 (1.397,7; 1.544,4)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.327	669,3 (653,6; 685,4)
Anti-HPV 16			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.405	7.159,9 (6.919,7; 7.408,5)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.076	8.444,9 (8.054,2; 8.854,5)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.361	3.159,0 (3.088,6; 3.231,1)
Anti-HPV 18			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.420	2.085,5 (2.002,2; 2.172,3)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.074	2.620,4 (2.474,3; 2.775,2)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.884	809,9 (789,2; 831,1)
Anti-HPV 31			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.397	1.883,3 (1.811,3; 1.958,1)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.069	2.173,5 (2.057,0; 2.296,6)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.806	664,8 (647,4; 682,6)
Anti-HPV 33			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.418	960,6 (927,5; 994,9)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.076	1.178,6 (1.120,9; 1.239,4)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	5.056	419,2 (409,6; 429,1)
Anti-HPV 45			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.430	728,7 (697,6; 761,2)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.079	841,7 (790,0; 896,7)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	5.160	254,1 (247,0; 261,5)
Anti-HPV 52			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.426	978,2 (942,8; 1.015,0)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.077	1.062,2 (1.007,2; 1.120,2)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.792	382,4 (373,0; 392,0)
Anti-HPV 58			
Raparigas dos 9 aos 15 anos de idade	2.805	2.397	1.306,0 (1.259,8; 1.354,0)
Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade	1.239	1.072	1.545,8 (1.470,6; 1.624,8)
Mulheres dos 16 aos 26 anos de idade	7.260	4.818	489,2 (477,5; 501,2)

*A população PPI consistiu nos indivíduos que receberam as três doses da vacina nos intervalos de dias pré-definidos, não tiveram desvios significativos ao protocolo do estudo, cumpriram os critérios pré-definidos para o intervalo entre a consulta do Mês 6 e do Mês 7, eram seronegativos ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV (tipos 6, 11, 16 e 18) antes da dose 1 e, entre as mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos, eram PCR negativas aos tipo(s) relevante(s) de HPV, antes da dose 1 até um mês após a dose 3 (Mês 7).

§mMU= unidades mili-Merck.

cLIA= Imunoensaio Competitivo baseado em Luminex.

IC= Intervalo de confiança.

GMT= Títulos Médios Geométricos.

N= Número de indivíduos aleatorizados no respetivo grupo de vacinação que receberam pelo menos uma injeção.

n= Número de indivíduos que contribuíram para a análise.

As respostas anti-HPV ao Mês 7 entre raparigas/rapazes com idade entre os 9 e os 15 anos foram comparáveis às respostas anti-HPV nas mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos na base de dados combinada de estudos de imunogenicidade para Gardasil 9.

A eficácia de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 15 anos é inferida com base neste *bridging* de imunogenicidade.

No Protocolo 003, os GMTs de anticorpos anti-HPV ao Mês 7 em rapazes e homens (HM) com idade entre os 16 e os 26 anos foram comparáveis com os GMTs de anticorpos anti-HPV em raparigas e mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos para os tipos de HPV da vacina. Foi também observada imunogenicidade elevada em homens MSM com idade entre os 16 e os 26 anos, apesar de ser inferior à dos homens HM, tal como foi observado com a vacina qHPV. No Protocolo 020/GDS07C, os GMTs de anticorpos anti-HPV ao Mês, 7 em rapazes e homens (HM) com idade entre os 16 e os 26 anos foram comparáveis com os GMTs de anticorpos anti-HPV em rapazes e homens (HM) com idade entre os 16 e os 26 anos, vacinados com qHPV para os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Estes resultados suportam a eficácia de Gardasil 9 na população masculina.

Não foram realizados estudos em mulheres com mais de 26 anos de idade. Em mulheres com idade entre os 27 e os 45 anos é esperada a eficácia de Gardasil 9 para os 4 tipos originais, tendo por base: (1) eficácia elevada da vacina qHPV em mulheres com idade entre os 16 e os 45 anos e (2) imunogenicidade comparável de Gardasil 9 e vacina qHPV em raparigas e mulheres com idade entre os 9 e os 26 anos.

Persistência da resposta imunitária de Gardasil 9

A persistência da resposta de anticorpos após um esquema completo de vacinação com Gardasil 9 está a ser estudada num subgrupo de indivíduos que serão seguidos até pelo menos 10 anos após a vacinação, para avaliação de segurança, imunogenicidade e efetividade.

