

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil suspensão injetável.

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida).

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	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 (0,225 miligramas de Al).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Gardasil suspensão injetável.

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia.

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Gardasil é uma vacina para utilizar a partir dos 9 anos de idade para a prevenção de:

- lesões genitais pré-cancerosas (colo do útero, vulva e vagina), lesões anais pré-cancerosas, cancro do colo do útero e cancro do ânus causalmente relacionados com alguns tipos oncogénicos de Papilomavírus Humano (HPV).
- verrugas genitais (condiloma acuminado) causalmente relacionadas com tipos específicos de HPV.

Para informação relevante sobre os dados que suportam esta indicação, ver as secções 4.4 e 5.1

Gardasil deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Indivíduos dos 9 aos 13 anos (inclusive)

Gardasil pode ser administrado de acordo com um esquema de 2 doses (0,5 ml aos 0, 6 meses) (ver secção 5.1).

Se a segunda dose da vacina for administrada menos de 6 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Em alternativa, Gardasil pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses (0,5 ml aos 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 a partir dos 14 anos de idade

Gardasil deve ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses (0,5 ml aos 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 deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

População pediátrica

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

Recomenda-se que os indivíduos que recebem a primeira dose de Gardasil, completem o esquema de vacinação com Gardasil (ver secção 4.4).

Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço.

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 não pode ser injetado por via intravascular. Não foi estudada a administração por via subcutânea nem por via intradérmica. Estas vias de administração não estão recomendadas (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Indivíduos que desenvolvem sintomas indicativos de hipersensibilidade após receberem uma dose de Gardasil, não devem receber mais doses de Gardasil.

A administração de Gardasil deve ser adiada nos indivíduos que sofrem de uma patologia febril aguda grave. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, como é o caso de uma infeção ligeira do trato respiratório superior ou de uma febre baixa, não constitui uma contra-indicação para a imunização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

A decisão de vacinar um indivíduo deve ter em consideração, caso a caso, 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 em caso de uma rara ocorrência 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 pelos desmaios.

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

Gardasil apenas protegerá contra as patologias provocadas pelos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV e parcialmente contra as patologias relacionadas com certos tipos de HPV (ver secção 5.1). Consequentemente, devem continuar a ser tomadas as precauções apropriadas contra as doenças de transmissão sexual.

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

Gardasil 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 utilização de Gardasil em mulheres adultas deve ter em consideração a variabilidade da prevalência dos vários tipos de HPV nas diferentes áreas geográficas.

A vacinação não substitui o rastreio do colo do útero de rotina. Dado que nenhuma vacina é 100 % efetiva e que o Gardasil não proporciona proteção contra todos os tipos de HPV ou contra infeções por HPV existentes, o rastreio do colo do útero mantém-se criticamente importante e deverão ser seguidas as recomendações locais.

Foram avaliadas a segurança e a imunogenicidade da vacina em indivíduos com idade entre os 7 e os 12 anos, 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, 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 uma hemorragia após uma administração intramuscular nestes indivíduos.

Foram realizados 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 da vacinação com Gardasil e outras vacinas contra o HPV que não cubram os mesmos tipos de HPV. Assim, é importante que seja prescrita a mesma vacina durante todo o esquema de vacinação.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em todos os ensaios clínicos foram excluídos os indivíduos que tinham recebido imunoglobulinas ou produtos derivados do plasma nos 6 meses anteriores à primeira dose da vacina.

Utilização com outras vacinas

A administração de Gardasil em simultâneo (mas, para vacinas injetáveis, em diferentes locais de injeção) com a vacina contra a hepatite B (recombinante), não interferiu com a resposta imunitária aos tipos de HPV. As taxas de seroproteção (proporção de indivíduos que atingem um nível de seroproteção anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) não foram afetadas (96,5 % com a vacinação concomitante e 97,5 % apenas com a vacina contra a hepatite B). Os títulos médios geométricos de anticorpos anti-HBs foram mais baixos com a coadministração, mas não é conhecido o significado clínico desta observação.

Gardasil 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. No entanto, foi observada uma tendência de diminuição dos títulos médios geométricos (GMTs) de anti-HPV, no grupo concomitante. O significado clínico desta observação é desconhecido, sendo a mesma baseada nos resultados de um ensaio clínico em que uma vacina combinada TdPa-VIP foi administrada concomitantemente com a primeira dose de Gardasil (ver secção 4.8).

Não foi estudada a administração concomitante de Gardasil com outras vacinas para além das acima mencionadas.

Utilização com contraceptivos hormonais

Nos ensaios clínicos, 57,5 % das mulheres, entre os 16 e os 26 anos de idade, e 31,2 % de mulheres entre os 24 e 45 anos de idade que receberam Gardasil, utilizavam contraceptivos hormonais, durante o período de vacinação. O uso de contraceptivos hormonais não pareceu afetar a resposta imunitária ao Gardasil.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos específicos com a vacina em mulheres grávidas. Durante o programa de desenvolvimento clínico, 3.819 mulheres (vacina = 1.894 vs. Placebo = 1.925) notificaram pelo menos uma gravidez. Não houve diferenças significativas nos tipos de anomalias ou proporção de gravidezes com qualquer resultado adverso nos indivíduos que receberam Gardasil e nos indivíduos que receberam placebo. Estes dados em mulheres grávidas (exposição de mais de 1.000 casos de gravidez) indicam

ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal.

Os dados relativos à administração de Gardasil durante a gravidez não revelaram qualquer sinal em termos de segurança. Contudo, estes dados são insuficientes para recomendar a utilização de Gardasil durante a gravidez. A vacinação deve ser adiada até ao final da gravidez.

Amamentação

Nos ensaios clínicos, em mães que amamentavam e que receberam Gardasil ou placebo durante o período de vacinação, as taxas de reações adversas nas mães e nos lactentes foram comparáveis nos grupos da vacinação e do placebo. Adicionalmente, a imunogenicidade da vacina foi comparável entre as mães que amamentavam e as mulheres que não amamentavam durante a administração da vacina.

Deste modo, Gardasil pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não foram observados efeitos na fertilidade masculina em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em 7 ensaios clínicos (6 controlados por placebo), os indivíduos receberam Gardasil ou placebo no dia da inclusão e aproximadamente 2 e 6 meses depois. Poucos indivíduos (0,2 %) interromperam devido a reações adversas. A segurança foi avaliada, quer em toda a população do ensaio (6 ensaios), quer num subgrupo pré-definido (um ensaio) da população do ensaio, através do cartão de registo da vacinação (VRC) para suporte da vigilância durante 14 dias após cada injeção de Gardasil ou placebo. Os indivíduos que foram monitorizados através do VRC para suporte da vigilância totalizaram 10.088 indivíduos (6.995 do sexo feminino entre os 9 e os 45 anos de idade e 3.093 do sexo masculino entre os 9 e os 26 anos de idade na inclusão) que receberam Gardasil e 7.995 indivíduos (5.692 do sexo feminino e 2.303 do sexo masculino) que receberam placebo.

As reações adversas mais frequentemente observadas foram as que ocorreram no local de injeção (77,1 % dos vacinados nos 5 dias seguintes à vacinação) e cefaleias (16,6 % dos vacinados). Estas reações adversas foram normalmente de intensidade ligeira a moderada.

Resumo das reações adversas em forma tabelar

Ensaio clínicos

A tabela 1 apresenta as reações adversas relacionadas com a vacina que foram observadas entre os recetores de Gardasil numa frequência de, pelo menos, 1,0 % e também com uma frequência superior à observada entre os recetores de placebo. Estas encontram-se apresentadas por subtítulos e consoante a frequência através da seguinte convenção:

[Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito Raros ($< 1/10.000$)]

Experiência pós-comercialização

A tabela 1 também inclui acontecimentos adversos que foram notificados espontaneamente durante a comercialização de Gardasil em todo o mundo. Uma vez que estes acontecimentos foram notificados espontaneamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com precisão a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição à vacina. Consequentemente, a frequência destes acontecimentos adversos é qualificada de “desconhecido”.

Tabela 1: Acontecimentos adversos no seguimento da administração de Gardasil em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Acontecimentos adversos
Infeções e infestações	Desconhecido	Celulite no local de injeção*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatia*
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas/anafilatóides*
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Desconhecido	Encefalomielite aguda disseminada*, tonturas ¹ *, síndrome de Guillain-Barré*, síncope por vezes acompanhada de movimentos tónico-clónicos*
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Naúseas
	Desconhecido	Vómitos*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dor na extremidade
	Desconhecido	Artralgia*, Mialgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	No local de injeção: eritema, dor, tumefação
	Frequentes	Pirexia No local de injeção: hematoma, prurido
	Pouco frequentes	Nódulo no local da injeção
	Desconhecido	Astenia*, calafrios*, fadiga*, mal-estar geral*

* Acontecimentos adversos pós-comercialização (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

¹ Durante os ensaios clínicos, uma reação adversa frequentemente observada em indivíduos do sexo feminino foi “tonturas”. Em indivíduos do sexo masculino, não foram observadas “tonturas” com uma maior frequência nos recetores da vacina do que nos recetores de placebo.

