

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Silgard, suspensão injetável.  
Silgard, 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 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 6  | 20 microgramas |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 11 | 40 microgramas |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 16 | 40 microgramas |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 18 | 20 microgramas |

<sup>1</sup> Papilomavírus Humano = HPV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

Silgard, suspensão injetável.  
Silgard, suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Antes da agitação, Silgard 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

Silgard 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

Silgard deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### *Indivíduos dos 9 aos 13 anos (inclusive)*

Silgard 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, Silgard 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*

Silgard 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.

Silgard deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Silgard 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 Silgard, completem o esquema de vacinação com Silgard (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.

Silgard 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 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

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

A administração de Silgard 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

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 Silgard poderá não resultar na proteção de todos os recetores da vacina.

Silgard 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.

Silgard destina-se apenas a utilização profilática e não tem qualquer efeito nas infeções ativas por HPV ou na doença clínica estabelecida. Silgard 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.

Silgard 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 Silgard em mulheres e homens 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 Silgard 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.

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

Não há dados de segurança, imunogenicidade ou eficácia que sustentem a intercambialidade da

vacinação com Silgard 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.

#### **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 Silgard 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  $\geq 10$  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.

Silgard 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 Silgard (ver secção 4.8).

Não foi estudada a administração concomitante de Silgard 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 Silgard, utilizavam contraceptivos hormonais, durante o período de vacinação. O uso de contraceptivos hormonais não pareceu afetar a resposta imunitária ao Silgard.

#### **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 Silgard e nos indivíduos que receberam placebo. Estes dados em mulheres grávidas (exposição de mais de 1000 casos de gravidez) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal.

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

##### Amamentação

Nos ensaios clínicos, em mães que amamentavam e que receberam Silgard 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, Silgard 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**

##### ***A. Resumo do perfil de segurança***

Em 7 ensaios clínicos (6 controlados por placebo), os indivíduos receberam Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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.

##### ***B. Resumo das reações adversas em forma tabelar***

#### **Ensaio clínico**

A tabela 1 apresenta as reações adversas relacionadas com a vacina que foram observadas entre os recetores de Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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/anafilatoídes*  |
| Doenças do sistema nervoso                                 | Muito frequentes | Cefaleias  |
|  | Desconhecido     | Encefalomielite aguda disseminada*, tonturas <sup>1</sup> *, síndrome de Guillain-Barré*, síncope por vezes acompanhada de movimentos tónico-clónicos* |
| Doenças gastrointestinais                                  | Frequentes       | Naúseas  |
|  | Desconhecido     | Vômitos*   |
| 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<br>No local de injeção: hematoma, prurido  |
|  | Desconhecido     | Astenia*, calafrios*, fadiga*, mal-estar geral*  |

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

<sup>1</sup> 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 Silgard 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 Silgard e os 13.617 indivíduos que receberam placebo, verificaram-se 39 casos notificados de artrite/artropatia não específica, 24 no grupo de Silgard 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 Silgard 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 Silgard superiores às recomendadas.

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

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacina viral, código ATC: J07BM01

##### *Mecanismo de ação*

Silgard 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 infectar 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 (CIN2/3); 25 % dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (CIN 1); aproximadamente 70% dos casos de neoplasia intra-epitelial vulvar (VIN2/3) 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 70% 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 Silgard 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 Silgard em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade.

## Ensaio Clínico

### Eficácia em mulheres dos 16 aos 26 anos de idade

A eficácia de Silgard 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, VaPV) 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. Silgard 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 2.084 mulheres que tinham entre 16 e 23 anos de idade quando foram vacinadas com Silgard, 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 12 anos. Neste estudo, foi estatisticamente demonstrada uma proteção com a duração até aproximadamente 10 anos.

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

A avaliação de 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 Silgard contra CIN 3 e AIS associados aos tipos 16/18 do HPV.

