

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile.

Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina ^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Prima di agitare, Gardasil può presentarsi come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido bianco, opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino indicato per l'impiego a partire dai 9 anni di età per la prevenzione di:

- lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), lesioni anali precancerose, cancri del collo dell'utero e cancri anali causati da vari tipi oncogenici di Papillomavirus Umano (HPV)
- lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV

Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni importanti inerenti i dati di supporto alle indicazioni terapeutiche.

L'utilizzo di Gardasil deve essere stabilito in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui dai 9 ai 13 anni di età inclusi

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi (0,5 ml a 0, 6 mesi) (vedere paragrafo 5.1).

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 6 mesi dopo la prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Individui di età pari o superiore a 14 anni

Gardasil deve essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

L'uso di Gardasil deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Gardasil in bambini di età inferiore ai 9 anni non è stata stabilita. Non sono disponibili dati (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Gardasil completino il ciclo vaccinale con Gardasil (vedere paragrafo 4.4).

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Metodo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. La somministrazione per via sottocutanea e quella per via intradermica non sono state studiate. Questi modi di somministrazione non sono raccomandati (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil.

La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata negli individui affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La decisione di vaccinare un soggetto deve tenere in considerazione il rischio di precedente esposizione all'HPV ed il beneficio potenziale della vaccinazione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) a seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti come una risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo fenomeno può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto osservazione a seguito della somministrazione del vaccino. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gardasil proteggerà unicamente dalle patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18, ed in misura limitata dalle patologie causate da alcuni tipi di HPV correlati (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil è indicato solamente per uso profilattico e non ha effetto su infezioni attive o accertate patologie cliniche da HPV. Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del cancro del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina, o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il Papillomavirus Umano.

Gardasil non previene lesioni dovute ad un tipo di HPV vaccinale in soggetti infettati dallo stesso tipo di HPV al momento della vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Per l'impiego di Gardasil in donne adulte si deve tenere in considerazione la variabilità della prevalenza dei tipi di HPV nelle differenti aree geografiche.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro ogni tipo di HPV nè contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in individui con infezione nota da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) di età compresa tra 7 e 12 anni (vedere paragrafo 5.1). I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela negli individui affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Studi di estensione a lungo termine sono attualmente in corso per determinare la durata della protezione (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'interscambiabilità di Gardasil con altri vaccini HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di

Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (proporzione di individui che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

I titoli geometrici medi anticorpali anti-HBs sono risultati ridotti in co-somministrazione, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito.

Gardasil può essere somministrato in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) senza interferire in alcun modo con la risposta immunitaria verso i differenti componenti di ciascun vaccino. Tuttavia, un andamento più basso dei livelli di GMT anti-HPV è stato osservato nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto la co-somministrazione. Il significato clinico di questa osservazione non è noto. Tali dati si basano sui risultati osservati nel corso di uno studio clinico condotto somministrando un vaccino combinato dTap-IPV in concomitanza con la prima dose di Gardasil (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di Gardasil con vaccini differenti da quelli sopra menzionati non è stata studiata.

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne di età compresa tra 16 e 26 anni ed il 31,2% delle donne di età compresa tra 24 e 45 anni che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali durante il periodo della vaccinazione. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico, 3.819 donne (di cui 1.894 avevano ricevuto il vaccino e 1.925 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Non sono state riportate differenze significative nella tipologia di anomalie o nella proporzione di gravidanze con esito negativo nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Questi dati su donne in stato di gravidanza (più di 1.000 casi interessati) indicano assenza di malformazioni o di tossicità feto/neonatale.

I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata sino al completamento della gravidanza.

Allattamento

Nelle madri in allattamento che avevano ricevuto Gardasil o placebo durante il periodo di vaccinazione degli studi clinici, l'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Pertanto Gardasil può essere impiegato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti sugli animali non mostrano effetti dannosi, diretti o indiretti, rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nessun effetto sulla fertilità nei maschi è stato osservato nei ratti

(vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

A. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 7 studi clinici (di cui 6 controllati con placebo), gli individui arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi individui (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (6 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - *vaccination report card*), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. Gli individui che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 10.088 individui che avevano ricevuto Gardasil (di cui 6.995 femmine di età compresa tra 9 e 45 anni e 3.093 maschi di età compresa tra 9 e 26 anni, al momento dell'arruolamento) e 7.995 individui che avevano ricevuto il placebo (5.692 femmine e 2.303 maschi).

Le più comuni reazioni avverse osservate sono state quelle al sito di iniezione (77,1% dei vaccinati entro i 5 giorni dopo ogni seduta di vaccinazione) e cefalea (16,6% dei vaccinati). Queste reazioni avverse sono state generalmente di lieve o moderata intensità.

B. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Studi clinici

La tabella 1 presenta le reazioni avverse correlate al vaccino che sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0%, ed inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione:

[Molto Comuni ($\geq 1/10$); Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$)]

Esperienza post-marketing

La tabella 1 comprende anche ulteriori eventi avversi che sono stati segnalati spontaneamente durante l'impiego post-marketing di Gardasil in tutto il mondo. Poiché questi eventi sono stati segnalati volontariamente da una popolazione di dimensione non certa, non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al vaccino. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è definita come "non nota".

Tabella 1: Eventi avversi a seguito della somministrazione di Gardasil nel corso degli studi clinici e durante la sorveglianza Post-Marketing

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Eventi avversi
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non nota	Cellulite al sito di iniezione*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Porpora trombocitopenica idiopatica*, linfadenopatia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comuni	Cefalea

	Non nota	Encefalomielite disseminata acuta*, Capogiri ¹ *, sindrome di Guillain-Barré*, sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comuni	Nausea
	Non nota	Vomito*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comuni	Dolore alle estremità
	Non nota	Artralgia*, Mialgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comuni	Al sito di iniezione: eritema, dolore, gonfiore
	Comuni	Piressia Al sito di iniezione: ematoma, prurito
	Non nota	Astenia*, brividi*, affaticamento*, malessere*

* eventi avversi Post-Marketing (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

¹ nel corso degli studi clinici, i capogiri sono stati osservati come una reazione avversa comune nelle donne. Nei maschi i capogiri non sono stati osservati con una frequenza maggiore nei soggetti vaccinati rispetto ai soggetti che avevano ricevuto il placebo.

Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1%, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: orticaria.

Nove casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 20 casi (0,15%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, gli individui facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato qualunque nuova condizione medica durante il periodo di follow-up. Nell'ambito di 15.706 individui che hanno ricevuto Gardasil e 13.617 individui che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 39 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 24 nel gruppo Gardasil e 15 nel gruppo placebo.

Nel corso di uno studio clinico condotto su 843 adolescenti sani (maschi e femmine) di 11-17 anni di età, la somministrazione della prima dose di Gardasil in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato della difterite, del tetano, della pertosse [componente acellulare] e della poliomielite [inattivata], ha mostrato che gonfiore al sito di iniezione e cefalea erano riportati con una frequenza maggiore a seguito della co-somministrazione. Le differenze osservate erano < 10% e nella maggior parte dei soggetti gli eventi avversi osservati erano riportati con un'intensità da lieve a moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Gardasil superiori a quelle raccomandate.

In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello delle singole dosi raccomandate di Gardasil.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante adiuvato preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Si stima che l'HPV 16 e l'HPV 18 siano responsabili di circa il 70% dei cancri del collo dell'utero e del 75-80% dei cancri anali; dell'80% degli adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3); del 25% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1); di circa il 70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV della vulva (VIN 2/3) e della vagina (VaIN 2/3) e dell'80% delle neoplasie intraepiteliali anali di alto grado correlate all'HPV (AIN 2/3).

Gli HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali e del 10% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1). CIN 3 e AIS sono stati considerati come precursori diretti del carcinoma invasivo del collo dell'utero.

L'espressione "lesioni genitali precancerose" riportata al paragrafo 4.1 identifica la neoplasia intraepiteliale di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vulva (VIN 2/3) e la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vagina (VaIN 2/3).

Il termine "lesioni precancerose anali" riportato nel paragrafo 4.1 corrisponde alla neoplasia intraepiteliale anale di alto grado (AIN 2/3).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni, e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Studi clinici

Efficacia in donne di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia di Gardasil in donne di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di 20.541 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) e il CIN di qualunque grado ed i cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) ed i cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente e le patologie correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 007), e l'infezione persistente correlata all'HPV tipo 16 (Protocollo 005).

I risultati di efficacia vengono presentati sulla base dell'analisi combinata dei diversi protocolli di studio. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoint è basata sui protocolli 007, 013 e 015. La durata mediana del periodo di follow-up per questi studi di cui ai

protocolli 005, 007, 013 e 015 è stata rispettivamente di 4, 3, 3 e 3 anni. La durata mediana di follow-up per i protocolli combinati (005, 007, 013 e 015) è stata di 3,6 anni. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Gardasil si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. Al termine dello studio, gli individui arruolati nei due studi di Fase III (Protocollo 013 e Protocollo 015) sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,7 anni).