Adicionalmente, em ensaios clínicos as reações adversas consideradas pelo investigador do ensaio, relacionadas com a vacina ou com o placebo foram observadas com frequências inferiores a 1 %:

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito raras: broncospasmo.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raras: urticária

Foram notificados 9 casos de urticária (0,06 %) no grupo do Gardasil e 20 casos (0,15 %) no grupo do placebo contendo adjuvante.

Nos ensaios clínicos, os indivíduos da População de Segurança não notificaram qualquer nova alteração clínica durante o acompanhamento. Entre os 15.706 indivíduos que receberam Gardasil e os 13.617

indivíduos que receberam placebo, verificaram-se 39 casos notificados de artrite/artropatia não específica, 24 no grupo de Gardasil e 15 no grupo do placebo.

Num ensaio clínico com 843 adolescentes saudáveis, rapazes e raparigas entre os 11-17 anos de idade, a administração concomitante da primeira dose de Gardasil 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 edema no local de injeção e cefaleias, após a administração concomitante.

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

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

Existem notificações relativas à administração de doses de Gardasil superiores às recomendadas.

De um modo geral, o perfil de reações adversas notificadas em sobredosagem foi comparável ao de doses únicas recomendadas de Gardasil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacina viral, código ATC: J07BM01

Mecanismo de ação

Gardasil é uma vacina quadrivalente recombinante não infecciosa, com adjuvante, preparada a partir de partículas tipo vírus (VLPs) altamente purificadas da proteína principal da cápside L1, dos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. As VLPs não contêm ADN viral, não podem infetar as células, reproduzir-se ou provocar doença. O HPV infeta apenas o ser humano, mas os estudos realizados em animais com papilomavírus análogos, sugerem que a eficácia das vacinas VLP L1 é mediada pelo desenvolvimento de uma resposta imunitária humoral.

Estima-se que os tipos 16 e 18 do HPV sejam responsáveis por aproximadamente 70 % dos casos de cancro do colo do útero e 75-80 % dos casos de cancro do ânus; 80 % dos casos de adenocarcinoma *in situ* (AIS); 45-70 % dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (CIN 2/3); 25 % dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (CIN 1); aproximadamente 70 % dos casos de neoplasia intra-epitelial vulvar (VIN 2/3) e vaginal (VaIN 2/3) de alto grau e 80 % dos casos de neoplasia intra-epitelial anal (AIN 2/3) de alto grau. Os tipos 6 e 11 do HPV são responsáveis por cerca de 90 % dos casos de verrugas genitais e 10 % dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (CIN 1). As lesões CIN 3 e AIS foram aceites como precursores imediatos do cancro do colo do útero invasivo.

O termo “lesões genitais pré-cancerosas” na secção 4.1 corresponde a neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (CIN 2/3), neoplasia intra-epitelial vulvar de alto grau (VIN 2/3) e neoplasia intra-epitelial vaginal de alto grau (VaIN 2/3).

O termo “lesões anais pré-cancerosas” na secção 4.1 corresponde a neoplasia intra-epitelial anal de alto

grau (AIN 2/3).

A indicação baseia-se na demonstração de eficácia de Gardasil em indivíduos do sexo feminino dos 16 aos 45 anos de idade e em indivíduos do sexo masculino dos 16 aos 26 anos de idade e na demonstração de imunogenicidade de Gardasil em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade.

Ensaaios Clínicos

Eficácia em mulheres dos 16 aos 26 anos de idade

A eficácia de Gardasil em mulheres dos 16 aos 26 anos de idade foi avaliada em 4 ensaios clínicos de Fase II e III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, num total de 20.541 mulheres, que foram incluídas e vacinadas sem efetuarem o rastreio prévio de despiste de infeção pelo HPV.

Os objetivos primários de eficácia incluíram as lesões vaginais e vulvares (verrugas genitais, VIN, VaIN) e CIN de qualquer grau e cancro do colo do útero associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3 e AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 16 ou 18 do HPV (Protocolo 015, FUTURE II), infeção persistente e doença associada aos tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV (Protocolo 007) e infeção persistente associada ao tipo 16 do HPV (Protocolo 005). As análises primárias de eficácia, respeitantes aos tipos de HPV presentes na vacina (tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV) foram efetuadas na população de eficácia *por-protocolo* (PPE) (i.e., as 3 doses de vacinação administradas no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos ao protocolo, e sem exposição prévia ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7)).

Aqui são apresentados os resultados de eficácia da análise combinada dos protocolos dos ensaios. A eficácia para CIN 2/3 ou AIS associados aos tipos 16/18 do HPV é baseada nos dados dos protocolos 005 (avaliados apenas os objetivos associados ao tipo 16 do HPV), 007, 013 e 015. A eficácia para todos os outros objetivos é baseada nos protocolos 007, 013 e 015. A duração mediana de seguimento para estes ensaios foi de 4,0, 3,0, 3,0 e 3,0 anos para o Protocolo 005, Protocolo 007, Protocolo 013 e Protocolo 015, respetivamente. A duração mediana de seguimento para os protocolos combinados (005, 007, 013 e 015) foi de 3,6 anos. Os resultados dos ensaios individuais sustentam os resultados da análise combinada. Gardasil foi eficaz contra a doença associada ao HPV, causada por cada um dos quatro tipos de HPV presentes na vacina. No fim do ensaio, os indivíduos envolvidos nos dois ensaios de fase III (Protocolo 013 e Protocolo 015), foram acompanhados por um período de até 4 anos (mediana 3,7 anos).

A Neoplasia Intra-epitelial Cervical (CIN) de Grau 2/3 (displasia de grau moderado a alto) e o adenocarcinoma *in situ* (AIS) foram utilizados nos ensaios clínicos como um marcador clínico (“*surrogate marker*”) de cancro do colo do útero.

No estudo de extensão a longo prazo do Protocolo 015, foram seguidas 2.536 mulheres que tinham entre 16 e 23 anos de idade quando foram vacinadas com Gardasil no ensaio clínico de base. Na população *por-protocolo* (PPE), não foram observados casos de doenças por HPV (casos de CIN de alto grau associados aos tipos 6/11/16/18 do HPV) até aproximadamente 14 anos (mediana de seguimento de 11,9 anos). Neste estudo, foi estatisticamente demonstrada uma proteção com a duração até aproximadamente 12 anos.

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

A avaliação da eficácia iniciou-se após a consulta do Mês 7. Globalmente, 73 % das mulheres nunca tinham estado expostas (PCR negativas e seronegativas) a qualquer um dos 4 tipos de HPV da vacina, no momento da inclusão.

Os resultados de eficácia para os principais objetivos avaliados aos 2 anos pós-inclusão e no fim do ensaio (duração mediana de seguimento = 3,6 anos), na população *por-protocolo*, são apresentados na Tabela 2.

Numa análise suplementar, foi avaliada a eficácia de Gardasil contra CIN 3 e AIS associados aos tipos 16/18 do HPV.

Tabela 2: Análise da eficácia de Gardasil contra lesões do colo do útero de alto grau na população PPE

	Gardasil	Placebo	% de Eficácia aos 2 anos (IC de 95 %)	Gardasil	Placebo	% de Eficácia*** no fim do ensaio (IC de 95 %)
	Número de casos Número de indivíduos*	Número de casos Número de indivíduos*		Número de casos Número de indivíduos*	Número de casos Número de indivíduos*	
CIN 2/3 ou AIS associados ao HPV 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{53}{8460}$	$\frac{100,0}{(92,9, 100,0)}$	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{112}{8464}$	$\frac{98,2}{(93,5, 99,8)}$
CIN 3 associada ao HPV 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{29}{8460}$	$\frac{100,0}{(86,5, 100,0)}$	$\frac{2^{**}}{8493}$	$\frac{64}{8464}$	$\frac{96,9}{(88,4, 99,6)}$
AIS associado ao HPV 16/18	$\frac{0}{8487}$	$\frac{6}{8460}$	$\frac{100,0}{(14,8, 100,0)}$	$\frac{0}{8493}$	$\frac{7}{8464}$	$\frac{100}{(30,6, 100,0)}$

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

** O primeiro caso CIN 3 ocorreu numa participante que apresentava evidência virológica de infeção crónica pelo HPV 52 e é provável que a CIN 3 estivesse causalmente associada ao HPV 52. O HPV 16 só foi detetado em 1 das 11 amostras colhidas (ao Mês 32,5) e não foi detetado no tecido excisado por LEEP (Procedimento de Eletro-Excisão em Ansa). No segundo caso de CIN 3 observado, numa participante infetada pelo HPV 51, no Dia 1 (em 2 das 9 amostras), foi detetado HPV 16 numa biópsia ao Mês 51 (em 1 de 9 amostras) e foi detetado HPV 56 em 3 de 9 amostras ao Mês 52, no tecido excisado por LEEP.

*** Os participantes foram acompanhados por um período de até 4 anos (mediana 3,6 anos).

Nota: As estimativas pontuais e os intervalos de confiança foram ajustados para o tempo de seguimento de cada indivíduo.