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

|  | Silgard                                  | Placebo                                  | % de Eficácia aos 2 anos (IC de 95%) | Silgard                                  | Placebo                                  | % de Eficácia*** no fim do ensaio (IC de 95%) |
|--|--|--|--------------------------------------|--|--|---|
|  | Número de casos<br>Número de indivíduos* | Número de casos<br>Número de indivíduos* |                                      | Número de casos<br>Número de indivíduos* | Número de casos<br>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 (média de 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard contra a infeção persistente a 6 meses [definida como amostras positivas em duas ou mais visitas consecutivas em 6 meses ( $\pm 1$  mês) ou mais] associado ao HPV 16 foi de 98,7% (IC de 95%: 95,1, 99,8) e 100% (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% (IC de 95%: 93,9, 100,0) e 100% (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 infeção 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 Silgard na prevenção das lesões do colo do útero de alto grau, na população ITT modificada, que incluiu mulheres independentemente do nível basal de HPV*

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

\* 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 do Silgard 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 Silgard 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 Silgard não tem impacto no curso de infecções ou doenças existentes no início da vacinação.

### Impacto nos Procedimentos Terapêuticos Definitivos do Colo do Útero

O impacto de Silgard 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, Silgard 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). Silgard 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 Silgard 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 ≥ 1 tipo de HPV |                        |                        |            |             |
|---|------------------------|------------------------|------------|-------------|
| Objetivo composto                               | Casos no grupo Silgard | 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; 77,1† |
| 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 Silgard 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 Silgard, 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 Silgard contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV foi de 88,7% (IC de 95%: 78,1, 94,8).

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

#### Eficácia em mulheres com ou sem infecção 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 infecção ou doença por HPV.

A eficácia de Silgard contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero, associados aos tipos 6, 11, 16 ou 18 do HPV, foi de 47,2% (IC de 95%: 33,5, 58,2).

A eficácia de Silgard contra a incidência combinada de infecção persistente, verrugas genitais, lesões vaginais e vulvares, CIN de qualquer grau, AIS e cancro do colo do útero, associados aos tipos 16 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 infecção 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 infecção anterior por um tipo de HPV presente na vacina (seropositiva) que já não era detetável (PCR negativa) no início da vacinação, a eficácia de Silgard 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 infecção 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 adultos]).

#### 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 infecção persistente associadas aos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV.

A eficácia de Silgard 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 infecção 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 (Silgard=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 também a 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) (ie, 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 Silgard contra as lesões genitais externas na população PPE\* de homens dos 16-26 anos de idade*

| Objetivo (Endpoint)   | Silgard |                 | 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%: 58,95,4; 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 Silgard, 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard 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 Silgard não tem impacto no curso de infecções ou doenças existentes no início da vacinação.

## Impacto nos Procedimentos Terapêuticos Definitivos e em Biopsia

O impacto de Silgard 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, Silgard 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, 61,1), 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 confiada.

A imunogenicidade do Silgard foi avaliada em 20.132 (Silgard n = 10.723; placebo n = 9.409) raparigas e mulheres entre os 9 e os 26 anos de idade, 5.417 (Silgard n = 3.109; placebo n = 2.308) rapazes e homens entre os 9 e os 26 anos de idade e 3.819 (Silgard 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 imunoenaios tipo-específicos; o imunoenasiao 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 Silgard 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 Silgard tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV18, 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 Silgard tornaram-se seropositivos para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV18, 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 Silgard 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. Silgard 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 Silgard*).

#### Bridging da Eficácia de Silgard de Mulheres para Raparigas

Num ensaio clínico (Protocolo 016), comparou-se a imunogenicidade de Silgard em raparigas entre os 10 e os 15 anos com a imunogenicidade em mulheres entre os 16 e os 26 anos de idade. No grupo vacina, 99,1 a 100% dos indivíduos tornaram-se seropositivos para todos os sete tipos 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*

|        | <b>9 a 15 Anos de Idade,<br/>Raparigas<br/>(Protocolos 016 e 018)</b> |                        | <b>16 a 26 Anos de Idade,<br/>Mulheres<br/>(Protocolos 013 e 015)</b> |                        |
|--------|---|------------------------|---|------------------------|
|        | <b>n</b>  | <b>GMT (IC de 95%)</b> | <b>n</b>  | <b>GMT (IC de 95%)</b> |
| HPV 6  | 915   | 929 (874, 987)         | 2631  | 543 (526, 560)         |
| HPV 11 | 915   | 1303 (1223, 1388)      | 2655  | 762 (735, 789)         |
| HPV 16 | 915   | 4909 (4548, 5300)      | 2570  | 2294 (2185, 2408)      |
| HPV 18 | 220   | 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 Silgard 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 Silgard, 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 Silgard de Homens para Rapazes

