

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cervarix®
vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagem que contém 1 seringa preenchida com 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR.
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS A PARTIR DE 9 ANOS DE IDADE).

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) contém:

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

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

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

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Cervarix® é indicada a partir de 9 anos para prevenir infecções persistentes, lesões pré-malignas ano-genitais (de colo de útero, vulvar, vaginal e anal) e cânceres cervical, vulvar, vaginal e anal (carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma) causados por Papilomavírus Humano (HPV) oncogênico (ver os itens Advertências e Precauções e Características Farmacológicas).

Prevenir eventos que podem evoluir para câncer de colo de útero, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC1 e lesões pré-cancerosas (NIC2 e NIC3) causadas por papilomavírus humano (HPVs) oncogênicos tipos 16 e/ou 18, infecções incidentes e persistentes causadas por HPV's oncogênicos tipos 31 e/ou 45 (ver os itens Resultados de Eficácia e Características Farmacológicas).

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia profilática

Eficácia clínica em mulheres de 15 a 25 anos de idade

A eficácia de **Cervarix®** foi avaliada em dois estudos clínicos controlados, duplo-cegos e randomizados (HPV-001/007 e HPV-008), com um total de 19.778 mulheres de 15 a 25 anos de idade.

O estudo clínico HPV-001/007 foi realizado na América do Norte e na América Latina. O estudo HPV-023 acompanhou pacientes brasileiras do estudo de coorte 001/007. Os critérios de inclusão no estudo foram: negatividade para o DNA de subtipos oncogênicos de HPV (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) em amostras cervicais, soronegatividade para anticorpos contra o HPV-16 e o HPV-18 e citologia normal. Essas características são representativas de uma população que não deve ter sido exposta a subtipos oncogênicos de HPV antes da vacinação.

O estudo clínico HPV-008 foi realizado na América do Norte, na América Latina, na Europa, na Ásia-Pacífico e na Austrália. Colheram-se amostras pré-vacinação para a avaliação do DNA de HPV's oncogênicos (HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) e para a avaliação sorológica de anticorpos contra o HPV-16 e o HPV-18. As mulheres foram vacinadas independente de sua citologia e do *status* do DNA de HPV e dados sorológicos antes da vacinação. Essas características são representativas de uma população que inclui mulheres com evidência de infecção prévia ou atual por HPV.

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

Em ambos os estudos, os seguintes desfechos foram avaliados:

- NIC2+ (neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 e lesões de grau maior);
- NIC1+ (neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 e lesões de grau maior);
- alterações citológicas como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e ASC-US com suspeita de lesão de alto grau (ASC-H);
- infecção persistente por 12 meses, definida como pelo menos 2 amostras positivas com o mesmo tipo de HPV durante intervalo de, no mínimo, 10 meses;
- infecção persistente por 6 meses definida como pelo menos 2 amostras positivas com o mesmo tipo de HPV durante intervalo de, no mínimo, 5 meses.

No estudo HPV-008, os desfechos a seguir também foram avaliados:

- NIC3+ (neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 e lesões de grau mais elevado);
- NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grau 1 e lesões de grau mais elevado);
- NIVa1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grau 1 e lesões de grau mais elevado).

A NIC2+ e a NIC3+ foram usadas nos estudos clínicos como marcadores substitutos do câncer de colo de útero. Demonstrou-se que infecção persistente, com duração de pelo menos 6 meses, também é um marcador substituto relevante do câncer de colo de útero. Embora a NIC1 não seja um marcador substituto para o câncer de colo de útero, essas lesões precisam de acompanhamento médico.

1. Eficácia da vacina contra HPV-16/18 em mulheres não expostas a subtipos oncogênicos de HPV (estudos HPV-001/007/023)

Os resultados de eficácia referentes aos desfechos histológicos associados com o HPV-16 e/ou o HPV-18 (HPV-16/18) observados no estudo HPV-001/007 (Coorte Total Vacinada: mulheres que receberam pelo menos uma dose da vacina) são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Eficácia da vacina contra NIC2+ e NIC1+ associados a HPV-16/18

Desfecho HPV-16/18	Cervarix® N=481	Controle (sal de alumínio) N=470	% Eficácia (IC de 95%)
	Número de casos		
NIC2+	0	9	100% (IC: 51,3; 100)
NIC1+	0	15	100% (IC: 73,4; 100)

A eficácia contra alterações citológicas por HPV-16/18 foi de 96,7% (IC de 95%: 87,3; 99,6).

A eficácia contra infecções persistentes por HPV-16/18 foi de 98,2% (IC de 95%: 89,5; 100) quando a vacina foi usada no mês 6 e de 96,9% (IC de 95%: 81,4; 99,9) no mês 12.

No estudo HPV-023, as pacientes (N = 437) foram acompanhadas por até 9,4 anos (cerca de 113 meses) após uma dose. Não houve novos casos de infecção ou lesões histopatológicas associadas com HPV-16/18 no grupo da vacina. No grupo placebo, houve quatro casos de infecção persistente de 6 meses, um caso de infecção persistente de 12 meses e 1 caso de NIC1+ associado ao HPV-16/18.

Na análise descritiva combinada de estudos HPV-001/007/023, a eficácia contra HPV-16/18 incidente e infecção persistente de 6 meses foi de 91,0% (IC 95%: 80,3; 96,5) e 96,8% (IC 95%: 80,4; 99,9), respectivamente.

Apesar da evidência de exposições contínuas a infecções pelo HPV no grupo controle, não houve redução da proteção nas mulheres vacinadas.

2. Eficácia da vacina em mulheres com evidência de infecção prévia e/ou atual por HPV (estudo HPV-008)

No estudo HPV-008, as análises primárias de eficácia foram realizadas na Coorte de Acordo com o Protocolo (ATP, na sigla em inglês; incluiu mulheres que receberam 3 doses de vacina e não haviam tido contato com o tipo de HPV relevante nos meses 0 e 6) e na Coorte Total Vacinada 1 (TVC-1, na sigla em inglês; incluiu mulheres que receberam pelo menos 1 dose de vacina e não haviam tido contato com o tipo de HPV relevante no mês 0). Ambas as coortes incluíram mulheres com citologia normal ou de baixo grau no início do estudo e excluíram apenas mulheres com citologia de alto grau (0,5%).

Além disso, foram realizadas análises de eficácia na Coorte Total Vacinada mais ampla (TVC incluindo todas as mulheres vacinadas) e TVC-naïve [incluindo todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose da vacina) que tinham citologia normal, eram negativas para DNA de HPV para 14 tipos de HPV oncogênicos e eram soronegativas para HPV-16 e HPV-18 na avaliação basal].

2.1 Resumo dos resultados de eficácia

No estudo HPV-008 foi demonstrada eficácia estatisticamente significativa da vacina contra HPV-16/18 nas coortes ATP e TVC-1 de acordo com os seguintes desfechos (ver detalhes sobre os resultados de eficácia na seção 2.2.1):

- Desfechos histológicos
 - NIC2+ e NIC1+ (Tabelas 2 e 3)
 - Além disso, demonstrou-se eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ para HPV-16 e HPV-18 individualmente.
- Desfechos virológicos e citológicos
 - Infecção persistente aos 6 e 12 meses (Tabela 4)
 - Anormalidades citológicas (≥ASC-US) (Tabela 4)
- Desfechos vulvares e vaginais
 - NIV1+ ou NIVa1+

Além da eficácia da vacina contra o HPV-16 e o HPV-18, o estudo HPV-008 demonstrou:

- a eficácia da vacina contra NIC3+, NIC2+ e NIC1+, independentemente do tipo de DNA do HPV existente na lesão e do *status* sorológico inicial, na TVC e na TVC-naïve. Nas mesmas coortes, **Cervarix®** também foi eficaz na redução da terapia local no colo do útero (para detalhamento dos resultados de eficácia, ver seção 2.2.2).
- a eficácia da vacina contra tipos oncogênicos de HPV não-vacinais nas coortes ATP e TVC-1 (para detalhamento dos resultados de eficácia, ver seção 2.2.3).

2.2 Detalhamento dos resultados de eficácia

2.2.1 Eficácia profilática contra HPV-16/18 em mulheres sem contato prévio com HPV-16 e/ou HPV-18

No estudo HPV-008, cerca de 26% das mulheres apresentavam evidência de infecção atual e/ou prévia por HPV-16/18 e menos de 1% delas eram positivas para o DNA dos HPV's tipos 16 e 18 no início do estudo.

A análise final do estudo HPV-008 foi desencadeada pelos eventos, ou seja, foi conduzida quando pelo menos 36 casos de NIC2+ associados com HPV-16/18 foram acumulados na coorte ATP.

O acompanhamento médio foi de aproximadamente 39 meses pós dose 1.