No fim do ensaio e na análise combinada de protocolos,

- a eficácia de Gardasil contra CIN 1 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 95,9 % (IC de 95 %: 91,4, 98,4),
- a eficácia de Gardasil contra CIN (1, 2, 3) ou AIS associados aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 96 % (IC de 95 %: 92,3, 98,2),
- a eficácia de Gardasil contra VIN 2/3 e VaIN 2/3 associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de, respetivamente, 100 % (IC de 95 %: 67,2, 100) e 100 % (IC de 95 %: 55,4, 100),
- a eficácia de Gardasil contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 99,0 % (IC de 95 %: 96,2, 99,9).

No Protocolo 012, a eficácia de Gardasil contra a infeção persistente a 6 meses [definida como amostras positivas em duas ou mais visitas consecutivas em 6 meses (± 1 mês) ou mais] associado ao HPV 16 foi de 98,7 % (IC de 95 %: 95,1, 99,8) e 100,0 % (IC de 95 %: 93,2, 100) para o HPV 18, respetivamente, após um período de seguimento de até 4 anos (média de 3,6 anos). Para a infeção persistente a 12 meses, a eficácia contra o HPV 16 foi de 100,0 % (IC de 95 %: 93,9, 100,0) e 100,0 % (IC de 95 %: 79,9, 100,0) para o HPV 18, respetivamente.

Eficácia em mulheres com evidência de infeção ou doença por HPV 6, 11, 16 ou 18 ao dia 1

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV da vacina para os quais as mulheres eram PCR positivas ao dia 1. As mulheres que antes da vacinação estavam já infetadas com um ou mais tipos de HPV da vacina, ficaram protegidas da doença clínica causada pelos restantes tipos de

HPV da vacina.

Eficácia em mulheres com ou sem infecção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18

A população *intenção-de-tratar* (ITT) modificada incluiu mulheres que receberam pelo menos uma dose de vacinação e para as quais a contagem de casos começou 1 mês após a Dose 1, independentemente do nível basal de HPV ao Dia 1. Esta população assemelha-se à população feminina geral, em termos de eventual prevalência de infecção ou doença por HPV, à data da inclusão. Os resultados de eficácia nesta população são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia de Gardasil na prevenção das lesões do colo do útero de alto grau, na população ITT modificada, que incluiu mulheres independentemente do nível basal de HPV

	Gardasil	Placebo		Gardasil	Placebo	% de Eficácia **
	Número de casos	Número de casos		Número de casos	Número de casos	no fim do ensaio
	Número de indivíduos*	Número de indivíduos*	% de Eficácia ** aos 2 anos (IC de 95 %)	Número de indivíduos*	Número de indivíduos*	(IC de 95 %)
CIN 2/3 ou AIS associados ao HPV 16 ou HPV18	$\frac{122}{9831}$	$\frac{201}{9896}$	$\frac{39,0}{(23,3, 51,7)}$	$\frac{146}{9836}$	$\frac{303}{9904}$	$\frac{51,8}{(41,1, 60,7)}$
CIN 3 associada ao HPV 16/18	$\frac{83}{9831}$	$\frac{127}{9896}$	$\frac{34,3}{(12,7, 50,8)}$	$\frac{103}{9836}$	$\frac{191}{9904}$	$\frac{46,0}{(31,0, 57,9)}$
AIS associado ao HPV 16/18	$\frac{5}{9831}$	$\frac{11}{9896}$	$\frac{54,3}{(<0, 87,6)}$	$\frac{6}{9836}$	$\frac{15}{9904}$	$\frac{60,0}{(<0, 87,3)}$

* Número de indivíduos com, pelo menos, uma visita de seguimento 30 dias após o Dia 1.

** A percentagem de eficácia é calculada a partir da análise combinada dos protocolos. A eficácia contra CIN 2/3 ou AIS associados ao HPV 16/18 é baseada em dados dos protocolos 005 (avaliados apenas os objetivos associados ao tipo 16 do HPV), 007, 013 e 015. Os participantes foram acompanhados por um período de até 4 anos (mediana 3,6 anos).

Nota: As estimativas pontuais e os intervalos de confiança foram ajustados para o tempo de seguimento de cada indivíduo.

A eficácia contra VIN 2/3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 73,3 % (IC de 95 %: 40,3, 89,4); contra VaIN 2/3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 85,7 % (IC de 95 %: 37,6, 98,4) e contra as verrugas genitais associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 80,3 % (IC de 95 %: 73,9, 85,3) na análise combinada dos protocolos no fim do ensaio.

Globalmente, 12 % da população da análise combinada apresentava, ao Dia 1, um teste de Papanicolau (Pap) anómalo sugestivo de CIN. Entre as mulheres com um teste de Pap anómalo ao Dia 1 que nunca tinham estado expostas aos tipos relevantes de HPV da vacina ao Dia 1, a eficácia da vacina manteve-se elevada. Entre as mulheres com um teste de Pap anómalo ao Dia 1 e que se encontravam já infetadas com os tipos relevantes de HPV da vacina ao Dia 1, não foi observada eficácia da vacina.

Impacto Global na Proteção da Patologia do Colo do Útero associada ao HPV em mulheres dos 16 aos 26 anos

O impacto de Gardasil na redução do risco global da patologia do colo do útero por HPV (ie, doença causada por qualquer tipo de HPV) foi avaliado iniciando-se 30 dias após a primeira dose em 17.599 indivíduos incluídos nos 2 ensaios clínicos de eficácia de Fase III (protocolos 013 e 015). Entre as

mulheres que nunca tinham estado expostas aos 14 tipos mais comuns de HPV e com um teste de Pap negativo ao Dia 1, a administração de Gardasil reduziu a incidência de CIN 2/3 ou AIS causados pelos tipos de HPV, presentes ou não na vacina, em 42,7 % (IC de 95 %: 23,7, 57,3) e de verrugas genitais em 82,8 % (IC de 95 %: 74,3, 88,8), no fim do ensaio.

Na população *intenção-de-tratar* (ITT) modificada, o benefício da vacina, em termos de redução de incidência global de CIN 2/3 ou AIS (causados por qualquer tipo de HPV) e de verrugas genitais, foi muito mais baixo, com uma redução de 18,4 % (IC de 95 %: 7,0, 28,4) e de 62,5 % (IC de 95 %: 54,0, 69,5), respetivamente, uma vez que Gardasil não tem impacto no curso de infeções ou doenças existentes no início da vacinação.

Impacto nos Procedimentos Terapêuticos Definitivos do Colo do Útero

O impacto de Gardasil nas taxas de Procedimentos Terapêuticos Definitivos do Colo do Útero independentemente dos tipos de HPV causais, foi avaliado em 18.150 indivíduos incluídos no Protocolo 007, Protocolos 013 e 015. No final do ensaio, Gardasil reduziu em 41,9 % (IC de 95 %: 27,7, 53,5) a proporção de mulheres submetidas ao procedimento terapêutico definitivo do colo do útero (LEEP, Procedimento de Eletro-Excisão em Ansa ou Conização a Frio), na população sem exposição prévia ao HPV (sem exposição prévia aos 14 tipos comuns de HPV e com um teste de Pap negativo ao Dia 1). Na população *intenção-de-tratar* (ITT) a redução correspondente foi de 23,9 % (IC de 95 %: 15,2, 31,7).

Eficácia de proteção cruzada

A eficácia de Gardasil contra CIN (qualquer grau) e CIN 2/3 ou AIS causados por 10 tipos de HPV não presentes na vacina (tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estruturalmente relacionados com o HPV 16 ou com o HPV 18, foi avaliada na base de dados de eficácia de Fase III combinada (N= 17.599) após um período mediano de seguimento de 3,7 anos (no fim do ensaio). Foi avaliada a eficácia contra os objetivos de doença causados por associações pré-especificadas de tipos de HPV não presentes na vacina. Os ensaios não tiveram poder estatístico para avaliar a eficácia contra a patologia causada pelos tipos individuais de HPV.

A análise primária foi realizada em populações tipo-específicas que implicavam que a mulher fosse negativa para o tipo de HPV em análise, podendo ser positiva para outros tipos de HPV (96 % da população total). A primeira análise após 3 anos não obteve significado estatístico para todos os objetivos pré-especificados. Os resultados finais do ensaio para a incidência combinada de CIN 2/3 ou AIS nesta população após um período mediano de seguimento de 3,7 anos estão apresentados na Tabela 4. Para os objetivos compostos, foi demonstrada eficácia estatisticamente significativa contra patologia causada pelos tipos de HPV filogeneticamente relacionados com o HPV 16 (maioritariamente o HPV 31), não tendo sido observada eficácia estatisticamente significativa para os tipos de HPV filogeneticamente relacionados com o HPV 18 (incluindo o HPV 45). Para os 10 tipos individuais de HPV, foi apenas alcançada significância estatística para o HPV 31.