Em raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 15 anos (Protocolo 002), a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada durante pelo menos 5 anos; dependendo do tipo de HPV, 90 a 99% dos indivíduos foram seropositivos.

Em mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos (Protocolo 001), a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada durante pelo menos 5 anos; dependendo do tipo de HPV, 78 a 100 % dos indivíduos foram seropositivos. A eficácia foi mantida em todos os indivíduos independentemente do seu nível de seropositividade para qualquer tipo de HPV da vacina até ao final do estudo (até 67 meses após a dose 3; duração da mediana de seguimento de 43 meses após a dose 3).

Os GMTs para os tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV foram numericamente comparáveis em indivíduos que receberam a vacina qHPV ou Gardasil 9 durante, pelo menos, 3,5 anos.

Evidência de resposta anamnésica (Memória Imunitária)

Foi observada evidência de uma resposta anamnésica em mulheres vacinadas que eram seropositivas ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV da vacina antes da vacinação. Adicionalmente, mulheres (n = 150) da população PPI que receberam 3 doses de Gardasil 9 no Protocolo 001 e uma dose adicional como provocação antigénica 5 anos após o início da vacinação num estudo de extensão, apresentaram uma resposta anamnésica rápida e forte que excedeu os GMTs de anti-HPV observados 1 mês após a dose 3.

Administração de Gardasil 9 a indivíduos previamente vacinados com a vacina qHPV

O Protocolo 006 avaliou a imunogenicidade de Gardasil 9 em 921 raparigas e mulheres (com idade entre os 12 e os 26 anos) que tinham sido previamente vacinadas com a vacina qHPV. Para indivíduos que

foram vacinados com Gardasil 9 após terem sido vacinados com 3 doses da vacina qHPV, houve um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do esquema de vacinação com a vacina qHPV e o início de vacinação com Gardasil 9 com um esquema de 3 doses (o intervalo variou aproximadamente de 12 a 36 meses).

A seropositividade aos tipos de HPV da vacina na população *por-protocolo* variou de 98,3 a 100% no Mês 7, nos indivíduos que foram vacinados com Gardasil 9. Os GMTs para os tipos 6, 11, 16, 18 de HPV foram mais elevados que na população que não tinha sido previamente vacinada com a vacina qHPV em outros estudos, enquanto os GMTs para os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 foram inferiores. O significado clínico desta observação não é conhecido.

Resposta imunitária a Gardasil 9 utilizando um esquema de 2 doses em indivíduos com idades entre os 9 e os 14 anos

O Protocolo 010 avaliou as respostas de anticorpos aos 9 tipos de HPV, após a vacinação com Gardasil 9 nas seguintes coortes: raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 14 anos que receberam 2 doses com 6 ou 12 meses de intervalo (+/- 1 mês); raparigas com idade entre os 9 e os 14 anos que receberam 3 doses (aos 0, 2, 6 meses); e mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos que receberam 3 doses (aos 0, 2, 6 meses).

Um mês após a administração da última dose do esquema atribuído, entre 97,9% e 100% dos indivíduos entre todos os grupos tornaram-se seropositivos para os anticorpos contra os 9 tipos de HPV da vacina. Os GMTs foram mais elevados em raparigas e rapazes que receberam 2 doses de Gardasil 9 (tanto aos 0, 6 meses como aos 0, 12 meses) do que em raparigas e mulheres dos 16 aos 26 anos de idade que receberam 3 doses de Gardasil 9 (aos 0, 2, 6 meses), para cada um dos 9 tipos de HPV da vacina. Com base neste *bridging* de imunogenicidade, inferiu-se a eficácia do esquema de 2 doses de Gardasil 9 em raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 14 anos.

No mesmo estudo, em raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 14 anos, um mês após a administração da última dose da vacina, os GMTs foram numericamente mais baixos para alguns tipos de HPV da vacina após um esquema de 2 doses do que após um esquema de 3 doses (isto é, os tipos 18, 31, 45 e 52 após 0, 6 meses e tipo 45 de HPV após 0, 12 meses). A relevância clínica destes dados é desconhecida.

Em raparigas e rapazes que receberam 2 doses, com 6 ou 12 meses de intervalo (+/- 1 mês), a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada até ao Mês 36; dependendo do tipo de HPV, 81% a 99% das raparigas e rapazes que receberam 2 doses com 6 meses de intervalo e 88% a 100% das raparigas e rapazes que receberam 2 doses com 12 meses de intervalo eram seropositivos. Ao Mês 36, os GMTs de raparigas e rapazes com idade entre os 9 e os 14 anos que receberam 2 doses com 6 meses de intervalo (+/- 1 mês) permaneceram não-inferiores aos GMTs de mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos que receberam 3 doses de Gardasil 9.