La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) e l'adenocarcinoma in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici quale marcatore clinico surrogato del cancro del collo dell'utero.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 015 per donne di 16-23 anni, nella popolazione per protocollo delle donne vaccinate con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado correlata ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato sino ad un periodo di approssimativamente 8 anni. In questo studio, una protezione duratura è stata statisticamente dimostrata sino ad approssimativamente 6 anni.

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 e 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE *Per-protocol Efficacy*) (per es. tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73% delle donne era naïve (negative alla PCR e sieronegative) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Nella Tabella 2 vengono presentati i risultati di efficacia sui relativi endpoint analizzati a 2 anni dall'arruolamento ed al termine dello studio (durata mediana di follow-up = 3,6 anni) nella popolazione per protocollo.

In un'analisi supplementare, l'efficacia di Gardasil è stata valutata verso CIN 3 e AIS correlati ad HPV 16/18.

Tabella 2: Analisi di efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione PPE

	Gardasil	Placebo	% di efficacia a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia*** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5,- 99,8)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4,- 99,6)
AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6-100,0)

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo il 7° mese

**sulla base dell'evidenza virologica, il primo caso di CIN 3 in una paziente cronicamente infetta con HPV 52 è probabile sia correlato causalmente all'HPV 52. Solamente in 1 degli 11 campioni è stato riscontrato HPV 16 (al mese 32,5) e non è stato rilevato nel tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Nel secondo caso di CIN 3 osservato in una paziente infettata da HPV 51 al giorno 1 (in 2 su 9 campioni), l'HPV 16 è stato riscontrato in una biopsia al Mese 51 (in 1 su 9 campioni) e l'HPV 56 è stato rilevato in 3 su 9 campioni al Mese 52 su tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP.

***I pazienti sono stati seguiti per un periodo sino a 4 anni (mediana 3,6 anni)

Nota: I valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

Al termine dello studio e nei protocolli combinati,

l'efficacia di Gardasil verso CIN 1 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,9% (95% IC: 91,4-98,4),

l'efficacia di Gardasil verso CIN (1, 2, 3) o AIS correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 96,0% (95% IC: 92,3-98,2),

l'efficacia di Gardasil verso VIN2/3 e VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata rispettivamente del 100 % (95% IC: 67,2-100) e del 100% (95% IC: 55,4-100).

L'efficacia di Gardasil verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 99,0% (95% IC: 96,2-99,9).

Nel protocollo 012, l'efficacia di Gardasil verso la definizione a 6 mesi di infezione persistente [campioni positivi su due o più visite consecutive effettuate a distanza di 6 mesi (\pm 1 mese) o più] è stata del 98,7 % (95% IC: 95,1-99,8) per HPV 16 e del 100,0% (95% IC: 93,2-100,0) per HPV 18, dopo un follow-up sino a 4 anni (valore medio di 3,6 anni). Per la definizione a 12 mesi di infezione persistente, l'efficacia è stata del 100,0 % (95% IC: 93,9-100,0) verso HPV 16 e del 100,0 % (95% IC: 79,9-100,0) verso HPV 18.

Efficacia in donne con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, al giorno 1

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino per i quali le donne erano positive alla PCR al giorno 1. Le donne che erano state già infettate con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultate protette dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Efficacia in donne con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione *intention to treat* modificata (ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento

dell'arruolamento. I risultati sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale

	Gardasil	Placebo	% di efficacia** a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1-60,7)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0-57,9)
AIS correlati ad HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0 - 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0-87,3)

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo 30 giorni dal Giorno 1

**La percentuale di efficacia è calcolata sulla base dei protocolli combinati. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. I pazienti sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,6 anni).

Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia verso VIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 73,3% (95% IC: 40,3- 89,4), verso VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'85,7% (95% IC: 37,6- 98,4), e verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'80,3% (95% IC: 73,9-85,3) nei protocolli combinati al termine dello studio.

Complessivamente, il 12% della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1. Nell'ambito delle donne con Pap test anormale al giorno 1, che erano naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino al giorno 1, l'efficacia del vaccino è rimasta alta. Non è stata osservata efficacia del vaccino nell'ambito delle donne con Pap test anormale al giorno 1 che erano state già infettate dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di patologie del collo dell'utero da HPV (ad es. patologie causate da ogni tipo di HPV) è stato valutato a partire da 30 giorni dopo la prima dose in 17.599 individui arruolati nei due studi di efficacia di fase III (Protocolli 013 e 015). Tra le donne che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV e che avevano un Pap test negativo al Giorno 1, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di CIN 2/3 o AIS correlati a tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino, del 42,7% (95% IC: 23,7-57,3) e l'incidenza dei condilomi genitali dell'82,8% (95% IC: 74,3-88,8) al termine dello studio.

Nella popolazione ITT modificata il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di CIN 2/3 o AIS (causati da ogni tipo di HPV) e dei condilomi genitali è risultato molto inferiore, con una riduzione rispettivamente del 18,4% (95% IC: 7,0-28,4) e del 62,5% (95% IC: 54,0-69,5), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150

individui arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015. Nella popolazione HPV-naïve (intesa come naïve ai 14 tipi di HPV più comuni e con Pap test negativo al giorno 1), Gardasil ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 41,9% (95% IC: 27,7- 53,5) al termine dello studio. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 23,9% (95% IC: 15,2- 31,7).

Efficacia su cross-protezione

L'efficacia di Gardasil verso CIN (ogni grado) e CIN 2/3 o AIS causati da 10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strutturalmente correlati all'HPV 16 o HPV 18, è stata valutata sulla base dei dati combinati di efficacia di Fase III (N = 17.599) dopo un follow-up mediano di 3,7 anni (al termine dello studio). L'efficacia è stata valutata rispetto ad endpoint quali patologie causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino in combinazioni pre-specificate. Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia verso patologie causate da singoli tipi di HPV.

L'analisi primaria è stata eseguita in popolazioni tipo-specifiche, ossia in donne sieronegative al tipo di HPV analizzato ma che potevano essere sieropositive per altri tipi di HPV (96% della popolazione complessiva). Dopo 3 anni, al primo intervallo temporale, l'analisi primaria non ha raggiunto la significatività statistica per tutti gli endpoint pre-specificati. I risultati finali al termine dello studio sull'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS in questa popolazione dopo un follow-up mediano di 3,7 anni sono mostrati in Tabella 4. Per gli endpoint composti, un'efficacia statisticamente significativa verso patologie da HPV è stata dimostrata contro tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 16 (soprattutto HPV 31), mentre un'efficacia non statisticamente significativa è stata osservata per tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 18 (incluso HPV 45). Relativamente ai 10 tipi singoli di HPV, la significatività statistica è stata ottenuta solo per HPV 31.

Tabella 4: Risultati per CIN 2/3 o AIS in individui[†] naïve a tipi specifici di HPV (risultati al termine dello studio)

Naïve a ≥ 1 tipo di HPV				
Endpoint composto	Gardasil ®	Placebo	% Efficacia	95% IC
	casi	casi		
(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 tipi di HPV non contenuti nel vaccino	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Tipi correlati ad HPV-16 (specie A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	< 0 - 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	< 0 - 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	< 0 - 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	< 0 - 61,0 [†]
Tipi correlati ad HPV-18 (specie 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 [†]
Specie A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	< 0 - 48,5 [†]
Specie A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	< 0 - 32,5 [†]
[†] Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV				
[‡] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31				
[§] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 52 e 58				
Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio				

Efficacia in donne di età compresa tra 24 e 45 anni

L'efficacia di Gardasil in donne dai 24 ai 45 anni di età è stata valutata in uno studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 019, FUTURE III), che

includeva un totale di 3.817 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di un'infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano l'incidenza combinata di infezione persistente (definizione a 6 mesi), condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, e correlati all'HPV tipi 16 o 18. La durata mediana del follow-up per questo studio è stata di 4,0 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 019 per donne di 24-45 anni, nella popolazione per protocollo delle donne vaccinate con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato sino ad approssimativamente 6 anni.

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE) (cioè tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 67% delle donne era naïve (negative alla PCR e sieronegative) per tutti e 4 i tipi di HPV all'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, è stata dell'88,7% (95% IC: 78,1 – 94,8).

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 16 o 18 è stata dell'84,7% (95% IC: 67,5 – 93,7).

Efficacia in donne con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione in analisi *full set* (anche nota come popolazione ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1, e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal giorno 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, è stata del 47,2% (95% IC: 33,5 – 58,2).

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18, è stata del 41,6% (95% IC: 24,3 – 55,2).