A análise de fim do estudo foi conduzida ao final do período de 4 anos de acompanhamento (ou seja, 48 meses pós-dose 1) e incluiu todas as participantes da Coorte Total Vacinada (TVC).

Tabela 2: Eficácia da vacina contra NIC3+, NIC2+ e NIC1+ associada a HPV-16/18 – análise especificada no protocolo (ATP e TVC-1)

Desfechos para HPV-16/18		Análise final do estudo					Análise de fim de estudo				
		Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 96,1%)	Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	7.344	2	7.312	10	80,0% (0,3; 98,1)	7.338	2	7.305	24	91,7% (66,6; 99,1)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	2	8.080	22	90,9% (60,8; 99,1)	8.068	2	8.103	40	95,0% (80,7; 99,4)
NIC 2+	ATP ⁽¹⁾	7.344	4	7.312	56	92,9% (79,9; 98,3)	7.338	5	7.305	97	94,9% (87,7; 98,4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	5	8.080	91	94,5% (86,2; 98,4)	8.068	6	8.103	135	95,6% (90,1; 98,4)
NIC 1+	ATP ⁽¹⁾	7.344	8	7.312	96	91,7% (82,4; 96,7)	7.338	12	7.305	165	92,8% (87,1; 96,4)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	11	8.080	135	91,8% (84,5; 96,2)	8.068	15	8.103	210	92,9% (88,0; 96,1)

N = número de participantes incluídas em cada grupo.
n = número de casos
⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 e negativas para DNA no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).
⁽²⁾ Pelo menos uma dose da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

Além disso, no momento da análise final do estudo, demonstrou-se eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ associada ao HPV-16 e ao HPV-18, individualmente para ambas as coortes, na análise especificada no protocolo.

Outras investigações detectaram que vários casos de NIC3+, NIC2+ e NIC1+ apresentavam múltiplos tipos de HPV oncogênicos na lesão. Para distinguir os tipos de HPV com maior probabilidade de ser responsável pela lesão dos tipos de HPV apenas temporalmente associados, aplicou-se uma atribuição de tipo de HPV (análise exploratória). Essa atribuição considerou os tipos detectados por reação em cadeia da polimerase (PCR) em, no mínimo, duas das amostras citológicas precedentes, além dos tipos detectados na lesão. Com base nisso, a análise excluiu casos (no grupo de vacina e no grupo de controle) que não foram considerados causalmente associados a infecções pelo HPV-16 ou pelo HPV-18 adquiridas durante o estudo (ver tabela abaixo).

Tabela 3: Eficácia da vacina contra NIC3+, NIC2+ e NIC1+ associadas a HPV-16/18 – atribuição de tipo de HPV (ATP e TVC-1)

Desfechos para HPV-16/18		Análise final do estudo					Análise de fim de estudo				
		Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 96,1%)	Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	7.344	0	7.312	8	100% (36,4; 100)	7.338	0	7.305	22	100% (81,8; 100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	0	8.080	20	100% (78,1; 100)	8.068	0	8.103	38	100% (89,8; 100)
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	7.344	1	7.312	53	98,1% (88,4; 100)	7.338	1	7.305	92	98,9% (93,8; 100)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	2	8.080	87	97,7% (91,0; 99,8)	8.068	2	8.103	128	98,4% (94,3; 99,8)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	7.344	2	7.312	90	97,8% (91,4; 99,8)	7.338	3	7.305	154	98,1% (94,3; 99,6)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	5	8.080	128	96,1% (90,3; 98,8)	8.068	6	8.103	196	97,0% (93,3; 98,9)

N = número de participantes incluídas em cada grupo.
n = número de casos
⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 e negativas para DNA no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).
⁽²⁾ Pelo menos uma dose da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

Além disso, no momento da análise final do estudo, observou-se eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ associada ao HPV-16 e ao HPV-18, individualmente para ambas as coortes, na atribuição de tipo de HPV.

Tabela 4: Eficácia da vacina de acordo com desfechos virológicos e citológicos associados a HPV-16/18 (ATP e TVC-1)

Desfechos para HPV-16/18		Análise final do estudo					Análise de fim de estudo				
		Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 96,1%)	Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
Desfechos virológicos											
Infeção persistente por 6 meses	ATP ⁽¹⁾	7.177	29	7.122	488	94,3% (91,5; 96,3)	7.182	35	7.137	588	94,3% (92,0; 96,1)

	TVC-1 ⁽²⁾	7.941	67	7.964	661	90,2% (87,3; 92,6)	7.976	73	7.999	770	91,0% (88,5; 93,0)
Infecção persistente por 12 meses	ATP ⁽¹⁾	7.035	20	6.984	227	91,4% (86,1; 95,0)	7.082	26	7.038	354	92,9% (89,4; 95,4)
	TVC-1 ⁽²⁾	7.812	51	7.823	340	85,3% (79,9; 89,4)	7.864	58	7.880	478	88,2% (84,5; 91,2)
Desfechos citológicos											
Anormalidades citológicas (≥ ASCUS)	ATP ⁽¹⁾	7.340	48	7.312	427	89,0% (84,9; 92,1)	7.334	55	7.305	575	90,7% (87,8; 93,1)
	TVC-1 ⁽²⁾	8.040	75	8.080	553	86,7% (82,8; 89,8)	8.068	84	8.103	714	88,6% (85,6; 91,0)

N = número de participantes incluídas em cada grupo.

n = número de casos

⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 e negativas para DNA no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

⁽²⁾ Pelo menos uma dose da vacina, negativas para DNA e soronegativas no mês 0 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 ou HPV-18).

No momento da análise final do estudo foi observada eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIV1+ ou NIVa1+ associada a HPV-16/18 em ambas as coortes: 80,0% (IC de 96,1%: 0,3; 98,1) na ATP e 83,2% (IC de 96,1%: 20,2; 98,4) na TVC-1. Na análise de fim do estudo, a eficácia da vacina contra NIV1+ ou NIVa1+ associados com HPV-16/18 foi de 75,1% (IC 95%: 22,9; 94,0) na coorte ATP e 77,7% (IC 95%: 32,4; 94,5) na coorte TVC-1.

Houve 2 casos de NIV1+ ou NIVa1+ associados com HPV-16 ou HPV-18 no grupo vacinado e 7 casos no grupo controle na ATP. O estudo não foi desenhado para demonstrar diferença entre o grupo vacinado e o grupo controle nestes desfechos.

Não houve evidência de proteção contra a doença causada por tipos de HPV para cujo DNA das participantes era positivo no início do estudo. Porém, as mulheres já infectadas antes da vacinação por um dos tipos de HPV relacionados à vacina foram protegidas contra doença clínica causada pelo outro tipo de HPV da vacina.

2.2.2 Impacto global da vacina sobre a carga da doença causada pelo HPV

A eficácia geral da vacina, independentemente do tipo de DNA de HPV na lesão e estratificada por DNA de HPV basal e *status* sorológico, foi avaliada no estudo HPV-008.

Nas coortes TVC e TVC-naive, que incluíram todas as mulheres vacinadas, a eficácia da vacina contra NIC3+, NIC 2+ e NIC 1+ foi demonstrada (Tabela 5). O impacto de **Cervarix®** sobre a redução do tratamento cervical local (procedimento de excisão eletrocirúrgica por alça, cone, bisturi ou laser) também foi demonstrado nas mesmas coortes (Tabela 5).

A TVC-naive é um subgrupo da TVC, que inclui mulheres com citologia normal e que eram negativas para DNA de HPV para 14 tipos de HPV oncogênicos (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) e soronegativas para HPV-16 e HPV-18 na avaliação basal.

Tabela 5: Eficácia da vacina, independentemente do tipo de DNA de HPV na lesão, independentemente do *status* sorológico inicial

		Análise final do estudo					Análise de fim de estudo				
		Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 96,1%)	Cervarix®		Controle		% de eficácia (IC 95%)
		N	n	N	n		N	n	N	n	
NIC3+	TVC-naive ⁽¹⁾	5.449	3	5.436	23	87,0% (54,9; 97,7)	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9; 98,7)
	TVC ⁽²⁾	8.667	77	8.682	116	33,4% (9,1; 51,5)	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8; 58,7)
NIC2+	TVC-naive ⁽¹⁾	5.449	33	5.436	110	70,2% (54,7; 80,9)	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7; 74,2)
	TVC ⁽²⁾	8.667	224	8.682	322	30,4% (16,4; 42,1)	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2; 42,6)
NIC1+	TVC-naive ⁽¹⁾	5.449	106	5.436	211	50,1% (35,9; 61,4)	5.466	174	5.452	346	50,3% (40,2; 58,8)
	TVC ⁽²⁾	8.667	451	8.682	577	21,7% (10,7; 31,4)	8.694	579	8.708	798	27,7% (19,5; 35,2)
Tratamento cervical local	TVC-naive ⁽¹⁾	5.449	26	5.436	83	68,8% (50,0; 81,2)	5.466	43	5.452	143	70,2% (57,8; 79,3)
	TVC ⁽²⁾	8.667	180	8.682	240	24,7% (7,4; 38,9)	8.694	230	8.708	344	33,2% (20,8; 43,7)

N = número de participantes incluídas em cada grupo.

n = número de casos

⁽¹⁾ TVC naive: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose da vacina) que tinham citologia normal, eram negativas para DNA de HPV para 14 tipos de HPV oncogênicos e eram soronegativas para HPV-16 e HPV-18 na avaliação basal.