Tabela 4: Resultados contra CIN 2/3 ou AIS em indivíduos sem exposição prévia aos tipos específicos de HPV†

Indivíduos sem exposição prévia $\geq$ 1 tipo de HPV				
Objetivo composto	Casos no grupo Gardasil	Casos no grupo Placebo	% Eficácia	IC de 95 %
(HPV 31/45) ‡	34	60	43,2 %	12,1; 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) §	111	150	25,8 %	4,6; 42,5
10 tipos de HPV não presentes na vacina	162	211	23,0 %	5,1; 37,7
Tipos associados ao HPV 16 (espécies A9)	111	157	29,1 %	9,1; 44,9
HPV 31	23	52	55,6 %	26,2; 74,1†
HPV 33	29	36	19,1 %	<0; 52,1†
HPV 35	13	15	13,0 %	<0; 61,9†
HPV 52	44	52	14,7 %	<0; 44,2†
HPV 58	24	35	31,5 %	<0; 61,0†
Tipos associados ao HPV 18 (espécies A7)	34	46	25,9 %	<0; 53,9
HPV 39	15	24	37,5 %	<0; 69,5†
HPV 45	11	11	0,0 %	<0; 60,7†
HPV 59	9	15	39,9 %	<0; 76,8†
Espécies A5 (HPV 51)	34	41	16,3 %	<0; 48,5†
Espécies A6 (HPV 56)	34	30	-13,7 %	<0; 32,5†

† Os ensaios não tiveram poder estatístico para avaliar eficácia contra patologia causada pelos tipos individuais de HPV.

‡ A eficácia foi baseada na redução de CIN 2/3 ou de AIS associados ao tipo 31 do HPV

§ A eficácia foi baseada na redução de CIN 2/3 ou de AIS associados aos tipos 31-, 33-, 52- e 58- do HPV

|| Inclui os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 do HPV identificados pelo teste não presentes na vacina

Eficácia em mulheres dos 24 aos 45 anos

A eficácia de Gardasil em mulheres dos 24 aos 45 anos de idade 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, que foram incluídas e vacinadas sem efetuarem o rastreio prévio de despiste de infeção por HPV.

Os objetivos primários de eficácia incluíram a incidência combinada de infeção persistente (definida a 6 meses), 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 do HPV e a incidência combinada de infeção persistente (definida a 6 meses), verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 16 ou 18 do HPV. A duração mediana de seguimento para este ensaio foi de 4,0 anos.

No estudo de extensão a longo prazo do Protocolo 019, foram seguidas 685 mulheres que tinham entre 24 e 45 anos de idade quando foram vacinadas com Gardasil, no ensaio clínico de base. Na população PPE, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de CIN de qualquer grau e verrugas genitais associados aos tipos 6/11/16/18 do HPV) ao longo de 10,1 anos (mediana de seguimento de 8,7 anos).

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

As análises primárias de eficácia foram efetuadas na população de eficácia *por-protocolo* (PPE) (i.e., as 3 doses de vacinação administradas no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos ao protocolo e sem exposição prévia ao(s) tipo(s) relevante(s) do HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7). A avaliação da eficácia iniciou-se após a consulta do Mês 7. Globalmente, 67 % dos indivíduos nunca tinham estado expostos (PCR negativos e seronegativos) a qualquer um dos 4 tipos de HPV no momento da inclusão.

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infeção 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 do HPV foi de 88,7 % (IC de 95 %: 78,1, 94,8).

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infeção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 16 e 18 do HPV foi de 84, 7% (IC de 95 %: 67,5, 93,7).

Eficácia em mulheres com ou sem infeção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18

O total da população analisada (*Full Analysis Set*) [também designada como população *intenção-de-tratar* (ITT)] incluiu mulheres independentemente do nível basal de HPV ao Dia 1, que receberam pelo menos 1 dose de vacinação e para as quais a contagem de casos começou ao Dia 1. À data de inclusão esta população assemelha-se à população feminina em geral, em termos de prevalência de infeção ou doença por HPV.

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infeção 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 do HPV, foi de 47,2 % (IC de 95 %: 33,5, 58,2).

A eficácia de Gardasil contra a incidência combinada de infeção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero, associados aos tipos 16 e 18 do HPV foi de 41,6 % (IC de 95 %: 24,3, 55,2).

Eficácia em mulheres (dos 16 aos 45 anos de idade) com evidência de uma infeção anterior por um tipo de HPV presente na vacina (seropositiva) que já não era detetável no início da vacinação (PCR negativa)

Em análises *post-hoc* de mulheres (que receberam pelo menos uma dose de vacinação) com evidência de uma infeção anterior por um tipo de HPV presente na vacina (seropositiva) que já não era detetável (PCR negativa) no início da vacinação, a eficácia de Gardasil na prevenção de lesões por recorrência do mesmo tipo de HPV foi de 100 % (IC de 95 %: 62,8, 100,00; 0 vs 12 casos [n = 2.572 tendo como base a análise combinada de ensaios em mulheres jovens]) contra CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 e verrugas genitais associados aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, em mulheres dos 16 aos 26 anos. A eficácia contra a infeção persistente associada aos tipos 16 e 18 do HPV em mulheres dos 16 aos 45 anos de idade foi de 68,2 % (IC de 95 %: 17,9, 89,5; 6 vs 20 casos [n = 832 tendo como base a análise combinada de ensaios em mulheres jovens e adultas]).

Eficácia em homens dos 16 aos 26 anos de idade

Foi avaliada a eficácia contra as verrugas genitais externas, a neoplasia intra-epitelial do pênis/perineal/perianal (PIN) de grau 1/2/3 e a infeção persistente associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV.

A eficácia de Gardasil em homens dos 16 aos 26 anos de idade foi avaliada num ensaio clínico de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (Protocolo 020), num total de 4.055 homens, que

foram incluídos e vacinados sem efetuarem o rastreio prévio de despiste de infeção por HPV. A duração mediana de seguimento foi de 2,9 anos.

A eficácia contra a neoplasia intra-epitelial anal (AIN de grau 1/2/3) e cancro do ânus e infeção persistente intra-anal foi avaliada num sub-grupo de 598 homens (Gardasil=299; placebo=299) no Protocolo 020, que se identificaram como tendo atividade sexual com outros homens (população MSM).

A população MSM apresenta um maior risco de infeção anal por HPV comparativamente à população geral; é expetável que o benefício absoluto da vacinação em termos de prevenção do cancro anal na população geral seja muito baixo.

A infeção por VIH foi um critério de exclusão (ver secção 4.4).

Eficácia em homens sem exposição prévia aos tipos relevantes de HPV da vacina

As análises primárias de eficácia, respeitantes aos tipos de HPV presentes na vacina (tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV), foram efetuadas na população de eficácia *por-protocolo* (PPE) (i.e., as 3 doses de vacinação foram administradas no período de 1 ano após a inclusão, sem desvios significativos ao protocolo e sem exposição prévia ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7)). A avaliação de eficácia iniciou-se após a consulta do Mês 7. Globalmente, 83 % dos homens (87 % de indivíduos heterossexuais e 61 % de indivíduos MSM) nunca tinham estado expostos (PCR negativos e seronegativos) a qualquer um dos 4 tipos de HPV da vacina, no momento da inclusão.

A Neoplasia Intra-epitelial Anal (AIN) de grau 2/3 (displasia de grau moderado a alto) foi utilizada nos ensaios clínicos como um marcador clínico (“surrogate marker”) do cancro do ânus.

Os resultados de eficácia para os principais objetivos avaliados no fim do ensaio (duração mediana de seguimento = 2,4 anos), na população *por-protocolo*, são apresentados na Tabela 5. A eficácia contra PIN de grau 1/2/3 não foi demonstrada.

Tabela 5: Eficácia de Gardasil contra as lesões genitais externas na população PPE de homens dos 16-26 anos de idade*

Objetivo (Endpoint)	Gardasil		Placebo		% Eficácia (IC de 95 %)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesões genitais externas associadas aos tipos 6/11/16/18 do HPV					
Lesões genitais externas	1394	3	1404	32	90,6 (70,1, 98,2)
Verrugas genitais	1394	3	1404	28	89,3 (65,3, 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1, 100,0)

* Os indivíduos na população PPE sem exposição prévia ao(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da dose 1 e até 1 mês após a dose 3 (Mês 7) que receberam as 3 doses de vacinação no período de 1 ano após a inclusão, não tiveram desvios significativos ao protocolo.

Na análise de fim de ensaio para lesões anais na população MSM (duração mediana do seguimento de 2,15 anos), a prevenção contra AIN 2/3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV foi de 74,9 % (IC de 95 %: 8,8, 95,4; 3/194 *versus* 13/208) e contra AIN 2/3 associada aos tipos 16 e 18 do HPV foi de 86,6 % (IC de 95 %: 0,0, 99,7; 1/194 *versus* 8/208).

A duração da proteção contra o cancro do ânus é atualmente desconhecida. Num estudo de extensão a longo prazo do Protocolo 020, foram seguidos 917 homens que tinham entre 16 e 26 anos de idade quando foram vacinados com Gardasil, no ensaio clínico de base. Na população PPE, não foram observados casos de verrugas genitais associadas aos tipos 6/11 do HPV, casos de lesões genitais externas associadas aos tipos 6/11/16/18 do HPV ou casos de AIN de alto grau associados aos tipos 6/11/16/18 do HPV em MSM,

ao longo de 11,5 anos (mediana de seguimento de 9,5 anos).