Efficacia nelle donne (da 16 a 45 anni) con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale (sieropositive) che non era più rilevabile all'inizio della vaccinazione (negative alla PCR)

Nelle analisi post hoc dei soggetti (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale (sieropositivi) che non era più rilevabile (negativi alla PCR) all'inizio della vaccinazione, l'efficacia di Gardasil nella prevenzione di condizioni dovute alla ricorrenza dello stesso tipo di HPV era del 100% (95% IC: 62,8 - 100,0; 0 vs. 12 casi [n = 2.572 soggetti dagli studi combinati condotti in donne giovani]) nei confronti delle lesioni CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 e condilomi genitali correlati ad HPV 6, 11, 16 e 18 in donne di età da 16 a 26 anni. L'efficacia era del 68,2% (95% IC: 17,9 - 89,5; 6 vs. 20 casi [n= 832 soggetti dagli studi condotti in donne giovani ed adulte combinate]) nei confronti delle infezioni persistenti correlate ad HPV 16 e 18 in donne di età da 16 a 45 anni.

Efficacia in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia è stata valutata contro i condilomi genitali esterni, la neoplasia intraepiteliale del pene/perineale/perianale (PIN) di grado 1/2/3, e l'infezione persistente, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16, 18.

L'efficacia di Gardasil in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 1 studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 020), che includeva un totale di 4.055 uomini che sono stati arruolati e vaccinati senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV. La durata mediana di follow-up è stata di 2,9 anni.

L'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale anale (AIN gradi 1/2/3) ed il cancro anale, e l'infezione persistente intra-anale, è stata valutata in un sottogruppo di 598 uomini (GARDASIL = 299; placebo = 299), appartenenti al Protocollo 020, che hanno auto-dichiarato di avere rapporti sessuali con altri uomini (popolazione MSM).

La popolazione MSM ha un rischio maggiore di infezione anale da HPV rispetto alla popolazione generale; si presume che un beneficio assoluto della vaccinazione in termini di prevenzione del cancro anale nella popolazione generale sia molto basso.

L'infezione da HIV è stato un criterio di esclusione (vedere anche paragrafo 4.4).

Efficacia in uomini naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16, 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE - ossia tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente l'83% degli uomini (87% di soggetti eterosessuali e 61% di soggetti appartenenti alla popolazione MSM) era naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV al momento dell'arruolamento.

La neoplasia intraepiteliale anale (AIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) è stata utilizzata negli studi clinici quale marcatore clinico surrogato del cancro anale.

I risultati di efficacia per i relativi endpoints analizzati alla fine dello studio (durata mediana di follow-up = 2,4 anni) nella popolazione per protocollo sono presentati nella Tabella 5. L'efficacia contro la PIN di grado 1/2/3 non è stata dimostrata.

Tabella 5: Efficacia di Gardasil contro le lesioni genitali esterne nella popolazione PPE di uomini di età compresa tra 16 e 26 anni di età*

Endpoint	Gardasil		Placebo		% Efficacia (95% IC)
	N	Numero di casi	N	Numero di casi	
Lesioni genitali esterne correlate ad HPV 6/11/16/18					
Lesioni genitali esterne	1394	3	1404	32	90,6 (70,1 - 98,2)
Condilomi genitali	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 - 100,0)

* i soggetti inclusi nella popolazione PPE hanno ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, non hanno avuto nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio ed erano naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7).

Alla fine dell'analisi dello studio condotto rispetto alle lesioni anali nella popolazione MSM (durata mediana di follow-up di 2,15 anni), l'effetto preventivo contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 6, 11, 16, 18 è stato del 74,9% (95% IC: 8,8 – 95,4; 3/194 casi vs 13/208) e contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 16 o 18 è stato dell'86,6% (95% IC: 0,0 – 99,7; 1/194 casi vs 8/208).

La durata della protezione contro il cancro anale attualmente non è nota. Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 020 per uomini di 16-26 anni, nella popolazione per protocollo degli uomini vaccinati con Gardasil nello studio base, nessun caso di patologie da HPV (condilomi genitali correlati ad HPV 6/11, lesioni genitali esterne da HPV 6/11/16/18 e AIN di ogni grado da HPV 6/11/16/18 nella popolazione MSM) è stato osservato sino ad approssimativamente 6 anni.

Efficacia negli uomini con o senza infezione o patologia pregresse da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione in analisi *full set* (anche nota come popolazione ITT) includeva uomini che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1, e per i quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal giorno 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale maschile adulta rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil contro i condilomi genitali esterni da HPV 6, 11, 16, 18, è stata pari al 68,1% (95% IC: 48,8 - 79,3).

L'efficacia di Gardasil contro l'AIN 2/3 correlata ad HPV 6, 11, 16 o 18 e HPV 16 e 18, nel sottostudio MSM, è stata rispettivamente del 54,2% (95% IC: 18,0 - 75,3; 18/275 casi vs 39/276 casi) e del 57,5% (95% IC: -1,8 - 83,9; 8/275 casi vs 19/276 casi).

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie da HPV in uomini di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di lesioni genitali esterne è stato valutato dopo la prima dose in 2.545 soggetti arruolati nello studio di efficacia di fase III (Protocollo 020). Tra gli uomini che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di lesioni genitali esterne correlate ai tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino dell'81,5% (95% IC: 58,0 - 93,0).

Nella popolazione in analisi *full set* (FAS) il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di lesioni genitali esterne (EGL) è stato inferiore, con una riduzione del 59,3% (95% IC: 40,0 - 72,9), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle biopsie e procedure terapeutiche conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso delle biopsie effettuate e dei trattamenti di EGL indipendentemente dai tipi di HPV è stato valutato in 2.545 individui arruolati nel Protocollo 020. Nella popolazione HPV-naïve (naïve ai 14 tipi comuni di HPV) Gardasil ha ridotto la percentuale di uomini che hanno avuto una biopsia del 54,2% (95% IC: 28,3 - 71,4) e la percentuale di quelli che sono stati trattati del 47,7% (95% IC: 18,4 - 67,1), al termine dello studio. Nella popolazione FAS, la corrispondente riduzione è stata del 45,7% (95% IC: 29,0 - 58,7) e 38,1% (95% IC: 19,4 - 52,6).

Immunogenicità

Test per misurare la risposta immunitaria

Per i vaccini HPV non è stato identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

L'immunogenicità di Gardasil è stata valutata in 20.132 ragazze e donne di età compresa tra 9 e 26 anni (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409), in 5.417 ragazzi e uomini di età compresa tra 9 e 26 anni (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308), ed in 3.819 donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Gardasil n = 1.911; placebo n = 1.908).

Per valutare l'immunogenicità a ciascun tipo contenuto nel vaccino, sono stati utilizzati saggi immunologici tipo-specifici, in particolare il saggio competitivo basato sulla tecnologia Luminex (cLIA) con standard tipo-specifici. Questo saggio misura gli anticorpi contro un singolo epitopo

neutralizzante per ciascun tipo specifico di HPV.

Risposte immunitarie a Gardasil ad 1 mese dopo la dose 3

Nel corso degli studi clinici condotti in donne di età compresa tra 16 e 26 anni, il 99,8%, 99,8%, 99,8%, e 99,5% degli individui che avevano ricevuto Gardasil ha mostrato sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3. Nel corso dello studio clinico condotto in donne di età compresa tra 24 e 45 anni, il 98,4%, 98,1%, 98,8%, e 97,4% degli individui che avevano ricevuto Gardasil hanno mostrato la sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3. Negli studi clinici condotti sugli uomini da 16 a 26 anni, il 98,9%, 99,2%, 98,8% e 97,4% degli individui che avevano ricevuto Gardasil sono divenuti sieropositivi per HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18, rispettivamente, 1 mese dopo la dose 3. Gardasil ha indotto un'elevata media geometrica di titoli anticorpali (GMTs) anti-HPV 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati.

Come atteso per le donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Protocollo 019) i titoli anticorpali erano più bassi rispetto a quanto osservato nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

I livelli anti-HPV negli individui del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino. Inoltre i livelli anti-HPV (GMTs) negli individui vaccinati sono rimasti al valore del cut-off sierico o superiore durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III (riferirsi al paragrafo sulla *Persistenza della risposta immunitaria di Gardasil negli studi clinici*).

“Bridging” di efficacia di Gardasil tra donne e ragazze

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l'immunogenicità di Gardasil in ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo delle vaccinate, una quota variabile dal 99,1 al 100% ha mostrato la sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell'arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 6 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

Tabella 6: Bridging di immunogenicità tra ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni e donne di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Donne di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	915	929 (874 - 987)	2631	543 (526 - 560)
HPV 11	915	1303 (1223 - 1388)	2655	762 (735 - 789)
HPV 16	913	4909 (4548 - 5300)	2570	2294 (2185 - 2408)
HPV 18	920	1040 (965 - 1120)	2796	462 (444 - 480)

Le risposte anti-HPV al mese 7 nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di fase III. L'immunogenicità era correlata all'età e al Mese 7 i livelli anti-HPV erano significativamente più alti negli individui più giovani di età inferiore a 12 anni rispetto a quelli di età superiore.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, è estrapolata l'efficacia di Gardasil nelle ragazze di età

compresa tra 9 e 15 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018 per le ragazze di 9-15 anni vaccinate con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato dopo un periodo di follow-up mediano di approssimativamente 6,9 anni.