Num ensaio clínico, a persistência da resposta de anticorpos foi demonstrada durante pelo menos 5 anos em raparigas com idade entre os 9 e os 13 anos que receberam 2 doses da vacina qHPV.

A duração da proteção de um esquema de 2 doses de Gardasil 9 não foi estabelecida.

Gravidez

Não foram realizados estudos específicos com Gardasil 9 em mulheres grávidas. A vacina qHPV foi utilizada como um controlo ativo durante o programa de desenvolvimento clínico para Gardasil 9.

Durante o programa de desenvolvimento clínico de Gardasil 9, 2.586 mulheres (1.347 no grupo de

Gardasil 9 vs. 1.239 no grupo da vacina qHPV) notificaram pelo menos uma gravidez. Os tipos de alterações ou proporção de gravidezes com um resultado adverso nos indivíduos que receberam Gardasil 9 ou nos indivíduos que receberam a vacina qHPV foram comparáveis e consistentes com a população geral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, que incluiu uma avaliação de toxicidade de dose única e tolerância local, não revelou riscos especiais para o ser humano.

O Gardasil 9 administrado a ratos do sexo feminino não teve efeito no desempenho sexual, fertilidade ou desenvolvimento embrionário/fetal.

O Gardasil 9 administrado a ratos do sexo feminino não teve efeito no desenvolvimento, comportamento, capacidade de reprodução ou fertilidade dos descendentes. Os anticorpos contra os 9 tipos de HPV foram transferidos para os descendentes durante a gestação e o aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

Cloreto de sódio
L-histidina
Polissorbato 80
Borato de sódio
Água para preparações injetáveis

Para o adjuvante, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Gardasil 9 suspensão injetável:

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Gardasil 9 deve ser administrado logo que possível após ser retirado do frigorífico.

Os dados de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis durante 72 horas quando conservados a temperatura entre 8°C e 25°C ou entre 0°C e 2°C. Até ao fim deste período, Gardasil 9 pode ser utilizado. Após este período, Gardasil 9 deve ser rejeitado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de excursão temporária de temperatura.

Gardasil 9 suspensão injetável em seringa pré-cheia:

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar. Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Gardasil 9 deve ser administrado logo que possível após ser retirado do frigorífico.

Os dados de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis durante 72 horas quando conservados a temperatura entre 8°C e 25°C ou entre 0°C e 2°C. Até ao fim deste período, Gardasil 9 pode ser utilizado. Após este período, Gardasil 9 deve ser rejeitado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de excursão temporária de temperatura.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Gardasil 9 suspensão injetável:

0,5 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro) com tampa (halobutilo) e cápsula de fecho de plástico (banda frisada de alumínio) em embalagens de 1.

Gardasil 9 suspensão injetável em seringa pré-cheia:

0,5 ml de suspensão numa seringa pré-cheia (vidro) com êmbolo (elastómero bromobutílico siliconizado revestido com FluroTec laminado) e tampa na extremidade (mistura sintética de isopreno-bromobutilo), com duas agulhas – embalagens de 1 ou 10.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Gardasil 9 suspensão injetável:

- Gardasil 9 pode ter a aparência de um líquido límpido com um precipitado branco, antes de agitar.
- Agitar bem antes de usar para fazer uma suspensão. Após agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.
- Inspeccionar a suspensão visualmente para deteção de partículas e de descoloração antes da administração. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se detetar descoloração.
- Retirar a dose de 0,5 ml da vacina do frasco para injetáveis de dose unitária usando uma agulha estéril e uma seringa.
- Injetar imediatamente por via intramuscular (IM), preferencialmente na zona deltoide do braço ou na zona anterolateral superior da coxa.
- A vacina deve ser utilizada conforme fornecida. Deve administrar-se a totalidade da dose recomendada da vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Gardasil 9 suspensão injetável em seringa pré-cheia:

- Gardasil 9 pode ter a aparência de um líquido límpido com um precipitado branco antes de agitar.
- Agitar bem a seringa pré-cheia antes de usar, para fazer uma suspensão. Após agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.
- Inspeccionar a suspensão visualmente para detecção de partículas e de descoloração antes da administração. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se detetar descoloração.
- Estão disponíveis na embalagem 2 agulhas de comprimentos diferentes. Escolher a agulha apropriada para assegurar uma administração intramuscular (IM) dependendo do peso e tamanho do indivíduo a vacinar.
- Encaixar a agulha rodando no sentido dos ponteiros do relógio, até que a agulha esteja encaixada com segurança na seringa. Administrar a dose inteira de acordo com o protocolo padrão.
- Injetar imediatamente por via intramuscular (IM), preferencialmente na zona deltoide do braço ou na zona anterolateral superior da coxa.
- A vacina deve ser utilizada conforme fornecida. Deve administrar-se a totalidade da dose recomendada da vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1007/001
EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de junho de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) das substância(s) ativa(s) de origem biológica

Merck Sharp & Dohme Corp.
Stonewall Plant
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia, 22827,
EUA

Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania, 19486
EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Holanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO PARA A CARTONAGEM
Frasco para injetáveis de dose unitária, embalagem de 1**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil 9, suspensão injetável
Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (0,5 ml):

Proteína L1 do HPV Tipo 6	30 µg
Proteína L1 do HPV Tipos 11 e 18	40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 16	60 µg
Proteína L1 do HPV Tipos 31, 33, 45, 52 e 58	20 µg

adsorvidas em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,5 mg Al).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável
1 frasco para injetáveis (0,5 ml).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular (IM).
Agitar bem antes de usar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1007/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gardasil 9
Injeção
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

MSD VACCINS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO PARA A CARTONAGEM
Seringa pré-cheia com 2 agulhas, embalagem de 1, 10**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil 9, suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (0,5 ml):
Proteína L1 do HPV Tipo 6 30 µg
Proteína L1 do HPV Tipos 11 e 18 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 16 60 µg
Proteína L1 do HPV Tipos 31, 33, 45, 52 e 58 20 µg

adsorvida em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,5 mg Al).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável
1 seringa pré-cheia (0,5 ml) com 2 agulhas
10 seringas pré-cheias (0,5 ml) com 2 agulhas cada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular (IM).
Agitar bem antes de usar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**
Texto para o rótulo da seringa pré-cheia

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gardasil 9
Injeção
IM
Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose (0,5 ml)

6. OUTRAS

MSD VACCINS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gardasil 9, suspensão injetável

Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou do seu filho serem vacinados pois contém informação importante para si ou para o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gardasil 9 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Gardasil 9
3. Como Gardasil 9 é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Gardasil 9
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gardasil 9 e para que é utilizado

Gardasil 9 é uma vacina para crianças e adolescentes a partir dos 9 anos de idade e adultos. A vacina é administrada para proteger contra doenças provocadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

Estas doenças incluem lesões pré-cancerosas e cancro dos órgãos genitais femininos (colo do útero, vulva e vagina), lesões pré-cancerosas e cancro do ânus e verrugas genitais em homens e mulheres.

Gardasil 9 foi estudado em homens e mulheres dos 9 aos 26 anos de idade.

Gardasil 9 protege contra os tipos de HPV que provocam a maioria dos casos destas doenças.

Gardasil 9 destina-se a prevenir estas doenças. A vacina não é utilizada para tratar doenças associadas ao HPV.

Gardasil 9 não tem qualquer efeito em indivíduos que já tenham uma infeção persistente ou doença associada a qualquer um dos tipos de HPV presentes na vacina. No entanto, em indivíduos que já estejam infetados com um ou mais tipos de HPV presentes na vacina, Gardasil 9 pode ainda proteger contra as doenças associadas aos outros tipos de HPV presentes na vacina.

Gardasil 9 não pode provocar doenças associadas ao HPV.

Quando um indivíduo é vacinado com Gardasil 9, o sistema imunitário (o sistema de defesas naturais do organismo) estimula a produção de anticorpos contra os nove tipos de HPV presentes na vacina, para ajudar a proteger contra as doenças provocadas por estes vírus.

Se você ou o seu filho receberem uma primeira dose de Gardasil 9, têm que completar o esquema de vacinação com Gardasil 9.

Se você ou o seu filho já receberam uma vacina contra o HPV, pergunte ao seu médico se Gardasil 9 é adequado para si.

Gardasil 9 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Gardasil 9

Não receba Gardasil 9 se você ou o seu filho

- têm alergia a alguma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados em “outros componentes” na secção 6).
- desenvolveram uma reação alérgica após receberem uma dose de Gardasil ou Silgard (tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV) ou Gardasil 9.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro se você ou o seu filho:

- têm uma alteração da coagulação (uma doença que faz com que sangue mais do que seria normal), por exemplo hemofilia;
- têm um sistema imunitário debilitado, devido, por exemplo, a uma alteração genética, uma infeção pelo VIH ou medicamentos que afetam o sistema imunitário;
- têm uma doença com febre elevada. Contudo, uma febre ligeira ou uma infeção respiratória superior (por exemplo, uma constipação) não constituem, por si só, um motivo para adiar a vacinação.