Foram utilizados três ensaios clínicos (Protocolos 016, 018 e 020) para comparar a imunogenicidade de Silgard 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 Silgard 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 Silgard, no ensaio 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 Silgard

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 exata da imunidade após um esquema de 3 doses não foi estabelecida e está atualmente a ser estudada.

As raparigas e os rapazes dos 9-15 anos de idade vacinados com Silgard 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 Silgard incluídas no ensaio do Protocolo 015 serão seguidas até 14 anos num estudo de extensão. Nove anos após a vacinação 94%, 96%, 99% e 60% foram seropositivas por cLIA para o anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente e 98%, 96%, 100% e 91% 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 Silgard 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 Silgard 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 seropositivos 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 9 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 Anamnésica (Memória Imunitária)

Observou-se evidência de uma resposta anamnésica 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 Silgard 5 anos após o início da vacinação, como provocação antigénica, apresentaram uma rápida e forte resposta anamnésica 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 Silgard em 126 indivíduos, com idades entre os 7 e os 12 anos, infetados pelo VIH (dos quais 96 receberam Silgard). A seroconversão para todos os quatro antigénios 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 Silgard 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 Silgard (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 2 doses de Silgard (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. Um subgrupo dos participantes que recebeu 2 doses (N=50) foi seguido 5 anos após a vacinação (Mês 60 após a dose 1). Entre as raparigas que receberam 2 doses da vacina, 96 %, 100 %, 100 % e 84 % mantiveram-se seropositivas por ELISA, para anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, respetivamente.

A duração de proteção com um esquema de 2 doses de Silgard não foi estabelecida.

### **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, Silgard 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 transmitidos para os descendentes durante a gestação e possivelmente durante o aleitamento. Não se observaram efeitos relacionados com o tratamento nos sinais relativos ao desenvolvimento, crescimento, capacidade de reprodução ou fertilidade dos descendentes.

Quando Silgard 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 esperma e mobilidade do esperma 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  
L-histidina  
Polissorbato 80  
Borato de sódio  
Água para preparações injetáveis

Para o adjuvante, ver secção 2.

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

### Silgard, suspensão injetável:

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

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

Silgard 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 72 horas quando conservados a temperatura entre 8°C e 42°C. Até ao fim deste período, Silgard pode ser utilizado. Após este período, Silgard deve ser descartado. Estes dados destinam-se a orientar os profissionais de saúde apenas no caso de excursão temporária de temperatura.

### Silgard, 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.

Silgard 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 72 horas quando conservados a temperatura entre 8°C e 42°C. Até ao fim deste período, Silgard pode ser utilizado. Após este período, Silgard 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**

### Silgard, 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.

### Silgard, 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 (bromobutilo), 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

### Silgard, suspensão injetável:

- Silgard 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 detecção 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.

### Silgard, suspensão injetável em seringa pré-cheia:

- Silgard 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 detecção 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 Ltd,  
Hertford Road,  
Hoddesdon,  
Hertfordshire EN11 9BU,  
Reino Unido

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

Silgard, suspensão injetável:

EU/1/06/358/001  
EU/1/06/358/002  
EU/1/06/358/018

Silgard, suspensão injetável em seringa pré-cheia:

EU/1/06/358/003  
EU/1/06/358/004  
EU/1/06/358/005  
EU/1/06/358/006  
EU/1/06/358/007  
EU/1/06/358/008  
EU/1/06/358/019  
EU/1/06/358/020  
EU/1/06/358/021

## **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: 20 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: <http://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 Corp.  
Sumneytown Pike  
PO Box 4  
West Point  
PA 19486  
EUA

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031BN Haarlem  
Holanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 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).