“Bridging” di efficacia di Gardasil tra uomini e ragazzi

Tre studi clinici (Protocolli 016, 018 e 020) sono stati utilizzati per confrontare l'immunogenicità di Gardasil in ragazzi dai 9 ai 15 anni rispetto a uomini di età compresa tra i 16 ed i 26 anni. Nel gruppo dei vaccinati, dal 97,4 al 99,9% ha mostrato sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell'arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 7 confronta le GMT anti-HPV 6, 11, 16 e 18, in ragazzi dai 9 ai 15 anni rispetto a quelle di uomini dai 16 ai 26 anni 1 mese dopo la dose 3.

Tabella 7: Bridging di immunogenicità tra ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni		Uomini di età compresa tra 16 e 26 anni	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
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 - titolo geometrico medio in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)

Le risposte anti-HPV al mese 7 per i ragazzi di età compresa tra i 9 e i 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV osservate negli uomini di età compresa tra i 16 e 26 anni per i quali è stata stabilita l'efficacia in studi di Fase III. L'immunogenicità era correlata all'età ed i livelli di anti-HPV al mese 7 erano significativamente più alti negli individui più giovani.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, si deduce l'efficacia di Gardasil nei ragazzi di età compresa tra i 9 ed i 15 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018 per i ragazzi di 9-15 anni vaccinati con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (lesioni genitali esterne correlate ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato dopo un periodo di follow-up mediano di approssimativamente 6,5 anni.

Persistenza della risposta immunitaria di Gardasil

Un sottogruppo di individui arruolati negli studi di Fase III è stato seguito per un periodo a lungo termine rispetto alla sicurezza, immunogenicità, ed efficacia del vaccino. Il saggio Total IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) è stato usato per valutare la persistenza della risposta immunitaria in aggiunta al saggio cLIA.

In tutte le popolazioni (donne di 9 – 45 anni, uomini di 9 – 26 anni), picchi cLIA di GMTs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18, sono stati osservati al Mese 7. Successivamente, le GMTs sono declinate durante i Mesi 24-48 e si sono poi stabilizzate. L'esatta durata dell'immunità a seguito di una serie di 3 dosi non è stata stabilita ed è attualmente in esame.

Ragazze e ragazzi vaccinati con Gardasil a 9-15 anni di età nello studio base Protocollo 018 saranno seguiti sino a 10,5 anni in uno studio di estensione. In funzione del tipo di HPV, il 64-97% e 89-100% dei soggetti sono risultati sieropositivi rispettivamente al cLIA e IgG LIA a distanza di 8 anni dalla vaccinazione (vedere Tabella 8).

Tabella 8: dati di immunogenità a lungo termine (popolazione per protocollo) sulla base della percentuale di soggetti sieropositivi come misurato con saggi cLIA e IgG LIA (Protocollo 018) ad 8 anni, in ragazze e ragazzi di 9-15 anni di età

	cLIA		IgG LIA	
	n	% di soggetti sieropositivi	n	% di soggetti sieropositivi
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Donne vaccinate con Gardasil a 16-23 anni di età nello studio base Protocollo 015 saranno seguite sino a 14 anni in uno studio di estensione. Nove anni dopo la vaccinazione, il 94%, 96%, 99% e 60% delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, ed il 98%, 96%, 100% e 91% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Donne vaccinate con Gardasil a 24-45 anni di età nello studio base Protocollo 019 saranno seguite sino a 10 anni in uno studio di estensione. Sei anni dopo la vaccinazione, l'89%, 92%, 97% e 45% delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e l'88%, 84%, 100% e 82% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Uomini vaccinati con Gardasil a 16-26 anni di età nello studio base Protocollo 020 saranno seguiti sino a 10 anni in uno studio di estensione. Sei anni dopo la vaccinazione, l'84%, 87%, 97% e 48% degli uomini è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e l'89%, 86%, 100% e 82% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

In questi studi, gli individui che erano anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18 sieronegativi con il saggio cLIA, erano ancora protetti contro la malattia clinica dopo un follow-up di 9 anni per le donne di 16-23 anni, di 6 anni per le donne di 24-45 anni, e di 6 anni per gli uomini di 16-26 anni.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

L'evidenza di una risposta anamnestica è stata osservata in donne vaccinate che erano sieropositive ai relativi tipi di HPV prima della vaccinazione. Inoltre, un sottogruppo di donne vaccinate che ha ricevuto una dose addizionale di Gardasil 5 anni dopo l'inizio del ciclo di vaccinazione, ha mostrato una rapida e forte risposta anamnestica con livelli di GMTs anti-HPV superiori a quelli osservati un mese dopo la dose 3.

Soggetti con infezione da HIV

Uno studio accademico che ha documentato la sicurezza e l'immunogenicità di Gardasil, è stato condotto su 126 soggetti con infezione da HIV di età compresa tra 7 e 12 anni (di cui 96 vaccinati con Gardasil). La sieroconversione rispetto a tutti e quattro gli antigeni è avvenuta in più del 96% dei soggetti. Le GMTs sono state leggermente inferiori rispetto a quanto riportato in altri studi in soggetti della stessa età senza infezione da HIV. La rilevanza clinica della minore risposta non è nota. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello dei soggetti senza infezione da HIV in altri studi. I livelli di CD4 o HIV RNA misurati nel plasma non sono stati influenzati dalla vaccinazione.

Risposta immunitaria a Gardasil usando una schedula a 2 dosi in soggetti dai 9 ai 13 anni di età

Uno studio clinico ha mostrato che tra le ragazze che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino HPV a 6 mesi di distanza, le risposte anticorpali ai 4 tipi di HPV, un mese dopo l'ultima dose, non erano inferiori alle risposte osservate tra le giovani donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino entro 6 mesi.

Al mese 7, nella popolazione per protocollo, la risposta immunitaria nelle ragazze dai 9 ai 13 anni di età (n = 241) che avevano ricevuto 2 dosi di Gardasil (a 0, 6 mesi) era non inferiore ed era numericamente più alta della risposta immunitaria in donne dai 16 ai 26 anni di età (n = 246) che avevano ricevuto 3 dosi di Gardasil (a 0, 2, 6 mesi).

Al follow-up a 36 mesi, le GMT nelle ragazze (2 dosi, n = 86) sono rimaste non inferiori alle GMT nelle donne (3 dosi, n = 86) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Nello stesso studio, in ragazze dai 9 ai 13 anni di età, la risposta immunitaria dopo una schedula a 2 dosi è stata numericamente più bassa rispetto ad una schedula a 3 dosi (n = 248 al mese 7; n = 82 al mese 36). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

La durata della protezione di una schedula a 2 dosi di Gardasil non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità in dose singola e dose-ripetuta e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

Gardasil ha indotto in ratti in gravidanza risposte anticorpali specifiche contro HPV tipi 6, 11, 16 e 18, a seguito di singole o multiple iniezioni intramuscolari. Anticorpi contro tutti e quattro i tipi di HPV sono stati trasmessi alla progenie durante la gestazione e probabilmente durante l'allattamento. Non ci sono stati effetti correlati al trattamento sui parametri dello sviluppo, sul comportamento, sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità della progenie.

La somministrazione di Gardasil in ratti maschi al dosaggio intero previsto nell'uomo (120 mcg di proteina totale) non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva, incluse la fertilità, la conta e la motilità degli spermatozoi, e sui testicoli non stati osservate modifiche evidenti o istomorfologiche correlate al vaccino, né effetti sul peso dei testicoli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
L-istidina
Polisorbato 80
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in flaconcino (vetro) con tappo (elastomero clorobutilico rivestito con FluroTec o Teflon) e capsula a strappo in plastica (fascetta di chiusura in alluminio), in confezione da 1, 10 o 20 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere utilizzato così come fornito; non è necessaria alcuna diluizione o ricostituzione. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Agitare bene prima dell'uso. E' necessaria un'accurata agitazione immediatamente prima dell'uso per mantenere in sospensione il vaccino.

I prodotti medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di materiale particolato e l'alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il vaccino in presenza di particolato o se il colore appare alterato.

Uso del flaconcino monodose

Aspirare la dose di vaccino da 0,5 ml dal flaconcino monodose impiegando un ago sterile ed una siringa priva di conservanti, disinfettanti e detergenti. Una volta che il flaconcino monodose è stato perforato, il vaccino deve essere aspirato ed utilizzato prontamente, ed il flaconcino deve essere eliminato.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/357/001

EU/1/06/357/002

EU/1/06/357/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2006

Data del rinnovo più recente: 22 Settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina ^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima di agitare, Gardasil può presentarsi come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido bianco, opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino indicato per l'impiego a partire dai 9 anni di età per la prevenzione di:

- lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), lesioni anali precancerose, cancro del collo dell'utero e cancro anali causati da vari tipi oncogenici di Papillomavirus Umano (HPV)
- lesioni genitali (condilomi acuminati) causate da tipi specifici di HPV

Vedere i paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni importanti inerenti i dati di supporto alle indicazioni terapeutiche.