Pode ocorrer desmaio (sobretudo em adolescentes), por vezes acompanhado de queda, após qualquer injeção por agulha. Deste modo, informe o seu médico ou enfermeiro se desmaiou após uma injeção anterior.

Tal como acontece com qualquer vacina, Gardasil 9 poderá não proteger totalmente todas as pessoas que são vacinadas.

Gardasil 9 não protegerá contra todos os tipos de Papilomavírus Humano. Deste modo, devem continuar a ser tomadas as precauções apropriadas contra doenças de transmissão sexual.

A vacinação não substitui o rastreio do cancro do colo do útero de rotina. Se é mulher, **deve continuar a seguir os conselhos do seu médico no que diz respeito aos esfregaços cervicais/testes de Papanicolaou e medidas preventivas e de proteção.**

De que outras informações importantes acerca de Gardasil 9 você ou o seu filho deverão tomar conhecimento?

A duração da proteção é atualmente desconhecida. Estão em curso estudos de acompanhamento a longo prazo para determinar se será necessária uma dose de reforço.

Outros medicamentos e Gardasil 9

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gardasil 9 pode ser administrado com uma vacina de reforço combinada contendo, além de difteria (d) e tétano (T), tosse convulsa (acelular) (Pa) e/ou poliomielite (inativada) (VIP) (vacinas TdPa, Td-VIP, TdPa-VIP) num local de injeção diferente (noura parte do corpo, ex. no outro braço ou na perna) durante a mesma consulta.

Gardasil 9 poderá não ter o efeito desejado se for usado com medicamentos que provocam supressão do sistema imunitário.

Os contraceptivos orais (ex. a pílula) não reduziram a proteção obtida pelo Gardasil 9.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber esta vacina.

Gardasil 9 pode ser administrado a mulheres que estão a amamentar ou pretendem amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Gardasil 9 pode afetar ligeira e temporariamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4 " Efeitos secundários possíveis ").

Gardasil 9 contém cloreto de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como Gardasil 9 é administrado

Gardasil 9 é administrado pelo seu médico por via injetável. Gardasil 9 destina-se a adolescentes e adultos a partir dos 9 anos de idade.

Se tem entre 9 e 14 anos de idade (inclusive) no momento da primeira injeção

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 2 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: administrada entre 5 e 13 meses após a primeira injeção

Se a segunda dose for administrada menos de 5 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção (não menos de 1 mês após a primeira dose)
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção (não menos de 3 meses após a segunda dose)

As três doses devem ser administradas no período de 1 ano. Para mais informações fale com o seu médico.

Se tem idade igual ou superior a 15 anos no momento da primeira injeção

Gardasil 9 deve ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção (não menos de 1 mês após a primeira dose)
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção (não menos de 3 meses após a segunda dose)

As três doses devem ser administradas no período de 1 ano. Para mais informações fale com o seu médico.

Recomenda-se que os indivíduos que recebem a primeira dose de Gardasil 9, completem o esquema de vacinação com Gardasil 9.

Gardasil 9 será administrado por meio de uma injeção aplicada no músculo através da pele (preferencialmente no músculo da parte superior do braço ou da coxa).

Caso se esqueça de uma dose de Gardasil 9

Caso se esqueça de levar uma injeção na data prevista, o seu médico decidirá quando deverá ser administrada a dose de que se esqueceu.

É importante que siga as instruções do seu médico ou enfermeiro relativamente às consultas programadas para as restantes doses. Caso se esqueça ou não possa ir à consulta na data prevista, peça conselho ao seu médico. Quando Gardasil 9 é administrado como primeira dose, o esquema de vacinação deve ser completado com Gardasil 9 e não com outra vacina contra o HPV.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todas as vacinas, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Após a administração de Gardasil 9, podem observar-se os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): efeitos secundários observados no local da injeção (dor, inchaço e vermelhidão) e dores de cabeça.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): efeitos secundários observados no local da injeção (nódoa negra e comichão), febre, cansaço, tonturas e náuseas.

Quando Gardasil 9 foi administrado com uma vacina de reforço combinada contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa (acelular) e a poliomielite (inativada) durante a mesma consulta, houve mais casos de inchaço no local de injeção.