Eficácia em homens com ou sem infecção ou doença pré-existente por HPV 6, 11, 16 ou 18

O total da população analisada (*Full Analysis Set*) incluiu homens independentemente do nível basal de HPV ao Dia 1, que receberam pelo menos 1 dose de vacinação e para os quais a contagem de casos começou ao Dia 1. À data de inclusão, esta população assemelha-se à população masculina em geral, em termos de prevalência de infecção ou doença por HPV.

A eficácia de Gardasil contra as verrugas genitais externas, associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, foi de 68,1 % (IC de 95 %: 48,8, 79,3).

A eficácia de Gardasil contra AIN 2/3 associada aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV e AIN 2/3 associada aos tipos 16 ou 18 do HPV, no sub-ensaio da população MSM, foi de 54,2 % (IC de 95 %: 18,0, 75,3; 18/275 versus 39/276) e 57,5 % (IC de 95 %: -1,8, 83,9; 8/275 versus 19/276 casos), respetivamente.

Impacto Global na Proteção da Patologia associada ao HPV em homens dos 16 aos 26 anos de idade

O impacto de Gardasil na redução do risco global de lesões genitais externas foi avaliado após a primeira dose em 2.545 indivíduos incluídos no ensaio clínico de eficácia de Fase III (Protocolo 020). Entre os homens que nunca tinham estado expostos aos 14 tipos mais comuns de HPV, a administração de Gardasil reduziu a incidência de lesões genitais externas causadas pelos tipos de HPV, presentes ou não na vacina em 81,5 % (IC de 95 %: 58,0, 93,0). No total da população analisada (*Full Analysis Set*), o benefício da vacina em termos de redução de incidência de lesões genitais externas foi mais baixo, com uma redução de 59,3 % (IC de 95 %: 40,0, 72,9), uma vez que Gardasil não tem impacto no curso de infeções ou doenças existentes no início da vacinação.

Impacto nos Procedimentos Terapêuticos Definitivos e em Biopsia

O impacto de Gardasil nas taxas de biopsia e tratamento de lesões genitais externas, independentemente dos tipos de HPV causais, foi avaliado em 2.545 indivíduos incluídos no protocolo 020. No final do ensaio, Gardasil reduziu a proporção de homens que fizeram uma biopsia em 54,2 % (IC de 95 %: 28,3, 71,4) e que foram tratados em 47,7 % (IC de 95 %: 18,4, 67,1), na população sem exposição prévia ao HPV (sem exposição prévia aos 14 tipos mais comuns do HPV). No total da população analisada (*Full Analysis Set*), a redução correspondente foi de 45,7 % (IC de 95 %: 29,0, 58,7) e 38,1 % (IC de 95 %: 19,4, 52,6).

Imunogenicidade

Estudos para Medição da Resposta Imunitária

Para as vacinas contra o HPV, não foi identificado nenhum título mínimo de anticorpos associado à proteção conferida.

A imunogenicidade do Gardasil foi avaliada em 20.132 (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409) raparigas e mulheres entre os 9 e os 26 anos de idade, 5.417 (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308) rapazes e homens entre os 9 e os 26 anos de idade e 3.819 (Gardasil n = 1.911, placebo n = 1.908) mulheres entre os 24 e 45 anos de idade.

Na avaliação da imunogenicidade para cada tipo de HPV da vacina, foram utilizados imunoensaios tipo-específicos; o imunoensaio competitivo baseado em Luminex (cLIA), com padrões específicos de cada tipo, mede os níveis de anticorpos contra um único epítipo neutralizante de cada tipo de HPV individual.

Respostas Imunitárias a Gardasil 1 mês após a dose 3

Nos ensaios clínicos em mulheres entre os 16 e 26 anos de idade, 99,8 %, 99,8 %, 99,8 % e 99,5 % dos indivíduos que receberam Gardasil tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente, ao fim de 1 mês após a dose 3. No ensaio clínico em mulheres entre os 24 e 45 anos de idade, 98,4 %, 98,1 %, 98,8 % e 97,4 % dos indivíduos que receberam Gardasil tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente, ao fim de 1 mês após a dose 3. No ensaio clínico em homens dos 16 aos 26 anos de idade, 98,9 %, 99,2 %, 98,8 % e 97,4 % dos indivíduos que receberam Gardasil tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente, ao fim de 1 mês após a dose 3. Gardasil induziu elevados Títulos Médios Geométricos (GMTs) de anti-HPV 1 mês após a dose 3, em todos os grupos etários avaliados.

Tal como seria expetável, os títulos de anticorpos foram mais baixos para as mulheres entre os 24 e 45 anos de idade (Protocolo 019), do que os observados em mulheres dos 16 aos 26 anos de idade.

Os títulos de anti-HPV nos indivíduos do grupo placebo que tinham erradicado uma infeção prévia pelo HPV (seropositivos e PCR negativos) foram substancialmente mais baixos que os títulos induzidos pela vacina. Adicionalmente, os níveis de anti-HPV (GMTs) nos indivíduos vacinados mantiveram-se iguais ou acima dos níveis estabelecidos como limite de seropositividade durante a fase de seguimento a longo prazo dos ensaios clínicos de Fase III (ver abaixo sob *Persistência da Resposta Imunitária ao Gardasil*).

Bridging da Eficácia de Gardasil de Mulheres para Raparigas

Num ensaio clínico (Protocolo 016), comparou-se a imunogenicidade de Gardasil em raparigas entre os 10 e os 15 anos com a imunogenicidade em mulheres entre os 16 e os 23 anos de idade. No grupo vacina, 99,1 a 100 % dos indivíduos tornaram-se seropositivos para todos os serotipos da vacina, ao fim de 1 mês após a dose 3.

Na Tabela 6 comparam-se os GMTs de anti-HPV 6, 11, 16 e 18 das raparigas entre os 9 e os 15 anos com os das mulheres entre os 16 e os 26 anos de idade, 1 mês após a dose 3.

Tabela 6: Bridging entre a imunogenicidade das raparigas dos 9 aos 15 anos com a das mulheres dos 16 aos 26 anos de idade (população por- protocolo) com base nos títulos de anticorpos medidos por cLIA

	9 a 15 Anos de Idade, Raparigas (Protocolos 016 e 018)		16 a 26 Anos de Idade, Mulheres (Protocolos 013 e 015)	
	n	GMT (IC de 95 %)	n	GMT (IC de 95 %)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Título Médio Geométrico em mMU/ml (mMU= unidades mili-Merck)

As respostas anti-HPV ao Mês 7 nas raparigas entre os 9 e os 15 anos de idade não foram inferiores às respostas anti-HPV nas mulheres entre os 16 e os 26 anos de idade, para as quais a eficácia foi estabelecida nos ensaios clínicos de Fase III. A imunogenicidade esteve relacionada com a idade e os níveis anti-HPV ao Mês 7 foram significativamente superiores nos indivíduos mais jovens, abaixo dos 12 anos de idade, do que nos indivíduos com uma idade superior a esta.

Com base no *bridging* da imunogenicidade, inferiu-se a eficácia de Gardasil nas raparigas entre os 9 e os 15 anos de idade.

No estudo de extensão a longo prazo do Protocolo 018, foram seguidas 369 raparigas que tinham entre 9 e 15 anos de idade quando foram vacinadas com Gardasil, no ensaio clínico de base. Na população PPE, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de CIN de qualquer grau e verrugas genitais associados aos tipos 6/11/16/18 do HPV) ao longo de 10,7 anos (mediana de seguimento de 10,0 anos).

Bridging da Eficácia de Gardasil de Homens para Rapazes

Foram utilizados três ensaios clínicos (Protocolos 016, 018 e 020) para comparar a imunogenicidade de Gardasil em rapazes entre os 9 e os 15 anos de idade com a imunogenicidade em homens entre os 16 e os 26 anos de idade. No grupo vacina, 97,4 a 99,9 % dos indivíduos tornaram-se seropositivos para todos os serotipos da vacina, ao fim de 1 mês após a dose 3.

Na Tabela 7 comparam-se os GMTs de anti-HPV 6, 11, 16 e 18 dos rapazes entre os 9 e os 15 anos de idade com os dos homens entre os 16 e os 26 anos de idade, 1 mês após a dose 3.

Tabela 7: Bridging entre a imunogenicidade dos rapazes dos 9 aos 15 anos com a dos homens dos 16 aos 26 anos (população por-protocolo) com base nos títulos de anticorpos medidos por cLIA.

	Rapazes dos 9 aos 15 anos de idade		Homens dos 16 aos 26 anos de idade	
	n	GMT (IC de 95 %)	n	GMT (IC de 95 %)
HPV 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
HPV 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Título Médio Geométrico em mMU/ml (mMU= unidades mili-Merck)

As respostas anti-HPV ao Mês 7 nos rapazes entre os 9 e os 15 anos de idade não foram inferiores às respostas anti-HPV nos homens entre os 16 e os 26 anos de idade, para os quais a eficácia foi estabelecida nos ensaios clínicos de Fase III. A imunogenicidade esteve relacionada com a idade e os níveis anti-HPV ao Mês 7 foram significativamente superiores nos indivíduos mais jovens.