L'utilizzo di Gardasil deve essere stabilito in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui dai 9 ai 13 anni di età inclusi

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi (0,5 ml a 0, 6 mesi) (vedere paragrafo 5.1).

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata prima di 6 mesi dopo la prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno.

Individui di età pari o superiore a 14 anni

Gardasil deve essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi (0,5 ml a 0, 2, 6 mesi).

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

L'uso di Gardasil deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Gardasil in bambini di età inferiore ai 9 anni non è stata stabilita. Non sono disponibili dati (vedere paragrafo 5.1).

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Gardasil completino il ciclo vaccinale con Gardasil (vedere paragrafo 4.4).

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

Metodo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia.

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. La somministrazione per via sottocutanea e quella per via intradermica non sono state studiate. Questi modi di somministrazione non sono raccomandati (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil.

La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata negli individui soggetti affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La decisione di vaccinare un soggetto deve tenere in considerazione il rischio di precedente esposizione all'HPV ed il beneficio potenziale della vaccinazione.

Come per tutti i vaccini iniettabili, un adeguato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica a seguito della somministrazione del vaccino.

Si può verificare una sincope (svenimento) a seguito, o anche prima, di qualsiasi vaccinazione specialmente negli adolescenti come una risposta psicogena all'iniezione con ago. Questo fenomeno

può essere accompagnato da vari disturbi neurologici come disturbi transitori della vista, parestesie e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto osservazione a seguito della somministrazione del vaccino. E' importante che siano poste in essere adeguate procedure per evitare infortuni causati dallo svenimento.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati.

Gardasil proteggerà unicamente dalle patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18, ed in misura limitata dalle patologie causate da alcuni tipi di HPV correlati (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil è indicato solamente per uso profilattico e non ha effetto su infezioni attive o accertate patologie cliniche da HPV. Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del cancro del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina, o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il Papillomavirus Umano.

Gardasil non previene lesioni dovute ad un tipo di HPV vaccinale in soggetti infettati dallo stesso tipo di HPV al momento della vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Per l'impiego di Gardasil in donne adulte si deve tenere in considerazione la variabilità della prevalenza dei tipi di HPV nelle differenti aree geografiche.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro ogni tipo di HPV né contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali.

La sicurezza e l'immunogenicità del vaccino sono state valutate in individui con infezione nota da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) di età compresa tra 7 e 12 anni (vedere paragrafo 5.1). I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela negli individui affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare.

Studi di estensione a lungo termine sono attualmente in corso per determinare la durata della protezione (vedere paragrafo 5.1).

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'interscambiabilità di Gardasil con altri vaccini HPV.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (proporzione di individui che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

I titoli geometrici medi anticorpali anti-HBs sono risultati ridotti in co-somministrazione, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito.

Gardasil può essere somministrato in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV) senza interferire in alcun modo con la risposta immunitaria verso i differenti componenti di ciascun vaccino. Tuttavia, un andamento più basso dei livelli di GMT anti-HPV è stato osservato nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto la co-somministrazione. Il significato clinico di questa osservazione non è noto. Tali dati si basano sui risultati osservati nel corso di uno studio clinico condotto somministrando un vaccino combinato dTap-IPV in concomitanza con la prima dose di Gardasil (vedere paragrafo 4.8).

La somministrazione concomitante di Gardasil con vaccini differenti da quelli sopra menzionati non è stata studiata.

Uso con i contraccettivi ormonali

Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne di età compresa tra 16 e 26 anni ed il 31,2% delle donne di età compresa tra 24 e 45 anni che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali durante il periodo della vaccinazione. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico, 3.819 donne (di cui 1.894 avevano ricevuto il vaccino e 1.925 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Non sono state riportate differenze significative nella tipologia di anomalie o nella proporzione di gravidanze con esito negativo nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Questi dati su donne in stato di gravidanza (più di 1.000 casi interessati) indicano assenza di malformazioni o di tossicità feto/neonatale.

I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata sino al completamento della gravidanza.

Allattamento

Nelle madri in allattamento che avevano ricevuto Gardasil o placebo durante il periodo di vaccinazione degli studi clinici, l'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Pertanto Gardasil può essere impiegato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti sugli animali non mostrano effetti dannosi, diretti o indiretti, rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Nessun effetto sulla fertilità nei maschi è stato osservato nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

A. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 7 studi clinici (di cui 6 controllati con placebo), gli individui arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi individui (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (6 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - *vaccination report card*), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. Gli individui che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 10.088 individui che avevano ricevuto Gardasil (di cui 6.995 femmine di età compresa tra 9 e 45 anni e 3.093 maschi di età compresa tra 9 e 26 anni, al momento dell'arruolamento) e 7.995 individui che avevano ricevuto il placebo (5.692 femmine e 2.303 maschi).

Le più comuni reazioni avverse osservate sono state quelle al sito di iniezione (77,1% dei vaccinati entro i 5 giorni dopo ogni seduta di vaccinazione) e cefalea (16,6% dei vaccinati). Queste reazioni avverse sono state generalmente di lieve o moderata intensità.

B. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Studi clinici

La tabella 1 presenta le reazioni avverse correlate al vaccino che sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0%, ed inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione:

[Molto Comuni ($\geq 1/10$); Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); Non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$)]

Esperienza post-marketing

La tabella 1 comprende anche ulteriori eventi avversi che sono stati segnalati spontaneamente durante l'impiego post-marketing di Gardasil in tutto il mondo. Poiché questi eventi sono stati segnalati volontariamente da una popolazione di dimensione non certa, non sempre è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al vaccino. Di conseguenza, la frequenza di questi eventi avversi è definita come "non nota".

Tabella 1: Eventi avversi a seguito della somministrazione di Gardasil nel corso degli studi clinici e durante la sorveglianza Post-Marketing

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Eventi avversi
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non nota	Cellulite al sito di iniezione*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Porpora trombocitopenica idiopatica*, linfadenopatia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comuni	Cefalea
	Non nota	Encefalomielite disseminata acuta*, Capogiri ¹ *, sindrome di Guillain-Barré*,

		sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comuni	Nausea
	Non nota	Vomito*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comuni	Dolore alle estremità
	Non nota	Artralgia*, Mialgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comuni	Al sito di iniezione: eritema, dolore, gonfiore
	Comuni	Piressia Al sito di iniezione: ematoma, prurito
	Non nota	Astenia*, brividi*, affaticamento*, malessere*

* eventi avversi Post-Marketing (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

¹ nel corso degli studi clinici, i capogiri sono stati osservati come una reazione avversa comune nelle donne. Nei maschi i capogiri non sono stati osservati con una frequenza maggiore nei soggetti vaccinati rispetto ai soggetti che avevano ricevuto il placebo.

Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1%, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: orticaria.

Nove casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 20 casi (0,15%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, gli individui facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato qualunque nuova condizione medica durante il periodo di follow-up. Nell'ambito di 15.706 individui che hanno ricevuto Gardasil e 13.617 individui che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 39 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 24 nel gruppo Gardasil e 15 nel gruppo placebo.

Nel corso di uno studio clinico condotto su 843 adolescenti sani (maschi e femmine) di 11-17 anni di età, la somministrazione della prima dose di Gardasil in concomitanza con un vaccino di richiamo combinato della difterite, del tetano, della pertosse [componente acellulare] e della poliomielite [inattivata], ha mostrato che gonfiore al sito di iniezione e cefalea erano riportati con una frequenza maggiore a seguito della co-somministrazione. Le differenze osservate erano < 10% e nella maggior parte dei soggetti gli eventi avversi osservati erano riportati con un'intensità da lieve a moderata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Gardasil superiori a quelle raccomandate.

In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello delle singole dosi raccomandate di Gardasil.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante adiuvato preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale.

Si stima che l'HPV 16 e l'HPV 18 siano responsabili di circa il 70% dei cancri del collo dell'utero e del 75-80% dei cancri anali; dell'80% degli adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3); del 25% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1); di circa il 70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV della vulva (VIN 2/3) e della vagina (VaIN 2/3) e dell'80% delle neoplasie intraepiteliali anali di alto grado correlate all'HPV (AIN 2/3).

Gli HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei condilomi genitali e del 10% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1). CIN 3 e AIS sono stati considerati come precursori diretti del carcinoma invasivo del collo dell'utero.

L'espressione "lesioni genitali precancerose" riportata al paragrafo 4.1 identifica la neoplasia intraepiteliale di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vulva (VIN 2/3) e la neoplasia intraepiteliale di alto grado della vagina (VaIN 2/3).

Il termine "lesioni precancerose anali" riportato nel paragrafo 4.1 corrisponde alla neoplasia intraepiteliale anale di alto grado (AIN 2/3).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne di età compresa tra 16 e 45 anni e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni, e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Studi clinici

Efficacia in donne di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia di Gardasil in donne di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di 20.541 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) e il CIN di qualunque grado ed i cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) ed i cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente e le patologie correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 007), e l'infezione persistente correlata all'HPV tipo 16 (Protocollo 005).