⁽²⁾ TVC: inclui todas as participantes vacinadas (que receberam pelo menos uma dose da vacina).

2.2.3 Eficácia profilática contra infecção por tipos oncogênicos de HPV diferentes de HPV-16 e HPV-18

No estudo HPV-008, a eficácia da vacina contra 12 tipos de HPV não incluídos na vacina (HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) foi avaliada nas coortes ATP e TVC-1.

A eficácia da vacina observada na coorte ATP contra a infecção persistente por 6 meses e NIC2+ associado com os tipos de HPV oncogênicos individuais não incluídos na vacina é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Eficácia da vacina contra tipos oncogênicos de HPV não incluídos na vacina para infecção persistente por 6 meses e NIC2+ (coorte ATP)

Coorte ATP ⁽¹⁾						
Infecção persistente por 6 meses						
Tipo de HPV	Análise final do estudo			Análise de fim de estudo		
	Cervarix®	Controle	% de eficácia (IC 96,1%)	Cervarix®	Controle	% de eficácia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados a HPV-16 ⁽²⁾						
HPV-31	45	199	77,5% (68,3; 84,4)	58	247	76,8% (69,0; 82,9)
HPV-33	55	100	45,1% (21,7; 61,9)	65	117	44,8% (24,6; 59,9)
HPV-35	55	43	-28,4% (-100,3; 17,2)	67	56	-19,8% (-74,1; 17,2)
HPV-52	293	315	7,4% (-9,9; 22,0)	346	374	8,3% (-6,5; 21,0)
HPV-58	111	101	-10,3% (-48,0; 17,7)	144	122	-18,3% (-51,8; 7,7)
Tipos relacionados a HPV-18 ⁽²⁾						
HPV-39	147	149	1,0% (-26,7; 22,7)	175	184	4,8% (-17,7; 23,1)
HPV-45	19	79	76,1% (59,1; 86,7)	24	90	73,6% (58,1; 83,9)
HPV-59	56	59	4,8% (-42,4; 36,4)	73	68	-7,5% (-51,8; 23,8)
HPV-68	138	134	-3,1% (-33,4; 20,3)	165	169	2,6% (-21,5; 21,9)
Outros tipos ⁽²⁾						
HPV-51	304	354	14,5% (-0,8; 27,4)	349	416	16,6% (3,6; 27,9)
HPV-56	182	174	-5,0% (-31,5; 16,1)	226	215	-5,3% (-27,5; 13,1)
HPV-66	168	178	5,7% (-18,4; 24,9)	211	215	2,3% (-18,7; 19,6)
NIC2+						
Tipo de HPV	Análise final do estudo			Análise de fim de estudo		
	Cervarix®	Controle	% de eficácia (IC 96,1%)	Cervarix®	Controle	% de eficácia no fim do estudo (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados a HPV-16 ⁽²⁾						
HPV-31	2	25	92,0% (66,0; 99,2)	5	40	87,5% (68,3; 96,1)
HPV-33	12	25	51,9% (-2,9; 78,9)	13	41	68,3% (39,7; 84,4)
HPV-35	1	6	83,3% (-49,1; 99,7)	3	8	62,5% (-56,5; 93,6)
HPV-52	12	14	14,3% (-108,1; 65,4)	24	33	27,6% (-26,3; 59,1)
HPV-58	6	17	64,5% (1,5; 89,2)	15	21	28,5% (-45,5; 65,7)
Tipos relacionados a HPV-18 ⁽²⁾						
HPV-39	3	10	69,8% (-24,2; 95,2)	4	16	74,9% (22,3; 93,9)
HPV-45 ⁽³⁾	0	4	100% (-67,8; 100)	2	11	81,9% (17,0; 98,1)
HPV-59	1	4	74,9% (-178,6; 99,6)	1	5	80,0% (-79,1; 99,6)
HPV-68	5	11	54,4% (-49,8; 88,4)	11	15	26,8% (-70,7; 69,6)
Outros tipos ⁽²⁾						
HPV-51	10	27	62,9% (18,0; 84,7)	21	46	54,4% (22,0; 74,2)
HPV-56	4	10	59,9% (-47,1; 91,5)	7	13	46,1% (-45,2; 81,8)
HPV-66	4	10	60,0% (-46,7; 91,6)	7	16	56,4% (-12,1; 84,8)

n = número de casos

⁽¹⁾ Três doses da vacina, negativas para DNA para o tipo de HPV correspondente na análise no mês 0 e mês 6.

⁽²⁾ Os tipos são listados em ordem numérica e não de acordo com dados epidemiológicos.

⁽³⁾ O número de casos de NIC2+ associados com HPV-45 em que a estimativa da eficácia da vacina se baseou foi limitado.

No momento da análise final do estudo foi observada eficácia estatisticamente significativa da vacina contra infecção persistente por 6 meses para HPV tipos 31, 33 e 45 na coorte ATP e para HPV tipos 31, 33, 45 e 51 na coorte TVC-1.

Eficácia estatisticamente significativa da vacina contra NIC2+ foi observada para HPV tipos 31, 51 e 58 na coorte ATP e para HPV tipos 31, 33, 35 e 51 na coorte TVC-1.

Na análise de fim de estudo, mais casos foram acumulados e um limite mais baixo do IC de 95% acima de zero foi observado para os tipos de HPV 31, 33, 45 e 51 para a infecção persistente por 6 meses e para NIC2+ nas coortes ATP e TVC-1. Para NIC2+, um limite mais baixo do IC de 95% acima de zero também foi observado para HPV tipo 39 na coorte ATP e HPV tipo 66 na coorte TVC-1.

No momento da análise final do estudo, a eficácia da vacina contra NIC2+ para todos os tipos de HPV combinados (HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), excluídos os tipos 16 e 18, foi demonstrada com 54,0% (IC de 96,1%: 34,0; 68,4) na coorte ATP e 46,0% (IC de 96,1%: 27,0; 60,3) na TVC-1 (valores estatisticamente significantes). Na análise de fim do estudo, a eficácia da vacina contra NIC2+ para todos os tipos de HPV combinados, excluindo-se HPV-16 e HPV-18, foi de 46,8% (IC 95%: 30,7; 59,4) na coorte ATP e 40,8% (IC 95%: 25,5; 53,1) na coorte TVC-1.

Eficácia clínica em mulheres com 26 anos de idade e mais velhas

A eficácia de **Cervarix®** foi avaliada em um ensaio clínico (HPV-015) de Fase III randomizado, duplo-cego que incluiu um total de 5.778 mulheres com 26-72 anos de idade (média: 37 anos). O estudo foi conduzido na América do Norte, América Latina, Ásia-Pacífico e Europa. Uma análise final foi realizada na conclusão do estudo, 7 anos após a primeira dose de **Cervarix®**.

O desfecho primário foi a combinação de um desfecho virológico e histopatológico: HPV-16/18 associado a 6 meses de infecção persistente e/ou NIC1+. As análises primárias de eficácia foram realizadas de acordo com a coorte ATP para eficácia e TVC que incluiu um subgrupo de até 15% de mulheres com histórico de infecção ou doença associada ao HPV.

A eficácia da vacina no estudo concluído está resumida na tabela a seguir.

Tabela 7: Eficácia da vacina no estudo concluído HPV-015

Desfecho	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	Cervarix®	Controle	% Eficácia (96.2% IC)	Cervarix®	Controle	% Eficácia (96.2% IC)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M IP e/ou NIC1+	7/1852	71/1818	90.5% (78.6; 96.5)	93/2768	209/2778	56.8% (43.8; 67.0)
6M IP	6/1815	67/1786	91.4% (79.4; 97.1)	74/2762	180/2775	60.0% (46.4; 70.4)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93.8% (79.9; 98.9)	38/2727	114/2732	67.3% (51.4; 78.5)
Eficácia na Proteção Cruzada						
HPV-31 6M IP	10/2073	29/2090	65.8% (24.9; 85.8)	51/2762	71/2775	29.0% (<0; 52.5)
HPV-45 6M IP	9/2106	30/2088	70.7% (34.2; 88.4)	22/2762	60/2775	63.9% (38.6; 79.6)
HPV-31 ASC-US+	5/2117	23/2127	78.4% (39.1; 94.1)	34/2727	55/2732	38.7% (2.0; 62.3)
HPV-45 ASC-US+	5/2150	23/2125	78.7% (40.1; 94.1)	13/2727	38/2732	66.1% (32.7; 84.1)

N = número de participantes em cada grupo

n = número de participantes relatando ao menos um evento em cada grupo

6M IP = 6 meses de infecção persistente

IC = Intervalo de Confiança

ASC-US = Células atípicas de significância indeterminada (Alterações citológicas)

⁽¹⁾ 3 doses de vacina, DNA negativo e soronegativo no mês 0 (a menos que especificado) e DNA negativo no mês 6 para o tipo de HPV relevante (HPV-16 e/ou HPV-18)

⁽²⁾ ao menos uma dose de vacina, independente do DNA do HPV e estado sorológico (a menos que especificado) no mês 0. Inclui 15% de participantes com história anterior de doença e infecção por HPV.