Os efeitos secundários seguintes foram comunicados com GARDASIL ou SILGARD e podem também ser observados após a administração de GARDASIL 9:

Foi comunicado desmaio, por vezes acompanhado de tremor ou rigidez. Apesar dos episódios de desmaio serem pouco frequentes, os doentes devem ser observados durante 15 minutos após receberem a vacina contra o HPV.

Foram comunicadas reações alérgicas. Algumas destas reações foram graves. Os sintomas podem incluir dificuldade em respirar, pieira, urticária e/ou erupção cutânea.

Tal como com outras vacinas, os efeitos secundários que foram comunicados durante a utilização geral incluem: inchaço dos gânglios (pescoço, axilas, virilhas); fraqueza muscular, mal estar, formigamento nos braços, pernas e tronco ou confusão (Síndrome de Guillain-Barré, Encefalomyelite aguda disseminada); vômitos, dor nas articulações, dores musculares, cansaço involuntário ou fraqueza, arrepios, mal-estar geral, sangrar ou fazer nódoas negras mais facilmente que o habitual e infeção na pele no local da injeção.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gardasil 9

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gardasil 9

As substâncias ativas são: proteínas não infecciosas altamente purificadas de cada um dos tipos de Papilomavírus Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58).

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	30 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	60 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	40 microgramas.
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 31	20 microgramas.
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 33	20 microgramas.
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 45	20 microgramas.
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 52	20 microgramas.
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 58	20 microgramas.

¹ Papilomavírus Humano = HPV.

² Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia ADN recombinante.

³ Adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,5 miligramas de Al).

O sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo está incluído na vacina como um adjuvante.

Os adjuvantes são incluídos para melhorar a resposta imunitária das vacinas.

Os outros componentes da suspensão da vacina são: cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Gardasil 9 e conteúdo da embalagem

1 dose de Gardasil 9 suspensão injetável contém 0,5 ml.

Antes da agitação, Gardasil 9 pode apresentar-se sob a forma de um líquido límpido com um precipitado branco. Após uma agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.

Gardasil 9 encontra-se disponível em embalagens de 1.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, França

Fabricante

Merck Sharp and Dohme B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693
(+32 (0) 27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em: {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Gardasil 9 suspensão injetável:

- Gardasil 9 pode ter a aparência de um líquido límpido com um precipitado branco antes da agitação.
- Agitar bem antes de usar para fazer uma suspensão. Após agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.
- Antes da administração, inspecionar visualmente para deteção de partículas e de descoloração. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se detetar descoloração.
- Retirar a dose de 0,5 ml da vacina do frasco para injetáveis de dose unitária usando uma agulha estéril e uma seringa.
- Injetar imediatamente por via intramuscular (IM), preferencialmente na zona deltoide do braço ou na zona anterolateral superior da coxa.
- A vacina deve ser utilizada conforme fornecida. Deve administrar-se a totalidade da dose recomendada da vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gardasil 9, suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra o Papilomavírus Humano, nonavalente (Recombinante, adsorvida)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou do seu filho serem vacinados pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se você ou o seu filho tiverem quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gardasil 9 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Gardasil 9
3. Como Gardasil 9 é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Gardasil 9
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gardasil 9 e para que é utilizado

Gardasil 9 é uma vacina para crianças e adolescentes a partir dos 9 anos de idade e adultos. A vacina é administrada para proteger contra doenças provocadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

Estas doenças incluem lesões pré-cancerosas e cancro dos órgãos genitais femininos (colo do útero, vulva e vagina), lesões pré-cancerosas e cancro do ânus e verrugas genitais em homens e mulheres.

Gardasil 9 foi estudado em homens e mulheres dos 9 aos 26 anos de idade.

Gardasil 9 protege contra os tipos de HPV que provocam a maioria dos casos destas doenças.

Gardasil 9 destina-se a prevenir estas doenças. A vacina não é utilizada para tratar doenças associadas ao HPV.

Gardasil 9 não tem qualquer efeito em indivíduos que já tenham uma infeção persistente ou doença associada a qualquer um dos tipos de HPV presentes na vacina. No entanto, em indivíduos que já estejam infetados com um ou mais tipos de HPV presentes na vacina, Gardasil 9 pode ainda proteger contra as doenças associadas aos outros tipos de HPV presentes na vacina.

Gardasil 9 não pode provocar doenças associadas ao HPV.