I risultati di efficacia vengono presentati sulla base dell'analisi combinata dei diversi protocolli di studio. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoint è basata sui protocolli 007, 013 e 015. La durata mediana del periodo di follow-up per questi studi di cui ai

protocolli 005, 007, 013 e 015 è stata rispettivamente di 4, 3, 3 e 3 anni. La durata mediana di follow-up per i protocolli combinati (005, 007, 013 e 015) è stata di 3,6 anni. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Gardasil si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. Al termine dello studio, gli individui arruolati nei due studi di Fase III (Protocollo 013 e Protocollo 015) sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,7 anni).

La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) e l'adenocarcinoma in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici quale marcatore clinico surrogato del cancro del collo dell'utero.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 015 per donne di 16-23 anni, nella popolazione per protocollo delle donne vaccinate con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado correlata ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato sino ad un periodo di approssimativamente 8 anni. In questo studio, una protezione duratura è stata statisticamente dimostrata sino ad approssimativamente 6 anni.

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 e 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE *Per-protocol Efficacy*) (per es. tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73% delle donne era naïve (negative alla PCR e sieronegative) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Nella Tabella 2 vengono presentati i risultati di efficacia sui relativi endpoint analizzati a 2 anni dall'arruolamento ed al termine dello studio (durata mediana di follow-up = 3,6 anni) nella popolazione per protocollo.

In un'analisi supplementare, l'efficacia di Gardasil è stata valutata verso CIN 3 e AIS correlati ad HPV 16/18.

Tabella 2: Analisi di efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione PPE

	Gardasil	Placebo	% di efficacia a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia*** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	53 8460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8493	112 8464	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0 8487	29 8460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8493	64 8464	96,9 (88,4 - 99,6)
AIS correlati ad HPV 16/18	0 8487	6 8460	100 (14,8 - 100,0)	0 8493	7 8464	100 (30,6 - 100,0)

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo il 7° mese

**sulla base dell'evidenza virologica, il primo caso di CIN 3 in una paziente cronicamente infetta con HPV 52 è probabile sia correlato causalmente all'HPV 52. Solamente in 1 degli 11 campioni è stato riscontrato HPV 16 (al mese 32,5) e non è stato rilevato nel tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP (Loop Electro-Excision Procedure). Nel secondo caso di CIN3 osservato in una paziente infettata da HPV 51 al giorno 1 (in 2 su 9 campioni), l'HPV 16 è stato riscontrato in una biopsia al Mese 51 (in 1 su 9 campioni) e l'HPV 56 è stato rilevato in 3 su 9 campioni al Mese 52 su tessuto raccolto ed esaminato durante la LEEP.

***I pazienti sono stati seguiti per un periodo sino a 4 anni (mediana 3,6 anni)

Nota: I valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

Al termine dello studio e nei protocolli combinati, l'efficacia di Gardasil verso CIN 1 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,9% (95% IC: 91,4-98,4), l'efficacia di Gardasil verso CIN (1, 2, 3) o AIS correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 96,0% (95% IC: 92,3-98,2), l'efficacia di Gardasil verso VIN2/3 e VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata rispettivamente del 100 % (95% IC: 67,2-100) e del 100% (95% IC: 55,4-100). L'efficacia di Gardasil verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 99,0% (95% IC: 96,2-99,9).

Nel protocollo 012, l'efficacia di Gardasil verso la definizione a 6 mesi di infezione persistente [campioni positivi su due o più visite consecutive effettuate a distanza di 6 mesi (\pm 1 mese) o più] è stata del 98,7 % (95% IC: 95,1 – 99,8) per HPV 16 e del 100,0% (95% IC: 93,2 – 100,0) per HPV 18, dopo un follow-up sino a 4 anni (valore medio di 3,6 anni). Per la definizione a 12 mesi di infezione persistente, l'efficacia è stata del 100,0 % (95% IC: 93,9 – 100,0) verso HPV 16 e del 100,0 % (95% IC: 79,9 – 100,0) verso HPV 18.

Efficacia in donne con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, al giorno 1

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV contenuti nel vaccino per i quali le donne erano positive alla PCR al giorno 1. Le donne che erano state già infettate con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultate protette dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Efficacia in donne con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione *intention to treat* modificata (ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3: Efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale

	Gardasil	Placebo	% di efficacia** a 2 anni (95% IC)	Gardasil	Placebo	% di efficacia** al termine dello studio (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122 9831	201 9896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9836	303 9904	51,8 (41,1 – 60,7)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	83 9831	127 9896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9836	191 9904	46,0 (31,0 – 57,9)
AIS correlati ad HPV 16/18	5 9831	11 9896	54,3 (< 0 - 87,6)	6 9836	15 9904	60,0 (< 0 – 87,3)

*Numero di individui con almeno una visita di follow-up dopo 30 giorni dal Giorno 1

**La percentuale di efficacia è calcolata sulla base dei protocolli combinati. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. I pazienti sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,6 anni).

Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia verso VIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 73,3% (95% IC: 40,3 – 89,4), verso VaIN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'85,7% (95% IC: 37,6 – 98,4), e verso i

condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'80,3% (95% IC: 73,9 – 85,3) nei protocolli combinati al termine dello studio.

Complessivamente, il 12% della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1. Nell'ambito delle donne con Pap test anormale al giorno 1, che erano naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino al giorno 1, l'efficacia del vaccino è rimasta alta. Non è stata osservata efficacia del vaccino nell'ambito delle donne con Pap test anormale al giorno 1 che erano state già infettate dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di patologie del collo dell'utero da HPV (ad es. patologie causate da ogni tipo di HPV) è stato valutato a partire da 30 giorni dopo la prima dose in 17.599 individui arruolati nei due studi di efficacia di fase III (Protocolli 013 e 015). Tra le donne che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV e che avevano un Pap test negativo al Giorno 1, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di CIN 2/3 o AIS correlati a tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino, del 42,7% (95% IC: 23,7 – 57,3) e l'incidenza dei condilomi genitali dell'82,8% (95% IC: 74,3 - 88,8) al termine dello studio.

Nella popolazione ITT modificata il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di CIN 2/3 o AIS (causati da ogni tipo di HPV) e dei condilomi genitali è risultato molto inferiore, con una riduzione rispettivamente del 18,4% (95% IC: 7,0 – 28,4) e del 62,5% (95% IC: 54,0 – 69,5), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150 individui arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015. Nella popolazione HPV-naïve (intesa come naïve ai 14 tipi di HPV più comuni e con Pap test negativo al giorno 1), Gardasil ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 41,9% (95% IC: 27,7 – 53,5) al termine dello studio. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 23,9% (95% IC: 15,2 – 31,7).

Efficacia su cross-protezione

L'efficacia di Gardasil verso CIN (ogni grado) e CIN 2/3 o AIS causati da 10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strutturalmente correlati all'HPV 16 o HPV 18, è stata valutata sulla base dei dati combinati di efficacia di Fase III (N = 17.599) dopo un follow-up mediano di 3,7 anni (al termine dello studio). L'efficacia è stata valutata rispetto ad endpoint quali patologie causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino in combinazioni pre-spezifcate. Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia verso patologie causate da singoli tipi di HPV.

L'analisi primaria è stata eseguita in popolazioni tipo-specifiche, ossia in donne sieronegative al tipo di HPV analizzato ma che potevano essere sieropositive per altri tipi di HPV (96% della popolazione complessiva). Dopo 3 anni, al primo intervallo temporale, l'analisi primaria non ha raggiunto la significatività statistica per tutti gli endpoint pre-spezifcati. I risultati finali al termine dello studio sull'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS in questa popolazione dopo un follow-up mediano di 3,7 anni sono mostrati in Tabella 4. Per gli endpoint composti, un'efficacia statisticamente significativa verso patologie da HPV è stata dimostrata contro tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 16 (soprattutto HPV 31), mentre un'efficacia non statisticamente significativa è stata osservata per tipi di HPV filogeneticamente correlati ad HPV 18 (incluso HPV 45). Relativamente ai 10 tipi singoli di HPV, la significatività statistica è stata ottenuta solo per HPV 31.