Eficácia clínica contra a infecção anal prevalente em mulheres com idade entre 18 e 25 anos

O estudo HPV-009 avaliou a eficácia da vacina contra a infecção anal prevalente em um estudo de 4 anos. A eficácia da vacina contra o HPV-16/18 e contra os tipos não presentes na vacina HPV-31/33/45 encontra-se apresentada na Tabela 8. A infecção de colo de útero foi avaliada nas mesmas mulheres, na mesma visita, para fins de comparação.

Tabela 8: A eficácia contra a infecção de colo de útero e anal prevalente associada ao HPV-16/18 e HPV-31/33/45 no estudo HPV-009

		Número de mulheres	Número de infecções HPV-16/18	Eficácia da vacina HPV 16/18 (IC de 95%)		Número de mulheres	Número de infecções HPV-31/33/45	Eficácia da vacina HPV-31/33/45 (IC de 95%)	
Coorte completo*	Ânus								
	Grupo HPV	2103	47	62,0% (47,1; 73,1)	Grupo HPV	2103	55	49,4% (30,3; 63,6)	
	Grupo Controle	2107	124		Grupo Controle	2107	109		
	Colo do útero								
	HPV grupo	2103	40	76,4% (67,0; 83,5)	Grupo HPV	2103	76	45,2% (27,7; 58,7)	
	Control grupo	2107	170		Grupo Controle	2107	139		
Coorte restrito**	Ânus								
	Grupo HPV	1003	8	83,6% (66,7; 92,8)	Grupo HPV	1629	31	61,8% (42,8; 75,0)	
	Control grupo	986	48		Grupo Controle	1684	84		
	Colo do útero								
	Grupo HPV	1003	10	87,9% (77,4; 94,0)	Grupo HPV	1629	49	51,3% (31,9; 65,5)	
	Grupo Controle	986	81		Grupo Controle	1684	104		
Grupo HPV: Grupo tratamento vacinado com a vacina Cervarix® . Grupo Controle: Grupo tratamento vacinado com a vacina modificada Havrix® (vacina adsorvida hepatite A (inativada)). *Coorte completo incluiu todas as mulheres com espécimes anais disponíveis. **Coorte restrito para eficácia contra infecção HPV 16/18 inclui indivíduos do coorte completo sem evidência de infecção do colo do útero prevalente HPV 16 e HPV 18 ou com anticorpos pra HPV 16 e HPV 18 antes da vacinação, que receberam três doses de HPV ou vacinas de controle. O coorte restrito para eficácia contra infecção por HPV-31/33/45 incluiu mulheres do coorte completo sem evidência de infecção do colo do útero prevalente HPV 31, 33, or 45 ou com anticorpos pra HPV 31, 33, ou 45 antes da vacinação, que receberam três doses de HPV ou vacinas de controle.									

Imunogenicidade induzida pela vacina

A resposta de anticorpos ao HPV-16 e ao HPV-18 foi avaliada com o uso de um tipo específico de ELISA que mostrou se correlacionar fortemente com ensaios de neutralização (entre eles um ensaio de neutralização baseado em *pseudovirion*, PBNA, desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos). A transdução de anticorpos do sangue para a mucosa cervical foi demonstrada em estudos clínicos.

A imunogenicidade induzida pelas três doses de **Cervarix®** foi avaliada acima de 5.000 mulheres com idade entre 9 e 55 anos e em mais de 800 indivíduos do sexo masculino com idade entre 10 e 18 anos.

Em estudos clínicos, mais que 99% das pacientes inicialmente soronegativas apresentaram soroconversão aos subtipos 16 e 18 do HPV um mês após a terceira dose. Os títulos geométricos médios (TGMs) de IgG induzidos pela vacina estiveram bem acima dos observados em mulheres infectadas mas que eliminaram a infecção pelo HPV (infecção natural). Pacientes inicialmente soropositivas e soronegativas alcançaram títulos semelhantes após a vacinação.

Imunogenicidade em mulheres com idade de 15 a 25 anos

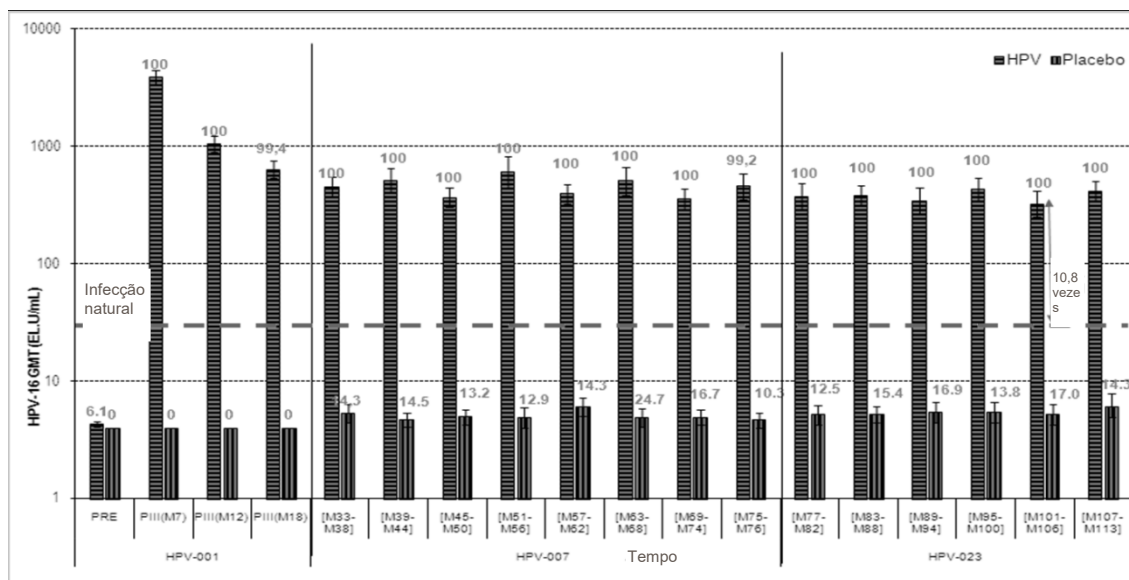
No estudo HPV-001/007 a resposta imune contra o HPV-16 e o HPV-18 foi avaliada por até 76 meses após a primeira dose em mulheres com idade de 15 a 25 anos no momento da vacinação.

No estudo HPV-023, a resposta imune continuou a ser avaliada até 9,4 anos (113 meses) após a primeira dose em um subconjunto de uma população do estudo HPV-001/007.

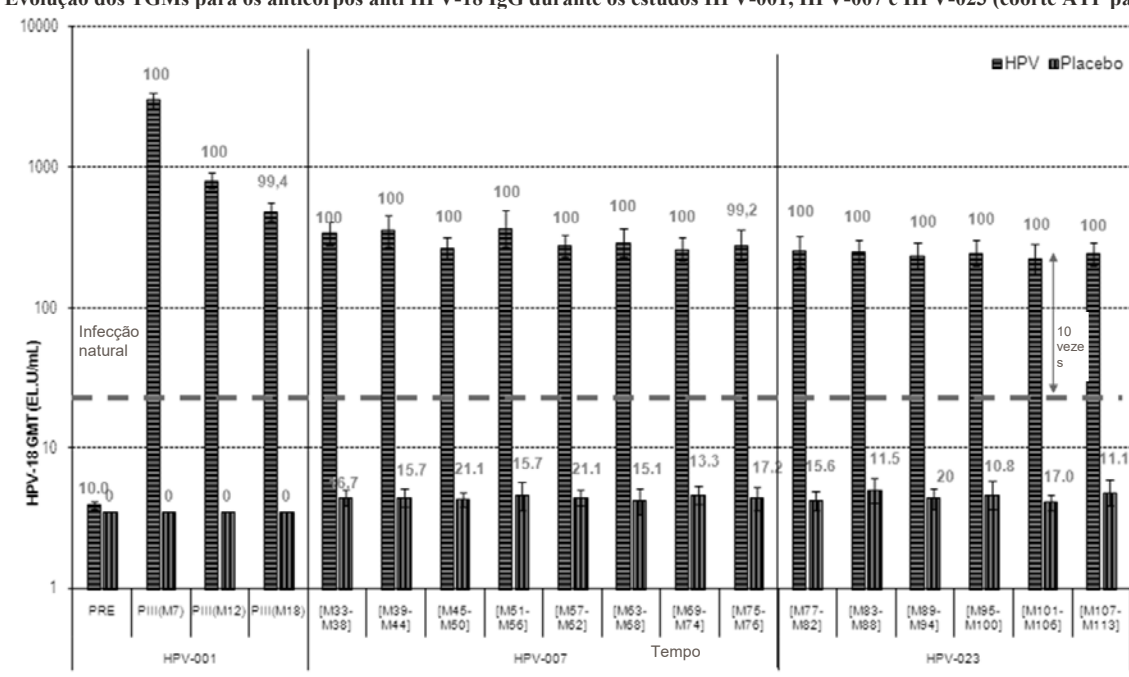
No estudo HPV-023, 100% das mulheres foram soropositivas para HPV-16 e HPV-18, de acordo com o teste ELISA e com o teste PBNA, até 9,4 anos após a primeira vacinação.