Com base no *bridging* de imunogenicidade, inferiu-se a eficácia de Gardasil nos rapazes entre os 9 e os 15 anos de idade.

No estudo de extensão a longo prazo do Protocolo 018, foram seguidos 326 rapazes que tinham entre 9 e 15 anos de idade quando foram vacinados com Gardasil, no ensaio clínico de base. Na população PPE, não foram observados casos de doenças por HPV (casos de lesões genitais externas associadas aos tipos 6/11/16/18 do HPV) ao longo de 10,6 anos (mediana de seguimento de 9,9 anos).

Persistência da Resposta Imunitária ao Gardasil

Um subgrupo de indivíduos incluídos nos ensaios de Fase III foi seguido durante um período a longo prazo para monitorização de segurança, imunogenicidade e efetividade. O imunoensaio Luminex IgG total (IgG LIA) foi utilizado para avaliar a persistência de resposta imunitária em adição ao imunoensaio cLIA.

Em todas as populações (mulheres dos 9-45 anos de idade, homens dos 9-26 anos de idade), os níveis máximos de GMTs cLIA de anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 foram observados ao Mês 7. Posteriormente, os GMTs diminuíram entre o Mês 24-48 e depois, de um modo geral, estabilizaram. A duração da imunidade após um esquema de 3 doses foi observada até 14 anos após a vacinação.

As raparigas e os rapazes dos 9-15 anos de idade vacinados com Gardasil no ensaio do Protocolo 018, foram seguidos num estudo de extensão. Dependendo do tipo de HPV, 60-96 % e 78-98 % dos indivíduos foram seropositivos por cLIA e IgG LIA, respetivamente, 10 anos após a vacinação (ver Tabela 8).

Tabela 8: Dados de imunogenicidade a longo prazo, aos 10 anos (população por-protocolo), com base na percentagem de indivíduos seropositivos medidos por cLIA e IgG LIA (Protocolo 018), em raparigas e rapazes dos 9-15 anos de idade.

	cLIA		IgG LIA	
	n	% indivíduos seropositivos	n	% indivíduos seropositivos
HPV 6	409	89 %	430	93 %
HPV 11	409	89 %	430	90 %
HPV 16	403	96 %	426	98 %
HPV 18	408	60 %	429	78 %

As mulheres entre os 16-23 anos de idade vacinadas com Gardasil incluídas no ensaio do Protocolo 015 foram seguidas num estudo de extensão. Catorze anos após a vacinação 91 %, 91 %, 98 % e 52 % foram seropositivas por cLIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente, e 98 %, 98 %, 100 % e 94 % foram seropositivas por IgG LIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente.

As mulheres entre os 24-45 anos de idade vacinadas com Gardasil incluídas no ensaio do Protocolo 019 foram seguidas num estudo de extensão. Dez anos após a vacinação, 79 %, 85 %, 94 % e 36 % foram seropositivas por cLIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente e 86 %, 79 %, 100 % e 83 % foram seropositivas por IgG LIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente.

Os homens entre os 16-26 anos de idade vacinados com Gardasil no ensaio do Protocolo 020 foram seguidos num estudo de extensão. Dez anos após a vacinação, 79 %, 80 %, 95 % e 40% foram seropositivos por cLIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente e 92 %, 92 %, 100 % e 92 % foram seropositivas por IgG LIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18.

Nestes ensaios, os indivíduos que eram seronegativos por cLIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, ainda estavam protegidos contra doença após um período de seguimento de 14 anos para as mulheres dos 16-23 anos de idade, de 10 anos para as mulheres de 24-45 anos de idade e de 10 anos para os homens dos 16-26 anos de idade.

Evidência de Resposta Anamnética (Memória Imunitária)

Observou-se evidência de uma resposta anamnética em mulheres vacinadas que eram seropositivas para o(s) tipo(s) relevante(s) de HPV antes da vacinação. Adicionalmente, um subgrupo de mulheres vacinadas que receberam uma dose de Gardasil 5 anos após o início da vacinação, como provocação antigénica, apresentaram uma rápida e forte resposta anamnética com GMTs de anti-HPV que excederam os GMTs medidos 1 mês após a dose 3.

Indivíduos infetados pelo VIH

Foi realizado um estudo académico documentando a segurança e a imunogenicidade de Gardasil em 126 indivíduos, com idades entre os 7 e os 12 anos, infetados pelo VIH (dos quais 96 receberam Gardasil). A soroconversão para todos os quatro antígenos ocorreu em mais do que noventa e seis por cento 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 no plasma não foi afetado pela vacinação.

Resposta imunitária a Gardasil utilizando um esquema de 2 doses em indivíduos dos 9 aos 13 anos de idade

Um ensaio clínico mostrou que entre raparigas que receberam 2 doses de vacina contra o HPV com 6 meses de intervalo, as respostas de anticorpos aos 4 tipos de HPV, um mês após a última dose, não eram inferiores às respostas entre as mulheres jovens que receberam 3 doses da vacina em 6 meses.

Ao Mês 7, na *população por-protocolo*, a resposta imunitária em raparigas com idade entre os 9 e os 13 anos (n = 241) que receberam 2 doses de Gardasil (aos 0, 6 meses) não foi inferior e foi numericamente mais elevada à resposta imunitária em mulheres com idade entre os 16 e os 26 anos (n = 246) que receberam 3 doses de Gardasil (aos 0, 2, 6 meses).

Ao Mês 36 de seguimento, o GMT nas raparigas (2 doses, n = 86) a mulheres (3 doses, n = 86) manteve-se não inferior ao GMT nas mulheres (3 doses, n = 86) para os 4 tipos de HPV.

No mesmo ensaio, em raparigas com idade entre os 9 e os 13 anos, a resposta imunitária após um esquema de 2 doses foi numericamente inferior que após um esquema de 3 doses (n = 248 ao Mês 7, n = 82 ao Mês 36). A relevância clínica destes dados é desconhecida.

Foram realizadas análises *post-hoc* aos 120 meses de seguimento em raparigas (2 doses, n = 35; 3 doses, n = 38) e mulheres (3 doses, n = 30). Os rácios de GMTs (raparigas que receberam 2 doses / mulheres que receberam 3 doses) variaram de 0,99 a 2,02 para os 4 tipos de HPV. Os rácios de GMT (raparigas que receberam 2 doses / raparigas que receberam 3 doses) variaram de 0,72 a 1,21 para os 4 tipos de HPV. O limite inferior do IC 95 % para todos os rácios de GMT permaneceu > 0,5 até ao mês 120 (excepto para o tipo 18 do HPV em raparigas que receberam 2 doses / raparigas que receberam 3 doses).

As taxas de seropositividade por cLIA em raparigas e mulheres foram > 95 % para os tipos 6, 11 e 16 de HPV e as taxas de seropositividade por cLIA para o tipo 18 de HPV foram > 80 % em raparigas que receberam 2 doses, > 90 % em raparigas que receberam 3 doses e > 60 % em mulheres que receberam 3 doses.

Prevenção da papilomatose respiratória recorrente com início na juventude (JoRRP) por vacinação de raparigas e mulheres com potencial para engravidar

JoRRP é causada por infeção das vias aéreas superiores, principalmente por HPV dos tipos 6 e 11, adquiridos verticalmente (de mãe para filho) durante o parto. Estudos observacionais nos EUA e na Austrália mostraram que a introdução de Gardasil desde 2006 levou a diminuição na incidência de JoRRP ao nível populacional.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose única e de doses repetidas e os estudos de tolerabilidade local não revelaram quaisquer perigos especiais para o ser humano.

No rato, Gardasil induziu respostas com produção de anticorpos específicos contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV em fêmeas grávidas, após uma ou múltiplas injeções intramusculares. Os anticorpos contra os quatro tipos de HPV foram transferidos para os descendentes durante a gestação e possivelmente durante o aleitamento. Não se observaram efeitos relacionados com o tratamento nos sinais relativos ao

desenvolvimento, comportamento, capacidade de reprodução ou fertilidade dos descendentes.

Quando Gardasil foi administrado a ratos do sexo masculino com uma dose humana completa (120 mcg de proteína total) não ocorreu qualquer efeito no desempenho reprodutivo, incluindo fertilidade, contagem de espermatozoides e mobilidade do espermatozoide e não se verificaram alterações histomorfológicas ou de volume nos testículos, nem efeito no peso dos testículos, associados com a vacina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos Excipientes

Cloreto de sódio
Histidina
Polissorbato 80 (E433)
Bórax (E285)
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 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 deve ser administrado logo que possível após ser retirado do frigorífico.

Os dados de estudos de estabilidade demonstram que os componentes da vacina são estáveis até 96 horas quando conservados a temperatura entre 8°C e 40°C. Até ao fim deste período, Gardasil pode ser utilizado. Após este período, Gardasil deve ser descartado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de excursão temporária de temperatura.