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****TEXTO PARA A CARTONAGEM****Silgard, suspensão injetável – frasco para injetáveis de dose unitária, embalagem de 1, 10, 20****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silgard, 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, L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio, 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 MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

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

EU/1/06/358/001 – embalagem de 1  
EU/1/06/358/002 – embalagem de 10  
EU/1/06/358/018 – embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. 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:

Medicamento já não autorizado

**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**

Silgard, suspensão injetável.  
Via IM.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP MM/AAAA

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose, 0,5 ml.

**6. OUTRAS**

Merck Sharp & Dohme Ltd

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

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silgard, 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, L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio, 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 MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

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

EU/1/06/358/003 – embalagem de 1  
EU/1/06/358/004 – embalagem de 10  
EU/1/06/358/019 – embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. 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:

Medicamento já não autorizado

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

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silgard, 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, L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio, 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 MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

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

EU/1/06/358/005 – embalagem de 1  
EU/1/06/358/006 – embalagem de 10  
EU/1/06/358/020 – embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. 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:

Medicamento já não autorizado

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

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

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Silgard, 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, L-histidina, polisorbato 80, borato de sódio, 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 MM/AAAA

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

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

EU/1/06/358/007 – embalagem de 1  
EU/1/06/358/008 – embalagem de 10  
EU/1/06/358/021 – embalagem de 20

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. 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:

Medicamento já não autorizado

**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**

Silgard, suspensão injetável em seringa pré-cheia.

Via IM.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP MM/AAAA

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 dose, 0,5 ml.

**6. OUTRAS**

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. FOLHETO INFORMATIVO  
(Frasco para injetável)**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Silgard, 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.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Silgard e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Silgard
3. Como Silgard é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Silgard
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Silgard e para que é utilizado**

Silgard é uma vacina. A vacinação com Silgard 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; 75% 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.

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

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

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

Silgard 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 do 16-26 anos de idade. A vacina também produz anticorpos específicos em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade.

Silgard deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

## 2. O que precisa de saber antes de receber Silgard

### Não receba Silgard se:

- você ou o seu filho têm alergia (hipersensibilidade) a alguma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Silgard (listados em “outros componentes” – ver secção 6).
- você ou o seu filho desenvolveram uma reação alérgica após receber uma dose de Silgard.
- 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 sangre 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, Silgard poderá não proteger totalmente 100% das pessoas que são vacinadas.

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

Silgard não protegerá contra outras doenças que não sejam provocadas pelo Papilomavirus 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 Silgard você ou o seu filho deverão tomar conhecimento?*

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

### Outros medicamentos ou vacinas e Silgard

Silgard 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 Silgard 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 Silgard.

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 e amamentação**

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

Silgard 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.

### **3. Como Silgard é administrado**

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

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

Silgard 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, Silgard 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)**

Silgard 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 Silgard, completem o esquema de vacinação com Silgard.

Silgard 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 Silgard:**

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 Silgard é administrado como primeira dose, o esquema de vacinação deve ser completado com Silgard 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 secundários possíveis**

Como todos os medicamentos e vacinas, Silgard pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

Muito frequentemente (mais de 1 em 10 doentes), os efeitos secundários observados no local da injeção incluem: dor, inchaço e vermelhidão. Tem sido também observada a ocorrência de dores de cabeça.

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

Raramente (menos de 1 em 1000 doentes), erupções da pele com comichão (urticária).

Muito raramente (menos de 1 em 10.000 doentes), foi comunicada dificuldade respiratória (brôncoespasmo).

Quando Silgard 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 secundários 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 secundários que foram comunicados durante a utilização geral incluem: inchaço dos gânglios (pescoço, axilas, virilhas); fraqueza muscular, mal estar, formigues 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 secundários**

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

## 5. Como conservar Silgard

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 cartonagem 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 Silgard

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 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 6  | 20 microgramas  |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 11 | 40 microgramas  |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 16 | 40 microgramas  |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 18 | 20 microgramas. |

<sup>1</sup> Papilomavírus Humano = HPV.