Quando um indivíduo é vacinado com Gardasil 9, o sistema imunitário (o sistema de defesas naturais do organismo) estimula a produção de anticorpos contra os nove tipos de HPV presentes na vacina, para ajudar a proteger contra as doenças provocadas por estes vírus.

Se você ou o seu filho receberem uma primeira dose de Gardasil 9, têm que completar o esquema de vacinação com Gardasil 9.

Se você ou o seu filho já receberam uma vacina contra o HPV, pergunte ao seu médico se Gardasil 9 é adequado para si.

Gardasil 9 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Gardasil 9

Não receba Gardasil 9 se você ou o seu filho:

- têm alergia a alguma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente desta vacina (indicados em “outros componentes” na secção 6).
- desenvolveram uma reação alérgica após receberem uma dose de Gardasil ou Silgard (tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV) ou Gardasil 9.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro se você ou o seu filho:

- têm uma alteração da coagulação (uma doença que faz com que sangue mais do que seria normal), por exemplo hemofilia;
- têm um sistema imunitário debilitado, devido, por exemplo, a uma alteração genética, uma infeção pelo VIH ou medicamentos que afetam o sistema imunitário;
- têm uma doença com febre elevada. Contudo, uma febre ligeira ou uma infeção respiratória superior (por exemplo, uma constipação) não constituem, por si só, um motivo para adiar a vacinação.

Pode ocorrer desmaio (sobretudo em adolescentes), por vezes acompanhado de queda, após qualquer injeção por agulha. Deste modo, informe o seu médico ou enfermeiro se desmaiou após uma injeção anterior.

Tal como acontece com qualquer vacina, Gardasil 9 poderá não proteger totalmente todas as pessoas que são vacinadas.

Gardasil 9 não protegerá contra todos os tipos de Papilomavírus Humano. Deste modo, devem continuar a ser tomadas as precauções apropriadas contra doenças de transmissão sexual.

A vacinação não substitui o rastreio do cancro do colo do útero de rotina. Se é mulher, **deve continuar a seguir os conselhos do seu médico no que diz respeito aos esfregaços cervicais/testes de Papanicolaou e medidas preventivas e de proteção.**

De que outras informações importantes acerca de Gardasil 9 você ou o seu filho deverão tomar conhecimento?

A duração da proteção é atualmente desconhecida. Estão em curso estudos de acompanhamento a longo prazo para determinar se será necessária uma dose de reforço.

Outros medicamentos e Gardasil 9

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gardasil 9 pode ser administrado com uma vacina de reforço combinada contendo, além de difteria (d) e tétano (T), tosse convulsa (acelular) (Pa) e/ou poliomielite (inativada) (VIP) (vacinas TdPa, Td-VIP, TdPa-VIP) num local de injeção diferente (noura parte do corpo, ex. no outro braço ou na perna) durante a mesma consulta.

Gardasil 9 poderá não ter o efeito desejado se for usado com medicamentos que provocam supressão do sistema imunitário.

Os contraceptivos orais (ex. a pílula) não reduziram a proteção obtida pelo Gardasil 9.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber esta vacina.

Gardasil 9 pode ser administrado a mulheres que estão a amamentar ou pretendem amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Gardasil 9 pode afetar ligeira e temporariamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4 "Efeitos secundários possíveis").

Gardasil 9 contém cloreto de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como Gardasil 9 é administrado

Gardasil 9 é administrado pelo seu médico por via injetável. Gardasil 9 destina-se a adolescentes e adultos a partir dos 9 anos de idade.

Se tem entre 9 e 14 anos de idade (inclusive) no momento da primeira injeção

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 2 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: administrada entre 5 e 13 meses após a primeira injeção

Se a segunda dose for administrada menos de 5 meses após a primeira injeção, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Gardasil 9 pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção (não menos de 1 mês após a primeira dose)
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção (não menos de 3 meses após a segunda dose)

As três doses devem ser administradas no período de 1 ano. Para mais informações fale com o seu médico.

Se tem idade igual ou superior a 15 anos no momento da primeira injeção

Gardasil 9 deve ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção (não menos de 1 mês após a primeira dose)
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção (não menos de 3 meses após a segunda dose)

As três doses devem ser administradas no período de 1 ano. Para mais informações fale com o seu médico.

Recomenda-se que os indivíduos que recebem a primeira dose de Gardasil 9, completem o esquema de vacinação com Gardasil 9.

Gardasil 9 será administrado por meio de uma injeção aplicada no músculo através da pele (preferencialmente no músculo da parte superior do braço ou da coxa).