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

Os dados de estudos de estabilidade demonstram que os componentes da vacina são estáveis até 96 horas

quando conservados a temperatura entre 8°C e 40°C. Até ao fim deste período, Gardasil pode ser utilizado. Após este período, Gardasil deve ser descartado. 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 suspensão injetável:

0,5 ml de suspensão em frasco para injetáveis (vidro) com tampa (elastómero clorobutílico revestido com FluroTec ou revestido com Teflon) e cápsula de fecho, de plástico, de abertura fácil (banda frisada de alumínio) em embalagens de 1, 10 ou 20.

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia:

0,5 ml de suspensão numa seringa pré-cheia (vidro) com êmbolo (elastómero bromobutílico siliconizado revestido com FluroTec ou elastómero clorobutílico não revestido) e tampa na extremidade (bromobutílo), sem agulha ou com uma ou duas agulha(s) – embalagens de 1, 10 ou 20.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Gardasil suspensão injetável:

- Gardasil 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 visualmente para deteção de partículas ou 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 vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia:

- Gardasil 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 visualmente para deteção de partículas ou 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 vacina não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

Gardasil suspensão injetável:

EU/1/06/357/001
EU/1/06/357/002
EU/1/06/357/018

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia:

EU/1/06/357/003
EU/1/06/357/004
EU/1/06/357/005
EU/1/06/357/006
EU/1/06/357/007
EU/1/06/357/008
EU/1/06/357/019
EU/1/06/357/020
EU/1/06/357/021

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

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2006
Data da última renovação: 27 de julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

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

Merck Sharp & Dohme LCC
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia 22827
EUA

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11
Meidling, Vienna, 1121
Áustria

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 que sejam 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).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO PARA A CARTONAGEM**

Gardasil suspensão injetável – frasco para injetáveis de dose unitária, embalagem de 1, 10, 20

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil suspensão injetável

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida)

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

1 dose de 0,5 ml contém:

Proteína L1 do HPV Tipo 6 20 µg

Proteína L1 do HPV Tipo 11 40 µg

Proteína L1 do HPV Tipo 16 40 µg

Proteína L1 do HPV Tipo 18 20 µg

Adsorvida em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80, bórax, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável.

Frasco para injetáveis com 1 dose, 0,5 ml.

10 frascos para injetáveis de dose unitária, 0,5 ml cada.

20 frascos para injetáveis de dose unitária, 0,5 ml 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

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/06/357/001 – embalagem de 1
EU/1/06/357/002 – embalagem de 10
EU/1/06/357/018 – embalagem de 20

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 suspensão injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose, 0,5 ml.

6. OUTROS

MSD

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO PARA A CARTONAGEM**

Gardasil suspensão injetável – seringa pré-cheia sem agulha, embalagem de 1, 10, 20

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida)

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

1 dose de 0,5 ml contém:
Proteína L1 do HPV Tipo 6 20 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 11 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 16 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 18 20 µg

Adsorvida em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80, bórax, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.
1 dose, 0,5 ml em seringa pré-cheia sem agulha.
10 doses unitárias, 0,5 ml em seringas pré-cheias sem agulhas.
20 doses unitárias, 0,5 ml em seringas pré-cheias sem agulhas.

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

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

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

EU/1/06/357/003 – embalagem de 1

EU/1/06/357/004 – embalagem de 10

EU/1/06/357/019 – embalagem de 20

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO PARA A CARTONAGEM**

Gardasil suspensão injetável – seringa pré-cheia com 1 agulha, embalagem de 1, 10, 20

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida)

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

1 dose de 0,5 ml contém:
Proteína L1 do HPV Tipo 6 20 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 11 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 16 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 18 20 µg

Adsorvida em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80, bórax, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.
1 dose, 0,5 ml em seringa pré-cheia com 1 agulha.
10 doses unitárias, 0,5 ml em seringas pré-cheias com 1 agulha cada.
20 doses unitárias, 0,5 ml em seringas pré-cheias com 1 agulha 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

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

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

EU/1/06/357/005 – embalagem de 1

EU/1/06/357/006 – embalagem de 10

EU/1/06/357/020 – embalagem de 20

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 A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
TEXTO PARA A CARTONAGEM**

Gardasil suspensão injetável – seringa pré-cheia com 2 agulhas, embalagem de 1, 10, 20

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia
Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida)

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

1 dose de 0,5 ml contém:
Proteína L1 do HPV Tipo 6 20 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 11 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 16 40 µg
Proteína L1 do HPV Tipo 18 20 µg

Adsorvida em sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo (0,225 mg Al).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80, bórax, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão injetável em seringa pré-cheia.
1 dose, 0,5 ml em seringa pré-cheia com 2 agulhas.
10 doses unitárias, 0,5 ml em seringas pré-cheias com 2 agulhas cada.
20 doses unitárias, 0,5 ml em seringas pré-cheias 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

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**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/06/357/007 – embalagem de 1
EU/1/06/357/008 – embalagem de 10
EU/1/06/357/021 – embalagem de 20

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 suspensão injetável
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose, 0,5 ml.

6. OUTROS

MSD

B. FOLHETO INFORMATIVO
(Frasco para injetáveis)

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gardasil suspensão injetável

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida)

Leia atentamente 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 ou farmacêutico.
- Se tiver, ou o seu filho tiver, quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber, ou o seu filho receber, Gardasil
3. Como Gardasil é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gardasil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gardasil e para que é utilizado

Gardasil é uma vacina. A vacinação com Gardasil destina-se a proteger contra doenças provocadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 6, 11, 16 e 18.

Estas doenças incluem lesões genitais pré-cancerosas dos órgãos genitais femininos (colo do útero, vulva e vagina); lesões pré-cancerosas do ânus e verrugas genitais em homens e mulheres, cancro do colo do útero e cancro do ânus. Os tipos 16 e 18 do HPV são responsáveis por aproximadamente 70 % dos casos de cancro do colo do útero, 75-80 % dos casos de cancro do ânus; 70 % das lesões pré-cancerosas da vulva e vagina; 80 % dos casos de lesões pré-cancerosas do ânus relacionadas com o HPV. Os tipos 6 e 11 do HPV são responsáveis por aproximadamente 90 % dos casos de verrugas genitais.

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

Gardasil 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 pode ainda proteger contra as doenças associadas aos outros tipos de HPV presentes na vacina.

Gardasil não pode provocar a doença contra a qual oferece proteção.

Gardasil produz anticorpos específicos para cada tipo e, nos ensaios clínicos, demonstrou prevenir doenças relacionadas com o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 em mulheres entre os 16-45 anos de idade e em homens dos 16-26 anos de idade. A vacina também produz anticorpos específicos em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade.

Gardasil deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber, ou o seu filho receber, Gardasil

Não receba Gardasil se

- você ou o seu filho têm alergia (hipersensibilidade) a alguma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Gardasil (listados em “outros componentes” – ver secção 6).
- você ou o seu filho desenvolveram uma reação alérgica após receber uma dose de Gardasil.
- você ou o seu filho sofrem de uma doença com febre elevada. Contudo, uma febre ligeira ou uma infecção respiratória superior (por exemplo, uma constipação) não constituem, por si só, um motivo para adiar a vacinação.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação 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 infecção pelo VIH ou medicamentos que afetam o sistema imunitário.

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 poderá não proteger totalmente 100 % das pessoas que são vacinadas.

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

Gardasil não protegerá contra outras doenças que não sejam provocadas pelo Papilomavírus Humano.

A vacinação não substitui o rastreio do colo do útero de rotina. 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 você ou o seu filho deverão tomar conhecimento?

Foram realizados estudos de acompanhamento a longo prazo para determinar a duração da proteção. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço.

Outros medicamentos ou vacinas e Gardasil

Gardasil pode ser administrado com uma vacina contra a Hepatite B ou 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 (noutra parte do corpo, ex. no outro braço ou na perna) durante a mesma consulta.

Poderá não ser obtido o efeito desejado se o Gardasil for:

- usado com medicamentos que provocam supressão do sistema imunitário.

Nos ensaios clínicos, os contraceptivos orais ou outros (ex. a pílula) não reduziram a proteção obtida pelo Gardasil.

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estão a tomar ou tomaram

recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Gardasil contém 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 é administrado

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

Se tem entre 9 e 13 anos de idade (inclusive)

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

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 6 meses após a primeira injeção

Se a segunda dose for administrada menos de 6 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Em alternativa, Gardasil pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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. Para mais informações fale com o seu médico.

Se tem mais de 14 anos (inclusive)

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

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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. Para mais informações fale com o seu médico.

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

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

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou soluções.

Caso se esqueça de uma dose de Gardasil:

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 é administrado como primeira dose, o esquema de vacinação deve ser completado com Gardasil e não com outra vacina contra o HPV.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas), os efeitos indesejáveis observados no local da injeção incluem: dor, inchaço e vermelhidão. Tem sido também observada a ocorrência de dores de cabeça.

Frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas), os efeitos indesejáveis observados no local da injeção incluem: nódoa negra, comichão, dor nas extremidades. Tem sido também notificada a ocorrência de febre e náuseas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas): caroço (nódulo) no local da injeção.