<sup>2</sup> Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1295)) por meio de tecnologia ADN recombinante.

<sup>3</sup> Adsorvida no adjuvante sulfato de hidróxido de alumínio amorfo (0,225 miligramas de Al).

Os outros componentes da suspensão da vacina são:

Cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Silgard e conteúdo da embalagem

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

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

Silgard 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**

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

### Fabricante

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holanda

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

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

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

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenija@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

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

**A informação que se segue destina-se apenas 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 deteção de partículas ou de descoloração. Rejeite o produto se estiverem presentes quaisquer partículas ou se detetar qualquer descoloração.

Medicamento já não autorizado

**B FOLHETO INFORMATIVO**  
**(Seringa pré-enchida)**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Silgard, 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.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Silgard e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Silgard
3. Como Silgard é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Silgard
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Silgard e para que é utilizado

Silgard é uma vacina. A vacinação com Silgard 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; 75% 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.

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

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

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

Silgard 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 de 16-26 anos de idade. A vacina também produz anticorpos específicos em crianças e adolescentes entre os 9 e os 15 anos de idade.

Silgard deve ser utilizado em conformidade com as recomendações oficiais.

## 2. O que precisa de saber antes de receber Silgard

### Não receba Silgard se:

- você ou o seu filho têm alergia (hipersensibilidade) a alguma das substâncias ativas ou a qualquer outro componente de Silgard (listados em “outros componentes” – ver secção 6).
- você ou o seu filho desenvolveram uma reação alérgica após receber uma dose de Silgard.
- 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 sangre 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, Silgard poderá não proteger totalmente 100% das pessoas que são vacinadas.

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

Silgard não protegerá contra outras doenças que não sejam provocadas pelo Papilomavirus 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 Silgard você ou o seu filho deverão tomar conhecimento?*

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

### Outros medicamentos ou vacinas e Silgard

Silgard 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 Silgard 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 Silgard.

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 e amamentação**

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

Silgard 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.

### **3. Como Silgard é administrado**

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

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

Silgard 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, Silgard 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)**

Silgard 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 Silgard, completem o esquema de vacinação com Silgard.

Silgard 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 Silgard:**

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 Silgard é administrado como primeira dose, o esquema de vacinação deve ser completado com Silgard 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 secundários possíveis**

Como todos os medicamentos e vacinas, Silgard pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

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

Muito frequentemente (mais de 1 em 10 doentes), os efeitos secundários observados no local da injeção incluem: dor, inchaço e vermelhidão. Tem sido também observada a ocorrência de dores de cabeça.

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

Raramente (menos de 1 em 1000 doentes), erupções da pele com comichão (urticária).

Muito raramente (menos de 1 em 10.000 doentes), foi comunicada dificuldade respiratória (brôncoespasmo).

Quando Silgard 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 secundários 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 secundários que foram comunicados durante a utilização geral incluem: inchaço dos gânglios (pescoço, axilas, virilhas); fraqueza muscular, mal estar, formigues 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 secundários**

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

## 5. Como conservar Silgard

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 Silgard

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 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 6  | 20 microgramas  |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 11 | 40 microgramas  |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 16 | 40 microgramas  |
| Proteína L1 <sup>2,3</sup> do Papilomavírus Humano <sup>1</sup> Tipo 18 | 20 microgramas. |

<sup>1</sup> Papilomavírus Humano =HPV.

<sup>2</sup> Proteína L1 sob a forma de partículas tipo vírus produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Estirpe 1295)) por meio de tecnologia ADN recombinante.

<sup>3</sup> Adsorvida no adjuvante sulfato de hidróxido de alumínio amorfo (0,225 miligramas de Al).

Os outros componentes da suspensão da vacina são:

Cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Silgard e conteúdo da embalagem

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

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

Silgard 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

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

### Fabricante

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holanda

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

### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 0217  
msd\_lietuva@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

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

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenija@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

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

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

- Silgard 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 deteção 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.

Medicamento já não autorizado