Os resultados de imunogenicidade dos estudos HPV-001/007/023 são apresentados nos gráficos abaixo:

Evolução dos TGMs para os anticorpos IgG anti HPV-16 durante os estudos HPV-001, HPV-007 e HPV-023 (coorte ATP para imunogenicidade)



Evolução dos TGMs para os anticorpos anti HPV-18 IgG durante os estudos HPV-001, HPV-007 e HPV-023 (coorte ATP para imunogenicidade)



Os TGMs induzidos pela vacina tanto para o HPV-16 como para o HPV-18 chegaram ao pico no mês 7 e depois declinaram até atingir um platô, a partir do mês 18; o declínio não foi substancial até o final do período de acompanhamento (mês 113). No 113º mês, os TGMs para ambos os HPV foram, ainda, no mínimo 10 vezes maiores do que os observados em mulheres infectadas previamente, mas que eliminaram a infecção (infecção natural); além disso, 100% das mulheres foram soropositivas para ambos os antígenos.

No estudo HPV-008, a imunogenicidade até 48 meses foi similar à resposta observada no estudo HPV-001/007. Um perfil cinético similar foi observado com anticorpos neutralizantes.

Correlacionando a eficácia de Cervarix® demonstrada nas mulheres entre 15 e 25 anos à observada em outras faixas etárias

Em uma análise agrupada (HPV-029, -030 e -048), 99,7% e 100% das mulheres com idade de 9 anos apresentaram soroconversão ao HPV tipos 16 e 18, respectivamente, após a terceira dose (no mês 7) com TGMs, pelo menos, 1,4 vezes e 2,4 vezes maior quando comparado às mulheres com idade entre 10-14 anos e 15-25 anos, respectivamente.

Em dois estudos clínicos (HPV-012 e -013) realizados em meninas e adolescentes com idade entre 10 e 14 anos, todas as pacientes se soroconverteram para os subtipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose da vacina (no mês 7), com TGMs pelo menos 2 vezes maiores em comparação a mulheres entre 15 e 25 anos.

Em um estudo clínico em andamento (HPV-070) realizado em meninas com idade entre 9 e 14 anos recebendo um esquema de duas doses (0 e 6 meses ou 0 e 12 meses), todas as pacientes se soroconverteram para os subtipos 16 e 18 do HPV um mês após a segunda dose. A resposta imune em meninas entre 9 e 14 anos após duas doses demonstrou ser não inferior à resposta imune após três doses em mulheres entre 15 e 25 anos.

A eficácia da **Cervarix®** é inferida na base dos dados de imunogenicidade observados em meninas vacinadas entre 9 e 14 anos.

Duração da resposta imune em mulheres com 26 anos de idade e mais velhas

Em um estudo de Fase III (HPV-015) em mulheres com 26 anos de idade e mais velhas, todas as participantes soroconverteram um mês após a terceira dose. No período de 84 meses, ou seja, 78 meses após ter o esquema de vacinação completo, 99,3% e 95,9% das mulheres inicialmente soronegativas permaneceram soropositivas para os anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18, respectivamente. As titulações de anticorpos atingiram o pico máximo em 7 meses, e a seguir declinaram gradualmente até 18 meses e estabilizaram para alcançar um platô até 84 meses.

Em outro estudo clínico (HPV-014) realizado com mulheres de 15 e 55 anos (229 com idades entre 15-25 anos, 226 com idades entre 26-45 anos e 211 com idades entre 46-55 anos), todas as mulheres se tornaram soropositivas para os subtipos 16 e 18 do HPV após a terceira dose da vacina (no mês 7). Os TGMs foram, no entanto, menores na população entre 26-55 anos em comparação a mulheres entre 15 e 25 anos. Participantes (142 com idades entre 15-25 anos, 172 com idades entre 26-45 anos e 156 com idades entre 46-55 anos) que completaram o estudo HPV-014 e receberam o esquema de 3 doses foram acompanhados por até 10 anos no estudo de extensão HPV-060. Dez anos após a administração da primeira dose, 100% das participantes no grupo de 15-25 anos, 99,2% no grupo de 26-45 anos e 96,3% no grupo de 46-55 anos ainda eram soropositivas para o HPV-16, e 99,2%, 93,7% e 83,8% para o HPV-18, respectivamente.

Em todos os grupos das faixas etárias, os TGMs mantiveram-se 5 a 32 vezes para o HPV-16 e 3 a 14 vezes para o HPV-18, acima daqueles provocados em mulheres que eliminaram uma infecção natural.

Comparação de imunogenicidade entre Cervarix® e Gardasil

Em meninas de 9 a 14 anos

Em um ensaio de comparação com a vacina Gardasil (estudo HPV-071) em meninas com idade 9-14 anos, a superioridade da resposta imune provocada por **Cervarix®** administrada de acordo com o esquema de 2 doses 0, 6 meses em comparação com a vacina Gardasil administrada de acordo com o esquema 2 doses 0, 6 meses e o padrão 3 doses 0, 2 e 6 meses foi demonstrada tanto para HPV-16 quanto para HPV-18 por ELISA (Tabela 9).

Tabela 9: Avaliação de superioridade da resposta imune do anti-HPV-16 e anti-HPV-18 para Cervarix (esquema de 2 doses 0, 6 meses) frente ao Gardasil (esquema de 2 doses 0, 6 meses e 3 doses 0, 2, 6 meses) um mês e seis meses após a última dose (Coorte Total Vacinada)

	Anticorpo	N	TGM	N	TGM	Valores de TGM (Cervarix® / Gardasil) IC de 95% (LL; UL)
Mês 7		Cervarix® 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-HPV-16	357	8256	353	4886	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-HPV-18	357	5268	353	1166	4.5 (4.0; 5.1)
		Cervarix® 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-HPV-16	357	8256	351	4789	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-HPV-18	357	5268	351	1636	3.2 (2.8; 3.7)
Mês 12		Cervarix® 0,6 meses		Gardasil 0,6 meses		
	Anti-HPV-16	355	2217	347	1260	1.8 (1.5; 2.0)
	Anti-HPV-18	355	1296	347	261	5.0 (4.3; 5.7)
		Cervarix® 0,6 meses		Gardasil 0,2,6 meses		
	Anti-HPV-16	355	2217	348	1567	1.4 (1.2; 1.6)
	Anti-HPV-18	355	1296	348	469	2.8 (2.4; 3.2)

TGM = média geométrica do título de anticorpo por ELISA

N = Número de sujeitos com resultados de pós-vacinação disponíveis

IC de 95% = 95% intervalo de confiança para valores de TGM (Modelo Anova –variância agrupada); LL = menor limite, UL = maior limite; p-value = 0,0001

A associação entre os níveis de anticorpo e eficácia clínica não foi completamente elucidada.

Em mulheres com idade entre 18 e 45 anos

Em um ensaio de não-inferioridade comparativa com Gardasil (estudo HPV-010) em mulheres com idade entre 18-45 anos, demonstrou não-inferioridade da resposta imunológica provocada pela **Cervarix®** para ambos os anticorpos neutralizantes de HPV-16 e HPV-18 em todos os grupos etários até três anos após a primeira vacinação (Tabela 10).