Tabella 4: Risultati per CIN 2/3 o AIS in individui[†] naïve a tipi specifici di HPV (risultati al termine dello studio)

Naïve a ≥ 1 tipo di HPV				
Endpoint composto	Gardasil ®	Placebo	% Efficacia	95% IC
	casi	casi		
(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 tipi di HPV non contenuti nel vaccino	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Tipi correlati ad HPV-16 (specie A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	< 0 - 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	< 0 - 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	< 0 - 44,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	< 0 - 61,0 [†]
Tipi correlati ad HPV-18 (specie 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 [†]
Specie A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	< 0 - 48,5 [†]
Specie A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	< 0 - 32,5 [†]
[†] Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV [‡] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31 [§] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 52 e 58 Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio				

Efficacia in donne di età compresa tra 24 e 45 anni

L'efficacia di Gardasil in donne dai 24 ai 45 anni di età è stata valutata in uno studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 019, FUTURE III), che includeva un totale di 3.817 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di un'infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano l'incidenza combinata di infezione persistente (definizione a 6 mesi), condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, e correlati all'HPV tipi 16 o 18. La durata mediana del follow-up per questo studio è stata di 4,0 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 019 per donne di 24-45 anni, nella popolazione per protocollo delle donne vaccinate con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato sino ad approssimativamente 6 anni.

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE) (cioè tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 67% delle donne era naïve (negative alla PCR e sieronegative) per tutti e 4 i tipi di HPV all'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancri del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, è stata dell'88,7% (95% IC: 78,1 – 94,8).

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancro del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 16 o 18 è stata dell'84,7% (95% IC: 67,5 – 93,7).

Efficacia in donne con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione in analisi *full set* (anche nota come popolazione ITT) includeva donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1, e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal giorno 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancro del collo dell'utero, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18, è stata del 47,2% (95% IC: 33,5 – 58,2).

L'efficacia di Gardasil verso l'incidenza combinata di infezione persistente, condilomi genitali, lesioni della vulva e della vagina, CIN di qualunque grado, AIS, e cancro del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18, è stata del 41,6% (95% IC: 24,3 – 55,2).

Efficacia nelle donne (da 16 a 45 anni) con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale (sieropositive) che non era più rilevabile all'inizio della vaccinazione (negative alla PCR)

Nelle analisi post hoc dei soggetti (che hanno ricevuto almeno una dose di vaccino) con evidenza di infezione pregressa con un tipo di HPV vaccinale (sieropositivi) che non era più rilevabile (negativi alla PCR) all'inizio della vaccinazione, l'efficacia di Gardasil nella prevenzione di condizioni dovute alla ricorrenza dello stesso tipo di HPV era del 100% (95% IC: 62,8 - 100,0; 0 vs. 12 casi [n = 2.572 soggetti dagli studi combinati condotti in donne giovani]) nei confronti delle lesioni CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 e condilomi genitali correlati ad HPV 6, 11, 16 e 18 in donne di età da 16 a 26 anni. L'efficacia era del 68,2% (95% IC: 17,9 - 89,5; 6 vs. 20 casi [n= 832 soggetti dagli studi condotti in donne giovani ed adulte combinate]) nei confronti delle infezioni persistenti correlate ad HPV 16 e 18 in donne di età da 16 a 45 anni.

Efficacia in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia è stata valutata contro i condilomi genitali esterni, la neoplasia intraepiteliale del pene/perineale/perianale (PIN) di grado 1/2/3, e l'infezione persistente, correlati all'HPV tipi 6, 11, 16, 18.

L'efficacia di Gardasil in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 1 studio clinico di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Protocollo 020), che includeva un totale di 4.055 uomini che sono stati arruolati e vaccinati senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV. La durata mediana di follow-up è stata di 2,9 anni.

L'efficacia contro la neoplasia intraepiteliale anale (AIN gradi 1/2/3) ed il cancro anale, e l'infezione persistente intra-ale, è stata valutata in un sottogruppo di 598 uomini (GARDASIL = 299; placebo = 299), appartenenti al Protocollo 020, che hanno auto-dichiarato di avere rapporti sessuali con altri uomini (popolazione MSM).

La popolazione MSM ha un rischio maggiore di infezione anale da HPV rispetto alla popolazione generale; si presume che un beneficio assoluto della vaccinazione in termini di prevenzione del cancro anale nella popolazione generale sia molto basso.

L'infezione da HIV è stato un criterio di esclusione (vedere anche paragrafo 4.4).

Efficacia in uomini naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16, 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE - ossia tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente l'83% degli uomini (87% di soggetti eterosessuali e 61% di soggetti appartenenti alla popolazione MSM) era naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV al momento dell'arruolamento.

La neoplasia intraepiteliale anale (AIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato a severo) è stata utilizzata negli studi clinici quale marcatore clinico surrogato del cancro anale.

I risultati di efficacia per i relativi endpoints analizzati alla fine dello studio (durata mediana di follow-up = 2,4 anni) nella popolazione per protocollo sono presentati nella Tabella 5. L'efficacia contro la PIN di grado 1/2/3 non è stata dimostrata.

Tabella 5: Efficacia di Gardasil contro le lesioni genitali esterne nella popolazione PPE di uomini di età compresa tra 16 e 26 anni di età*

Endpoint	Gardasil		Placebo		% Efficacia (95% IC)
	N	Numero di casi	N	Numero di casi	
Lesioni genitali esterne correlate ad HPV 6/11/16/18					
Lesioni genitali esterne	1394	3	1404	32	90,6 (70,1 - 98,2)
Condilomi genitali	1394	3	1404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100,0 (-52,1 - 100,0)

* i soggetti inclusi nella popolazione PPE hanno ricevuto tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, non hanno avuto nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio ed erano naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7).

Alla fine dell'analisi dello studio condotto rispetto alle lesioni anali nella popolazione MSM (durata mediana di follow-up di 2,15 anni), l'effetto preventivo contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 6, 11, 16, 18 è stato del 74,9% (95% IC: 8,8 – 95,4; 3/194 casi vs 13/208) e contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 16 o 18 è stato dell'86,6% (95% IC: 0,0 – 99,7; 1/194 casi vs 8/208).

La durata della protezione contro il cancro anale attualmente non è nota. Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 020 per uomini di 16-26 anni, nella popolazione per protocollo degli uomini vaccinati con Gardasil nello studio base, nessun caso di patologie da HPV (condilomi genitali correlati ad HPV 6/11, lesioni genitali esterne da HPV 6/11/16/18 e AIN di ogni grado da HPV 6/11/16/18 nella popolazione MSM) è stato osservato sino ad approssimativamente 6 anni.

Efficacia negli uomini con o senza infezione o patologia pregresse da HPV 6, 11, 16 o 18

La popolazione in analisi *full set* (anche nota come popolazione ITT) includeva uomini che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1, e per i quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal giorno 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale maschile adulta rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento.

L'efficacia di Gardasil contro i condilomi genitali esterni da HPV 6, 11, 16, 18, è stata pari al 68,1% (95% IC: 48,8 - 79,3).

L'efficacia di Gardasil contro l'AIN 2/3 correlata ad HPV 6, 11, 16 o 18 e HPV 16 e 18, nel sottostudio MSM, è stata rispettivamente del 54,2% (95% IC: 18,0 - 75,3; 18/275 casi vs 39/276 casi) e del 57,5% (95% IC: -1,8 - 83,9; 8/275 casi vs 19/276 casi).

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie da HPV in uomini di età compresa tra i 16 ed i 26 anni

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di lesioni genitali esterne è stato valutato dopo la prima dose in 2.545 soggetti arruolati nello studio di efficacia di fase III (Protocollo 020). Tra gli uomini che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di lesioni genitali esterne correlate ai tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino dell'81,5% (95% IC: 58,0 - 93,0).

Nella popolazione in analisi *full set* (FAS) il beneficio del vaccino rispetto all'incidenza complessiva di lesioni genitali esterne (EGL) è stato inferiore, con una riduzione del 59,3% (95% IC: 40,0 - 72,9), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

Impatto sulle biopsie e procedure terapeutiche conclusive

L'impatto di Gardasil sul tasso delle biopsie effettuate e dei trattamenti di EGL indipendentemente dai tipi di HPV è stato valutato in 2.545 individui arruolati nel Protocollo 020. Nella popolazione HPV-naïve (naïve ai 14 tipi comuni di HPV) Gardasil ha ridotto la percentuale di uomini che hanno avuto una biopsia del 54,2% (95% IC: 28,3 - 71,4) e la percentuale di quelli che sono stati trattati del 47,7% (95% IC: 18,4 - 67,1), al termine dello studio. Nella popolazione FAS, la corrispondente riduzione è stata del 45,7% (95% IC: 29,0 - 58,7) e 38,1% (95% IC: 19,4 - 52,6).

Immunogenicità

Test per misurare la risposta immunitaria

Per i vaccini HPV non è stato identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione.

L'immunogenicità di Gardasil è stata valutata in 20.132 ragazze e donne di età compresa tra 9 e 26 anni (Gardasil n = 10.723; placebo n = 9.409), in 5.417 ragazzi e uomini di età compresa tra 9 e 26 anni (Gardasil n = 3.109; placebo n = 2.308), ed in 3.819 donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Gardasil n = 1.911; placebo n = 1.908).

Per valutare l'immunogenicità a ciascun tipo contenuto nel vaccino, sono stati utilizzati saggi immunologici tipo-specifici, in particolare il saggio competitivo basato sulla tecnologia Luminex (cLIA) con standard tipo-specifici. Questo saggio misura gli anticorpi contro un singolo epitopo neutralizzante per ciascun tipo specifico di HPV.