Raros (podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas), erupções da pele com comichão (urticária).

Muito raros (podem afetar menos de 1 em 10.000 pessoas), foi comunicada dificuldade respiratória (brôncoespasmo).

Quando Gardasil 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 cefaleias e edema no local de injeção.

Os efeitos indesejáveis que foram comunicados durante a comercialização incluem:

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 que podem incluir dificuldade em respirar, pieira (brôncoespasmo), urticária e erupção cutânea. Algumas destas reações foram graves.

Tal como com outras vacinas, os efeitos indesejáveis 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); tonturas, vômitos, dor nas articulações, dores musculares, cansaço invulgar 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 indesejáveis

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

5. Como conservar Gardasil

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 cartongem 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

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

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	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 (0,225 miligramas de Al).

O sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo está incluído na vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em algumas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina.

Os outros componentes da suspensão da vacina são:

Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80 (E433), bórax (E285) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Gardasil e conteúdo da embalagem

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

Antes da agitação, Gardasil pode apresentar-se sob a forma de um líquido límpido com um precipitado

branco. Após uma boa agitação, é um líquido branco, turvo.

Gardasil encontra-se disponível em embalagens contendo 1, 10 ou 20 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.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
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.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 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

Espanha

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

France

MSD France
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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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

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
inform_pt@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 (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.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: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas a médicos ou profissionais de saúde:

A vacina deve ser administrada tal como fornecida; não é necessária qualquer diluição ou reconstituição. Deve administrar-se toda a dose recomendada da vacina. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Agitar bem antes de usar. É necessária uma boa agitação imediatamente antes da administração, de forma a manter a suspensão da vacina.

Antes da administração, os produtos para administração parentérica devem ser visualmente inspecionados para detecção de partículas ou de descoloração. Rejeite o produto se estiverem presentes quaisquer partículas ou se detetar qualquer descoloração.

B FOLHETO INFORMATIVO
(Seringa pré-cheia)

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gardasil suspensão injetável em seringa pré-cheia

Vacina contra o Papilomavírus Humano [Tipos 6, 11, 16, 18] (Recombinante, adsorvida)

Leia atentamente 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 ou farmacêutico.
- Se tiver, ou o seu filho tiver, quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber, ou o seu filho receber, Gardasil
3. Como Gardasil é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gardasil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gardasil e para que é utilizado

Gardasil é uma vacina. A vacinação com Gardasil destina-se a proteger contra doenças provocadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) dos tipos 6, 11, 16 e 18.

Estas doenças incluem lesões genitais pré-cancerosas dos órgãos genitais femininos (colo do útero, vulva e vagina); lesões pré-cancerosas do ânus e verrugas genitais em homens e mulheres, cancro do colo do útero e cancro do ânus. Os tipos 16 e 18 do HPV são responsáveis por aproximadamente 70 % dos casos de cancro do colo do útero, 75-80 % dos casos de cancro do ânus; 70 % das lesões pré-cancerosas da vulva e vagina, 80 % dos casos de lesões pré-cancerosas do ânus relacionadas com o HPV. Os tipos 6 e 11 do HPV são responsáveis por aproximadamente 90 % dos casos de verrugas genitais.

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

Gardasil 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 pode ainda proteger contra as doenças associadas aos outros tipos de HPV presentes na vacina.

Gardasil não pode provocar a doença contra a qual oferece proteção.

Gardasil produz anticorpos específicos para cada tipo e, nos ensaios clínicos, demonstrou prevenir doenças relacionadas com o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 em mulheres entre os 16-45 anos de idade e em homens dos 16-26 anos de idade. A vacina também produz anticorpos específicos em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade.

Gardasil deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

2. O que precisa de saber antes de receber, ou o seu filho receber, Gardasil

Não receba Gardasil se

- você ou o seu filho têm alergia (hipersensibilidade) a alguma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Gardasil (listados em “outros componentes” – ver secção 6).
- você ou o seu filho desenvolveram uma reação alérgica após receber uma dose de Gardasil.
- você ou o seu filho sofrem de uma doença com febre elevada. Contudo, uma febre ligeira ou uma infecção respiratória superior (por exemplo, uma constipação) não constituem, por si só, um motivo para adiar a vacinação.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da vacinação 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 infecção pelo VIH ou medicamentos que afetam o sistema imunitário.

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 poderá não proteger totalmente 100 % das pessoas que são vacinadas.

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

Gardasil não protegerá contra outras doenças que não sejam provocadas pelo Papilomavírus Humano.

A vacinação não substitui o rastreio do colo do útero de rotina. 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 você ou o seu filho deverão tomar conhecimento?

Foram realizados estudos de acompanhamento a longo prazo para determinar a duração da proteção. Não foi estabelecida a necessidade de uma dose de reforço.

Outros medicamentos ou vacinas e Gardasil

Gardasil pode ser administrado com uma vacina contra a Hepatite B ou 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 (noutra parte do corpo, ex. no outro braço ou na perna) durante a mesma consulta.

Poderá não ser obtido o efeito desejado se o Gardasil for:

- usado com medicamentos que provocam supressão do sistema imunitário.

Nos ensaios clínicos, os contraceptivos orais ou outros (ex. a pílula) não reduziram a proteção obtida pelo Gardasil.

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estão a tomar ou tomaram recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Gardasil contém 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 é administrado

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

Se tem entre 9 e 13 anos de idade (inclusive)

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

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 6 meses após a primeira injeção

Se a segunda dose for administrada menos de 6 meses após a primeira dose, deverá ser sempre administrada uma terceira dose.

Em alternativa, Gardasil pode ser administrado de acordo com um esquema de 3 doses:

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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. Para mais informações fale com o seu médico.

Se tem mais de 14 anos (inclusive)

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

- Primeira injeção: na data selecionada
- Segunda injeção: 2 meses após a primeira injeção
- Terceira injeção: 6 meses após a primeira injeção

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. Para mais informações fale com o seu médico.

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

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

A vacina não deve ser misturada na mesma seringa com quaisquer outras vacinas ou soluções.

Caso se esqueça de uma dose de Gardasil:

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 é administrado como primeira dose, o esquema de vacinação deve ser completado com Gardasil e não com outra vacina contra o HPV.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas), os efeitos indesejáveis observados no local da injeção incluem: dor, inchaço e vermelhidão. Tem sido também observada a ocorrência de dores de cabeça.

Frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas), os efeitos indesejáveis observados no local da injeção incluem: nódoa negra, comichão, dor nas extremidades. Tem sido também notificada a ocorrência de febre e náuseas.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas), caroço (nódulo) no local da injeção.

Raros (podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas), erupções da pele com comichão (urticária).

Muito raros (podem afetar menos de 1 em 10.000 pessoas), foi comunicada dificuldade respiratória (broncospasmo).

Quando Gardasil 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 cefaleias e edema no local de injeção.

Os efeitos indesejáveis que foram comunicados durante a comercialização incluem:

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 que podem incluir dificuldade em respirar, pieira (broncospasmo), urticária e erupção cutânea. Algumas destas reações foram graves.

Tal como com outras vacinas, os efeitos indesejáveis 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, Encefalomyelite aguda disseminada); tonturas, vômitos, dor nas articulações, dores musculares, cansaço invulgar 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 indesejáveis

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

5. Como conservar Gardasil

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 cartongem 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 cartongem 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

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

1 dose (0,5 ml) contém aproximadamente:

Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 6	20 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 11	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 16	40 microgramas
Proteína L1 ^{2,3} do Papilomavírus Humano ¹ Tipo 18	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 (0,225 miligramas de Al).

O sulfato de hidroxifosfato de alumínio amorfo está incluído na vacina como adjuvante. Os adjuvantes são substâncias incluídas em algumas vacinas para acelerar, melhorar e/ou prolongar os efeitos protetores da vacina.

Os outros componentes da suspensão da vacina são:

Cloreto de sódio, histidina, polissorbato 80 (E433), bórax (E285) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Gardasil e conteúdo da embalagem

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

Antes da agitação, Gardasil pode apresentar-se sob a forma de um líquido límpido com um precipitado

branco. Após uma boa agitação, é um líquido branco, turvo.

Gardasil encontra-se disponível em embalagens contendo 1, 10 ou 20 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.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
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@msd.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 0)
e-mail@msd.de

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

Espanha

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

France

MSD France
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@msd.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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

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
inform_pt@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 (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.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: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas a médicos ou profissionais de saúde:

- Gardasil está disponível numa seringa pré-cheia, pronta a usar para injeção intramuscular (IM), preferencialmente na região deltoide da parte superior do braço.
- Se estiverem disponíveis na embalagem 2 agulhas de comprimentos diferentes, escolher a agulha

apropriada para assegurar uma administração IM dependendo do peso e tamanho do indivíduo a vacinar.

- Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser visualmente inspecionados para detecção de partículas ou de descoloração. Rejeite a vacina se estiverem presentes quaisquer partículas ou se detetar qualquer descoloração. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Agitar bem antes de usar. Encaixe 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.