Tabela 10: Avaliação de Não-inferioridade * em termos de títulos de anticorpos neutralizantes entre Cervarix® e Gardasil para o HPV-16 e HPV-18 no mês 7 e mês 60 (ATP) no estudo HPV-010

		Idade (anos)	Cervarix®		Gardasil		Valores de TGM - Cervarix®/Gardasil IC de 97.6% o Mês 7 IC de 95%no Mês 60
			N	TGM (ED ₅₀)	N	TGM (ED ₅₀)	
Mês 7	HPV-16	18-26	104	36792	103	10053	3,7 (2,6; 5,2)
		27-35	90	23908	85	4958	4,8 (3,3; 7,1)
		36-45	96	17301	83	7634	2,3 (1,5; 3,4)
	HPV-18	18-26	118	16487	131	2258	7,3 (5,1; 10,4)

		27-35	102	9502	101	1043	9,1 (6,0; 13,9)
		36-45	110	9845	91	1439	6,8 (4,6; 10,2)
Mês 60	HPV-16	18-26	35	4118	40	530	7,8 (4,3; 14,0)
		27-35	43	1925	29	346	5,6 (3,0; 10,2)
	HPV-18	36-45	46	1784	47	765	2,3 (1,3; 4,3)
		18-26	39	1523	52	126	12,1 (6,6; 22,1)
		27-35	54	967	36	74	13,0 (7,6; 22,2)
		36-45	55	817	51	105	7,8 (4,5; 13,3)

ED₅₀ = Dose Estimada = diluição do soro que dá uma redução de 50% do sinal comparado com um controle sem soro

TGM = média geométrica do título de anticorpo

N = Número de sujeitos com resultados de pós-vacinação disponíveis

Não-inferioridade foi demonstrada quando o limite inferior de IC de 97,6% ou IC de 95% IC foi superior a 0,5

* A superioridade da resposta imunológica provocada pela **Cervarix®** também foi demonstrada até 60 meses para o HPV-16 e HPV-18 anticorpos neutralizantes em todos os grupos etários.

A associação entre níveis de anticorpo e eficácia clínica não é totalmente compreendida.

A eficácia de **Cervarix®** contra lesões pré-malignas genitais vulvar e vaginal e cânceres causados por HPV-16 ou HPV-18 é inferida com base no estudo de HPV-010 e dados de imunogenicidade e com base na eficácia mostrado por vacina contra estes parâmetros.

Imunogenicidade em mulheres infectadas pelo HIV

Em um estudo clínico realizado em 120 pacientes assintomáticos HIV positivos com idade entre 18 a 25 anos (60 indivíduos receberam **Cervarix®**), todos os pacientes eram soropositivos para HPV tipos de 16 e 18 após a terceira dose (no mês 7) e a soropositividade para o HPV tipos 16 e 18 foi mantida até ao mês 12. As TGMs parecem ser menores nesta população do que na população observada em indivíduos HIV negativos, mas eram mais de quinze vezes mais elevadas do que a resposta à infecção natural de HPV e igual ou acima dos níveis de TGM para os quais eficácia sustentada foi demonstrada.

Cervarix® mostrou-se ser geralmente bem tolerado em mulheres com idades entre 18-25 anos infectadas com o HIV até seis meses após a última dose da vacina e durante o período de ensaio de 12 meses, a vacina não afeta a contagem de células CD4+, a carga viral de HIV e a fase clínica do HIV.

A imunogenicidade em homens com idade entre 10 e 18 anos

Imunogenicidade no sexo masculino foi avaliada em 2 ensaios clínicos HPV-011 (N = 173) e HPV-040 (N = 556). Os dados mostraram imunogenicidade comparável em homens e mulheres. No estudo HPV-011, todos os participantes apresentavam soroconversão para ambos HPV-16 e 18 e os níveis TGM foram não inferiores aos observados em mulheres com idades entre 15 a 25 anos no estudo HPV-012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A infecção persistente por subtipos oncogênicos de HPV tem se mostrado responsável por praticamente todos os casos de câncer do colo do útero no mundo.

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

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

O câncer de colo de útero invasivo abrange o carcinoma de células escamosas (84%) e o adenocarcinoma (16% até 20% nos países desenvolvidos que têm programas de triagem).

O HPV-16 e o HPV-18 são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres de colo de útero, 80% dos cânceres vulvares e vaginais, 90% dos cânceres anais, 70% das neoplasias vulvares (VIN 2/3) e vaginais (VaIN 2/3) intra-epiteliais de alto grau e 78% das neoplasias anais intra-epiteliais de alto grau (AIN 2/3) são relacionadas ao HPV em todo o mundo.

Outros tipos oncogênicos de HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) também podem causar câncer de colo de útero e anal. Os HPVs 16, 18, 45 e 31 são os quatro tipos mais comumente identificados no carcinoma de células escamosas (cerca de 76%) e no adenocarcinoma (cerca de 91%).

Evidência de resposta anamnésica (memória imune)

A administração de dose de desafio após 6, 8 anos, em média, seguindo a primeira vacinação provocou uma resposta imune anamnésica ao HPV-16 e ao HPV-18 (por ELISA e por PBNA) no sétimo dia. Um mês após a dose de desafio, os TGMs excederam os observados um mês após o curso de vacinação primária. Uma resposta anamnésica foi também observada para os tipos HPV-31 e HPV-45, de acordo com o teste ELISA.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cervarix® não deve ser administrada a indivíduos com conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação (ver o item Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriada devem estar sempre disponíveis para o caso de uma reação anafilática, que é rara, após a administração da vacina.

Pode ocorrer síncope (desmaio) após ou até antes de qualquer vacinação, como resposta psicogênica à injeção com agulha. É importante que se tomem providências para evitar ferimentos em caso de desmaio.

Como com outras vacinas, a administração de **Cervarix®** a pacientes que sofrem de doença febril aguda grave deve ser adiada. No entanto, a presença de infecção leve, como um resfriado, não deve resultar em adiamento da vacinação.

Cervarix® não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrado por via intravascular ou intradérmica. Não há dado disponível a respeito da administração subcutânea de **Cervarix®**.

Como com outras vacinas de administração intramuscular, **Cervarix®** deve ser injetada com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses pacientes.

Assim como com outras vacinas, uma resposta imune de proteção pode não ser induzida em todas as pessoas vacinadas.

Cervarix® é uma vacina profilática. Não é a intenção prevenir a progressão de lesões associadas ao HPV já presentes no momento da vacinação.

Cervarix® não confere proteção contra todos os tipos de HPV oncogênico (ver o item Características Farmacológicas).

A vacinação é uma prevenção primária e não substitui os exames ginecológicos regulares (“Exame de Papanicolaou” - prevenção secundária) ou as precauções contra a exposição ao HPV e às doenças sexualmente transmissíveis.

A duração da proteção não foi completamente estabelecida. Observou-se proteção eficaz sustentada por até 9,4 anos após a primeira dose. Estudos de longa duração estão em andamento para estabelecer a duração da prevenção.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Crianças com idade inferior a 9 anos: não se recomenda a utilização desta vacina em indivíduos dessa faixa etária, devido à ausência de informações relativas à segurança e à imunogenicidade nesses pacientes.

Com exceção de indivíduos assintomáticos infectados por HIV para os quais dados limitados estão disponíveis (ver o item Resultados de Eficácia) não há dados sobre o uso de **Cervarix®** em indivíduos com a resposta imune comprometida, como os que recebem tratamento imunossupressor. Nesses indivíduos, a resposta imune adequada pode não ser atingida.

Gravidez e lactação

Gravidez

Avaliou-se o efeito de **Cervarix®** na sobrevivência e no desenvolvimento embrionário, perinatal e pós-natal em ratos. Esses estudos em animais não indicaram a existência de efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação a fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Dados coletados como parte de ensaios clínicos, registros de gravidez e estudos epidemiológicos não sugerem que a vacinação com **Cervarix®** altere o risco de resultados anormais em recém-nascidos, incluindo defeitos de nascença. Os dados são insuficientes para concluir se a vacinação com **Cervarix®** afeta o risco de aborto espontâneo.

Para mulheres grávidas ou tentando engravidar, é aconselhado que adiem a vacinação até a conclusão da gravidez.

Lactação

O efeito sobre bebês lactentes cujas mães receberam **Cervarix®** não foi avaliado em estudos clínicos.

Cervarix® só deve ser usada durante a lactação quando as possíveis vantagens forem maiores que os possíveis riscos.

Dados sorológicos sugerem a transferência de anticorpos anti-HPV-16 e anti-HPV-18 pelo leite materno durante o período de lactação em ratos. Entretanto, não se sabe se anticorpos induzidos pela vacina são excretados no leite materno.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação do médico ou cirurgião dentista.

Carconogênese/Mutagênese

Nenhum estudo foi feito com **Cervarix®**. No entanto, o adjuvante MPL não foi mutagênico em testes de mutagenicidade padrão.

Toxicologia Reprodutiva

Os estudos em animais realizados com **Cervarix®** administrado a ratos fêmeas não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à fertilidade, gravidez, desenvolvimento embrionário / fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Toxicologia animal e/ou farmacologia

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local e farmacologia de segurança cardiovascular / respiratória.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uso concomitante com outras vacinas

Cervarix® pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular) -dTpa; vacina contra poliovírus inativado (IPV) e vacina combinada dTpa-IPV; sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y conjugados ao toxoide tetânico (MenACWY-TT); vacina adsorvida hepatite A (inativada) -HepA; vacina hepatite B (recombinante) -HepB; e vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante).