Caso se esqueça de uma dose de Gardasil 9

Caso se esqueça de levar uma injeção na data prevista, o seu médico decidirá quando deverá ser administrada a dose de que se esqueceu.

É importante que siga as instruções do seu médico ou enfermeiro relativamente às consultas programadas para as restantes doses. Caso se esqueça ou não possa ir à consulta na data prevista, peça conselho ao seu médico. Quando Gardasil 9 é administrado como primeira dose, o esquema de vacinação deve ser completado com Gardasil 9 e não com outra vacina contra o HPV.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização desta vacina, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todas as vacinas, esta vacina pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Após a administração de Gardasil 9, podem observar-se os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas): efeitos secundários observados no local da injeção (dor, inchaço e vermelhidão) e dores de cabeça.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): efeitos secundários observados no local da injeção (nódoa negra e comichão), febre, cansaço, tonturas e náuseas.

Quando Gardasil 9 foi administrado com uma vacina de reforço combinada contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa (acelular) e a poliomielite (inativada) durante a mesma consulta, houve mais casos de inchaço no local de injeção.

Os efeitos secundários seguintes foram comunicados com GARDASIL ou SILGARD e podem também ser observados após a administração de GARDASIL 9:

Foi comunicado desmaio, por vezes acompanhado de tremor ou rigidez. Apesar dos episódios de desmaio serem pouco frequentes, os doentes devem ser observados durante 15 minutos após receberem a vacina contra o HPV.

Foram comunicadas reações alérgicas. Algumas destas reações foram graves. Os sintomas podem incluir dificuldade em respirar, pieira, urticária e/ou erupção cutânea.

Tal como com outras vacinas, os efeitos secundários que foram comunicados durante a utilização geral incluem: inchaço dos gânglios (pescoço, axilas, virilhas); fraqueza muscular, mal estar, formigueiro nos braços, pernas e tronco ou confusão (Síndrome de Guillain-Barré, Encefalomielite aguda disseminada); vômitos, dor nas articulações, dores musculares, cansaço involuntário ou fraqueza, arrepios, mal-estar geral, sangrar ou fazer nódoas negras mais facilmente que o habitual e infeção na pele no local da injeção.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gardasil 9

Manter esta vacina fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize esta vacina após o prazo de validade impresso no rótulo da seringa e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gardasil 9

As substâncias ativas são: proteínas não infecciosas altamente purificadas de cada um dos tipos de Papilomavírus Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58).

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	30 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	60 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 31	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 33	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 45	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 52	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 58	20 microgramas

¹ Papilomavírus Humano =HPV.

² Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1895)) por meio de tecnologia ADN recombinante.

³ Adsorvida no adjuvante sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,5 miligramas de Al).

O sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo está incluído na vacina como um adjuvante.

Os adjuvantes são incluídos para melhorar a resposta imunitária das vacinas.

Os outros componentes da suspensão da vacina são: cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Gardasil 9 e conteúdo da embalagem

1 dose de Gardasil 9 suspensão injetável contém 0,5 ml.

Antes da agitação, Gardasil 9 pode apresentar-se sob a forma de um líquido límpido com um precipitado branco. Após uma agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.

Gardasil 9 encontra-se disponível em embalagens contendo 1 ou 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, França

Fabricante

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Holanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693

(+32 (0) 27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370.5.2780.247

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД,

тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél: +32 (0) 27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36.1.888.5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD VACCINS
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em: {MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Gardasil 9 suspensão injetável em seringa pré-cheia:

- Gardasil 9 pode ter a aparência de um líquido límpido com um precipitado branco antes da agitação.
- Agitar bem a seringa pré-cheia antes de usar, para fazer uma suspensão. Após agitação vigorosa, é um líquido branco, turvo.
- Antes da administração, inspecionar visualmente para deteção de partículas e de descoloração. Rejeitar a vacina se estiverem presentes partículas e/ou se detetar descoloração.
- Estão disponíveis na embalagem 2 agulhas de comprimentos diferentes. Escolher a agulha apropriada para assegurar uma administração intramuscular (IM) dependendo do peso e tamanho do indivíduo a vacinar.
- Encaixar a agulha rodando no sentido dos ponteiros do relógio, até que a agulha esteja encaixada com segurança na seringa. Administrar a dose inteira de acordo com o protocolo padrão.
- Injetar imediatamente por via intramuscular (IM), preferencialmente na zona deltoide do braço ou na zona anterolateral superior da coxa.
- A vacina deve ser utilizada conforme fornecida. Deve administrar-se a totalidade da dose recomendada da vacina.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.