A administração de **Cervarix®** concomitantemente com a vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante) não mostrou interferência clínica relevante da resposta dos anticorpos ao HPV e ao antígeno da hepatite A. Os TGMs de anticorpos anti-HB foram menores na coadministração, mas a significância clínica desta observação não é conhecida, uma vez que as taxas de soroproteção permaneceram inalteradas. A proporção de indivíduos que alcançaram níveis de anti-HB ≥ 10 mil/mL foi de 98,3% com a vacinação concomitante e de 100 % com o uso da vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante) administrada isoladamente.

Se **Cervarix®** tiver de ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, os locais de injeção devem ser sempre diferentes.

Uso concomitante com contraceptivos hormonais

Em estudos de eficácia clínica, aproximadamente 60% das mulheres que receberam **Cervarix®** usavam contraceptivos hormonais. Não há evidências de que os contraceptivos hormonais tenham impacto na eficácia da vacina.

Uso concomitante com medicamentos imunossupressivos sistêmicos

Como ocorre com outras vacinas, a resposta adequada pode não ser atingida em pacientes que estejam recebendo tratamento imunossupressor.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Como demonstrado por dados experimentais, em caso de armazenagem temporária da vacina fora do refrigerador ela permanece estável quando conservada a temperaturas de até 37°C por 1 semana. Esses dados não constituem recomendações de conservação.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Cervarix® é apresentada como suspensão branca turva. Com a armazenagem, pode-se observar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O esquema de vacinação depende da idade do indivíduo.

Idade na primeira dose	Esquema de vacinação
9 a 14 anos de idade (inclusive quem estiver com 14 anos no momento da primeira dose)	2 (duas) doses: segunda dose no intervalo entre 5 e 13 meses após a primeira dose* ou 3 (três) doses: esquema 0, 1 e 6 meses**
A partir de 15 anos de idade	3 (três) doses: esquema 0, 1 e 6 meses**

*Se a segunda dose da vacina for administrada antes do 5º mês após a primeira dose, a terceira dose deve sempre ser administrada.

**Se for necessário flexibilizar esse esquema, a segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira, e a terceira dose entre 5 e 12 meses após a primeira.

Embora a necessidade de dose de reforço ainda não tenha sido estabelecida, observou-se resposta anamnésica após a administração de uma dose de desafio (ver o item Características Farmacológicas).

Modo de uso

Cervarix® é administrada por injeção intramuscular na região deltoide (ver os itens Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas).

Um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente pode ser observado após armazenagem da seringa. No entanto, isso não constitui sinal de deterioração.

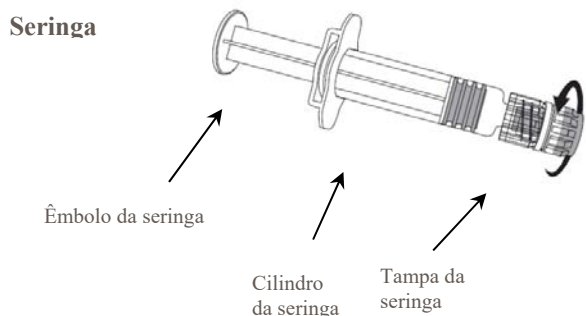
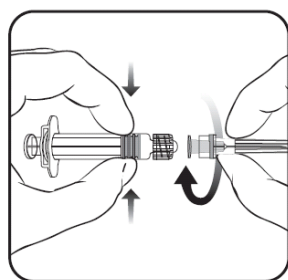
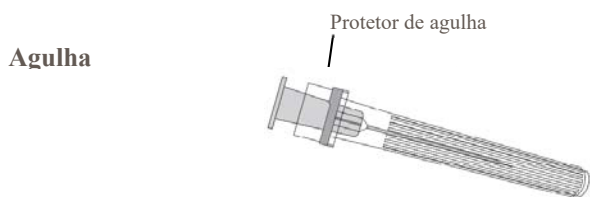
A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Antes e depois disso, o conteúdo da seringa deve ser inspecionado visualmente para que se verifique a existência de qualquer material particulado e/ou aparência física anormal previamente à administração. Caso se observe alguma dessas características, deve-se descartar a vacina.

Após o preparo, a vacina deve ser injetada imediatamente.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

Instruções para administração da vacina apresentada em seringas preenchidas:



1. Segurando a seringa na mão de forma a evitar contato com o êmbolo, retire a tampa girando-a no sentido anti-horário.
2. Para fixar a agulha, pressione-a no sentido horário até que fique travada (ver imagem).
3. Retire o protetor da agulha (o que pode ser um pouco difícil).
4. Administre a vacina.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos, aproximadamente 45.000 doses de **Cervarix®** foram administradas a cerca de 16.000 indivíduos do sexo feminino com idade entre 9 e 72 anos e aproximadamente 7.800 doses foram administradas a aproximadamente 2.600 indivíduos do sexo masculino com idade entre 10 e 18 anos, os quais foram acompanhados para avaliação de segurança.

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

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

De acordo com a frequência, essas reações são classificadas como:

- muito comuns (>1/10)
- comuns (>1/100 a <1/10)
- incomuns (>1/1.000 a <1/100)
- raras (>1/10.000 a <1/1.000)

Reações muito comuns (>1/10): cefaleia, mialgia, reações no local da injeção (que incluem dor, vermelhidão e inchaço) e fadiga.

Reações comuns (>1/100 a <1/10): náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, coceira/prurido, *rash*, urticária, artralgia, febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).

Reações incomuns (>1/1.000 a <1/100): infecção do trato respiratório superior, tontura, linfadenopatia e outras reações no local da injeção, como induração e parestesia local.

Dados pós-comercialização

Reações raras (>1/10.000 a <1/1.000): reações alérgicas (entre elas reações anafiláticas e anafilactoides), angioedema e resposta de síncope ou vasovagal à injeção, por vezes acompanhada de movimentos tônico-clônicos.

Incidência de sintomas solicitados

Incidência de sintomas solicitados após a administração da vacina HPV-16/18 ou de uma vacina de controle	vacina HPV-16/18 N=22.806		AI (OH) _s N=4.485		vacina contra hepatite A (360 UE/dose) ¹ N=3.059		vacina contra hepatite A (720 UE/dose) ² N=8.750	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sintomas locais								
Dor (qualquer)	17.785	78,0	2.353	52,5	1.264	41,3	5.150	58,9
Dor (grau 3)	1.434	6,3	154	3,4	26	0,8	156	1,8
Rubor (qualquer)	6.753	29,6	477	10,6	418	13,7	1401	16,0
Rubor (>50 mm)	126	0,6	1	0,0	4	0,1	4	0,0
Induração (qualquer)	5.876	25,8	367	8,2	262	8,6	887	10,1
Induração (>50 mm)	262	1,1	2	0,0	7	0,2	16	0,2
Sintomas gerais								
	N=22.802		N=4.481		N=3.058		N=8.751	
Fadiga (qualquer)	7.545	33,1	1.021	22,8	753	24,6	3.090	35,3
Fadiga (grau 3)	340	1,5	54	1,2	35	1,1	113	1,3
Febre (°C) (qualquer)	1.173	5,1	235	5,2	208	6,8	400	4,6
Febre (°C) (grau 3)	49	0,2	10	0,2	17	0,6	10	0,1
Sintomas gastrintestinais (quaisquer)	2.943	12,9	522	11,6	347	11,3	1.223	14,0
Sintomas gastrintestinais (grau 3)	157	0,7	33	0,7	23	0,8	62	0,7
Cefaleia (qualquer)	6.730	29,5	1161	25,9	778	25,4	2.694	30,8
Cefaleia (grau 3)	372	1,6	53	1,2	48	1,6	119	1,4
Erupção cutânea (qualquer)	874	3,8	121	2,7	80	2,6	315	3,6
Erupção cutânea (grau 3)	24	0,1	2	0,0	3	0,1	5	0,1

N = número de doses documentadas

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

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis relativos à superdose são insuficientes.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0107.0267

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira - CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de L’Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Parc de La Noire

Epine - Rua Fleming 20, 1300 - Wavre - Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/09/2019.

L1348_Cervarix_susp_inj_GDS026

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cervarix®
vacina papilomavírus humano 16 e 18 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Suspensão injetável para administração intramuscular.
Embalagem que contém 1 seringa preenchida com 0,5 mL.

USO INTRAMUSCULAR.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (CRIANÇAS A PARTIR DE 9 ANOS DE IDADE).

COMPOSIÇÃO

Cada dose (0,5 mL) contém:

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

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

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

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Cervarix® é indicada a partir de 9 anos para prevenir infecções persistentes, lesões pré-malignas ano-genitais (colo de útero, vulvar, vaginal e anal) e cânceres de colo de útero, vulvar, vaginal e anal (carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma) causados por Papilomavírus Humano (HPV) oncogênico.

Cervarix® é indicada para prevenir eventos que podem evoluir para câncer de colo de útero, incluindo infecções incidentes e persistentes, anormalidades citológicas, como células escamosas atípicas de significância indeterminada (ASC-US), e neoplasia intraepitelial cervical (NIC), NIC1 e lesões pré-cancerosas (NIC2 e NIC3) causadas por papilomavírus humano (HPVs) oncogênicos tipos 16 e/ou 18, infecções incidentes e persistentes causadas por HPVs oncogênicos tipos 31 e/ou 45.

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Cervarix® tem como objetivo prevenir a infecção. Não é intenção prevenir a progressão de lesões causadas por HPV já presentes no momento da vacinação.

Cervarix® estimula seu organismo a produzir defesas contra os tipos de vírus HPV-16 e 18 e a prevenir essa doença.

O HPV-16 e o HPV-18 são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres de colo de útero, 80% dos cânceres vulvares e vaginais, 90% dos cânceres anais, 70% das neoplasias vulvares (VIN 2/3) e vaginais (VaIN 2/3) intra-epiteliais de alto grau e 78% das neoplasias anais intra-epiteliais de alto grau (AIN 2/3) são relacionadas ao HPV em todo o mundo.

Outros tipos oncogênicos de HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) também podem causar câncer de colo de útero e anal. Os HPV 16, 18, 45 e 31 são os quatro tipos mais comumente identificados no carcinoma de células escamosas (cerca de 76%) e no adenocarcinoma (cerca de 91%).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina não deve ser administrada caso você seja alérgico aos princípios ativos ou a qualquer um dos componentes da formulação (ver o item Composição).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como com outras vacinas, a administração de **Cervarix®** deve ser adiada caso você ou seu filho(a) apresente infecção grave com febre alta (>38°). Uma infecção menor, como o resfriado, não deve ser problema, mas se a tiver converse com seu médico antes de receber a vacina.

Antes da vacinação consulte seu médico, que deve fazer um exame clínico e a revisão de seu histórico de vacinação, o que inclui a possível ocorrência de efeitos indesejáveis após o uso anterior de vacinas.

Como com todas as vacinas injetáveis, tratamento médico e supervisão apropriada devem estar sempre prontamente disponíveis caso ocorra uma reação alérgica intensa (chamada de reação anafilática), que é rara, após a administração da vacina.

Há pessoas que, por reação psicológica à injeção com agulha, desmaiam ao recebê-la ou até mesmo antes. Se alguma dessas reações já ocorreu com você ou seu filho(a), informe seu médico ou enfermeiro.

Cervarix® não deve, sob nenhuma circunstância, ser administrada por via intravascular ou intradérmica.

Como outras vacinas administradas por via intramuscular, esta também deve ser injetada com cautela em pacientes com trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas do sangue) ou qualquer distúrbio de coagulação do sangue, devido ao risco de sangramento após a administração intramuscular nessas pacientes.

Cervarix® não confere proteção contra todos os tipos de HPV oncogênicos.

A vacina pode não induzir resposta imune de proteção em todas as pessoas vacinadas.

Cervarix® é uma vacina profilática. Não é a intenção prevenir a progressão de lesões associadas ao HPV já presentes no momento da vacinação.

A vacinação é uma prevenção primária e não substitui os exames ginecológicos regulares (“Exame de Papanicolau” - prevenção secundária) ou precauções contra a exposição ao HPV e doenças sexualmente transmissíveis.

A duração da proteção não foi estabelecida. Até o momento, a eficácia foi demonstrada por no mínimo 9,4 anos após a primeira dose.

Pessoas com o sistema imune comprometido, por exemplo, devido à infecção por HIV, podem não obter o completo benefício de **Cervarix®**.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Gravidez e lactação

Dados coletados como parte de ensaios clínicos, registros de gravidez e estudos epidemiológicos não sugerem que a vacinação com **Cervarix®** altere o risco de resultados anormais em recém-nascidos, incluindo defeitos de nascença. Os dados são insuficientes para concluir se a vacinação com **Cervarix®** afeta o risco de aborto espontâneo.

Para mulheres grávidas ou tentando engravidar, é aconselhado que adiem a vacinação até a conclusão da gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

Interações com outros medicamentos/vacinas

Cervarix® pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: vacina adsorvida difteria, tétano e pertússis (acelular), ou dTpa; vacina contra poliovírus inativado (IPV) e vacina combinada dTpa-IPV; sorogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y conjugados ao toxoide tetânico (MenACWY-TT); vacina adsorvida hepatite A (inativada); vacina hepatite B (recombinante); e vacina adsorvida hepatite A e hepatite B (recombinante).

Se **Cervarix®** tiver de ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas injetáveis, os locais de injeção devem ser sempre diferentes.

Não há evidências de que os tratamentos anticoncepcionais à base de hormônio prejudiquem a eficácia da vacina.

Como ocorre com outras vacinas, a resposta adequada pode não ser atingida em pacientes que estejam recebendo tratamento imunossupressor (que diminui as defesas do organismo).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Como demonstrado por dados experimentais, em caso de armazenagem temporária da vacina fora do refrigerador ela permanece estável quando conservada a temperaturas de até 37°C por 1 semana. Esses dados não são recomendações de conservação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas

Cervarix® é apresentada como suspensão branca turva. Com a armazenagem, pode-se observar um depósito branco fino com um sobrenadante incolor transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

O conteúdo da seringa deve ser inspecionado visualmente antes e depois de agitado para que se verifique a existência de qualquer material particulado e/ou aparência física anormal antes da administração. Caso uma dessas características seja observada, descarte a vacina.

A vacina deve ser bem agitada antes do uso. Após o preparo, a vacina deve ser injetada imediatamente.

Cervarix® é administrada por injeção intramuscular na região deltoide (do ombro).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não deve ser misturada com outros medicamentos.

Posologia

O esquema de vacinação depende da idade do indivíduo.

De 9 a 14 anos (inclusive quem estiver com 14 anos no momento da primeira dose), **Cervarix®** pode ser administrada tanto com um esquema de duas ou de três doses.

A partir de 15 anos, apenas o esquema de três doses é recomendado.

Esquema de duas doses:

O esquema de vacinação é de 0 e 6 meses (ver o item Características Farmacológicas). Se for necessário mudar esse esquema, a segunda dose pode ser administrada entre 5 e 13 meses após a primeira dose.

Esquema de três doses:



O esquema de vacinação é de 0, 1 e 6 meses. Se for necessário mudar esse esquema, fale com seu médico. A segunda dose pode ser administrada entre 1 mês e 2,5 meses após a primeira, e a terceira dose entre 5 e 12 meses após a primeira.

Embora, a necessidade de dose de reforço ainda não tenha sido estabelecida, observou-se resposta anamnésica (memória imune) após a administração de uma dose de desafio.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

É importante que você siga as orientações do seu médico sobre as datas de vacinação. Se você não completar o esquema de vacinação de 3 doses, pode não obter a melhor resposta e proteção da vacina.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

Reações muito comuns (podem ocorrer em 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

- dor de cabeça
- mialgia (dor muscular)
- reações no local da injeção (incluindo vermelhidão e inchaço)
- cansaço

Reações comuns (podem ocorrer entre 1% e 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

- enjoo
- vômito
- diarreia
- dor abdominal
- coceira
- *rash* (vermelhidão na pele)
- urticária
- artralgia (dor nas articulações)
- febre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ – $\leq 38^{\circ}\text{C}$)

Reações incomuns (podem ocorrer entre 0,1% e 1% das pacientes que utilizam este medicamento):

- infecção do trato respiratório superior
- tontura
- outras reações no local da injeção, como endurecimento, falta de sensibilidade no local e formigamento
- linfadenopatia (glândulas inchadas na garganta, axila ou virilha)

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% das pacientes que utilizam este medicamento):

- reações alérgicas
- angioedema (reação tipo alérgica com inchaço na garganta e dificuldade de respirar)
- desmaio, secundário a resposta de síncope ou a reação vasovagal à injeção, por vezes acompanhada de movimentos dos membros do tipo tônico-clônico

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe-o também à empresa, através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), pelo telefone 0800 701 22 33.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Não estão disponíveis dados de superdosagem até o momento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS: 1.0107.0267

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira - CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Rue de L’Institut, 89, 1330 – Rixensart – Bélgica ou GlaxoSmithKline Biologicals S.A. - Parc de La Noire Epine - Rua Fleming 20, 1300 - Wavre - Bélgica

Embalado por: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. – Parc de La Noire Epine – Rua Fleming 20, 1300 - Wavre – Bélgica

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/09/2019.

L1348_Cervarix_susp_inj_GDS026