Risposte immunitarie a Gardasil ad 1 mese dopo la dose 3

Nel corso degli studi clinici condotti in donne di età compresa tra 16 e 26 anni, il 99,8%, 99,8%, 99,8%, e 99,5% degli individui che avevano ricevuto Gardasil ha mostrato sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3. Nel corso dello studio clinico condotto in donne di età compresa tra 24 e 45 anni, il 98,4%, 98,1%, 98,8%, e 97,4% degli individui che avevano ricevuto Gardasil hanno mostrato la sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3. Negli studi clinici condotti sugli uomini da 16 a 26 anni, il 98,9%, 99,2%, 98,8% e 97,4% degli individui che avevano ricevuto Gardasil sono divenuti sieropositivi per HPV 6, HPV 11, HPV 16 e HPV 18, rispettivamente, 1 mese dopo la dose 3. Gardasil ha indotto un'elevata media geometrica di titoli anticorpali (GMTs) anti-HPV 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati.

Come atteso per le donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Protocollo 019) i titoli anticorpali erano più bassi rispetto a quanto osservato nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

I livelli anti-HPV negli individui del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino. Inoltre i livelli anti-HPV (GMTs) negli individui vaccinati sono rimasti al valore del cut-off sierico o superiore durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III (riferirsi al paragrafo sulla *Persistenza della risposta immunitaria di Gardasil negli studi clinici*).

“Bridging” di efficacia di Gardasil tra donne e ragazze

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l’immunogenicità di Gardasil in ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo delle vaccinate, una quota variabile dal 99,1 al 100% ha mostrato la sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell’arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 6 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne di età compresa tra 16 e 26 anni.

Tabella 6: Bridging di immunogenicità tra ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni e donne di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Donne di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	915	929 (874 - 987)	2631	543 (526 - 560)
HPV 11	915	1303 (1223 - 1388)	2655	762 (735 - 789)
HPV 16	913	4909 (4548 - 5300)	2570	2294 (2185 - 2408)
HPV 18	920	1040 (965 - 1120)	2796	462 (444 - 480)

Le risposte anti-HPV al mese 7 nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l’efficacia era stata definita negli studi di fase III. L’immunogenicità era correlata all’età e al Mese 7 i livelli anti-HPV erano significativamente più alti negli individui più giovani di età inferiore a 12 anni rispetto a quelli di età superiore.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, è estrapolata l’efficacia di Gardasil nelle ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018 per le ragazze di 9-15 anni vaccinate con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato dopo un periodo di follow-up mediano di approssimativamente 6,9 anni.

“Bridging” di efficacia di Gardasil tra uomini e ragazzi

Tre studi clinici (Protocolli 016, 018 e 020) sono stati utilizzati per confrontare l’immunogenicità di Gardasil in ragazzi dai 9 ai 15 anni rispetto a uomini di età compresa tra i 16 ed i 26 anni. Nel gruppo dei vaccinati, dal 97,4 al 99,9% ha mostrato sieropositività a tutti i sierotipi contenuti nel vaccino nell’arco di 1 mese dalla dose 3.

La Tabella 7 confronta le GMT anti-HPV 6, 11, 16 e 18, in ragazzi dai 9 ai 15 anni rispetto a quelle di uomini dai 16 ai 26 anni 1 mese dopo la dose 3.

Tabella 7: Bridging di immunogenicità tra ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni e uomini di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA

	Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni		Uomini di età compresa tra 16 e 26 anni	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
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 - titolo geometrico medio in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)

Le risposte anti-HPV al mese 7 per i ragazzi di età compresa tra i 9 e i 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV osservate negli uomini di età compresa tra i 16 e 26 anni per i quali è stata stabilita l'efficacia in studi di Fase III. L'immunogenicità era correlata all'età ed i livelli di anti-HPV al mese 7 erano significativamente più alti negli individui più giovani.

Sulla base di tale bridging di immunogenicità, si deduce l'efficacia di Gardasil nei ragazzi di età compresa tra i 9 ed i 15 anni.

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018 per i ragazzi di 9-15 anni vaccinati con Gardasil nello studio base, nessun caso di malattie da HPV (lesioni genitali esterne correlate ad HPV tipi 6/11/16/18) è stato osservato dopo un periodo di follow-up mediano di approssimativamente 6,5 anni.

Persistenza della risposta immunitaria di Gardasil

Un sottogruppo di individui arruolati negli studi di Fase III è stato seguito per un periodo a lungo termine rispetto alla sicurezza, immunogenicità, ed efficacia del vaccino. Il saggio Total IgG Luminex Immunoassay (IgG LIA) è stato usato per valutare la persistenza della risposta immunitaria in aggiunta al saggio cLIA.

In tutte le popolazioni (donne di 9 – 45 anni, uomini di 9 – 26 anni), picchi cLIA di GMTs anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18, sono stati osservati al Mese 7. Successivamente, le GMTs sono declinate durante i Mesi 24-48 e si sono poi stabilizzate. L'esatta durata dell'immunità a seguito di una serie di 3 dosi non è stata stabilita ed è attualmente in esame.

Ragazze e ragazzi vaccinati con Gardasil a 9-15 anni di età nello studio base Protocollo 018 saranno seguiti sino a 10,5 anni in uno studio di estensione. In funzione del tipo di HPV, il 64-97% e 89-100% dei soggetti sono risultati sieropositivi rispettivamente al cLIA e IgG LIA a distanza di 8 anni dalla vaccinazione (vedere Tabella 8).

Tabella 8: dati di immunogenità a lungo termine (popolazione per protocollo) sulla base della percentuale di soggetti sieropositivi come misurato con saggi cLIA e IgG LIA (Protocollo 018) ad 8 anni, in ragazze e ragazzi di 9-15 anni di età

	cLIA		IgG LIA	
	n	% di soggetti sieropositivi	n	% di soggetti sieropositivi
HPV 6	439	88%	387	94%
HPV 11	439	89%	387	89%
HPV 16	436	97%	382	100%
HPV 18	440	64%	385	89%

Donne vaccinate con Gardasil a 16-23 anni di età nello studio base Protocollo 015 saranno seguite sino a 14 anni in uno studio di estensione. Nove anni dopo la vaccinazione, il 94%, 96%, 99% e 60% delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo

con saggio cLIA, ed il 98%, 96%, 100% e 91% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Donne vaccinate con Gardasil a 24-45 anni di età nello studio base Protocollo 019 saranno seguite sino a 10 anni in uno studio di estensione. Sei anni dopo la vaccinazione, l'89%, 92%, 97% e 45% delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e l'88%, 84%, 100% e 82% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Uomini vaccinati con Gardasil a 16-26 anni di età nello studio base Protocollo 020 saranno seguiti sino a 10 anni in uno studio di estensione. Sei anni dopo la vaccinazione, l'84%, 87%, 97% e 48% degli uomini è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e l'89%, 86%, 100% e 82% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

In questi studi, gli individui che erano anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18 sieronegativi con il saggio cLIA, erano ancora protetti contro la malattia clinica dopo un follow-up di 9 anni per le donne di 16-23 anni, di 6 anni per le donne di 24-45 anni, e di 6 anni per gli uomini di 16-26 anni.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

L'evidenza di una risposta anamnestica è stata osservata in donne vaccinate che erano sieropositive ai relativi tipi di HPV prima della vaccinazione. Inoltre, un sottogruppo di donne vaccinate che ha ricevuto una dose addizionale di Gardasil 5 anni dopo l'inizio del ciclo di vaccinazione, ha mostrato una rapida e forte risposta anamnestica con livelli di GMTs anti-HPV superiori a quelli osservati un mese dopo la dose 3.

Soggetti con infezione da HIV

Uno studio accademico che ha documentato la sicurezza e l'immunogenicità di Gardasil, è stato condotto su 126 soggetti con infezione da HIV di età compresa tra 7 e 12 anni (di cui 96 vaccinati con Gardasil). La sieroconversione rispetto a tutti e quattro gli antigeni è avvenuta in più del 96% dei soggetti. Le GMTs sono state leggermente inferiori rispetto a quanto riportato in altri studi in soggetti della stessa età senza infezione da HIV. La rilevanza clinica della minore risposta non è nota. Il profilo di sicurezza è stato simile a quello dei soggetti senza infezione da HIV in altri studi. I livelli di CD4 o HIV RNA misurati nel plasma non sono stati influenzati dalla vaccinazione.

Risposta immunitaria a Gardasil usando una schedula a 2 dosi in soggetti dai 9 ai 13 anni di età

Uno studio clinico ha mostrato che tra le ragazze che hanno ricevuto 2 dosi di vaccino HPV a 6 mesi di distanza, le risposte anticorpali ai 4 tipi di HPV, un mese dopo l'ultima dose, non erano inferiori alle risposte osservate tra le giovani donne che hanno ricevuto 3 dosi di vaccino entro 6 mesi.

Al mese 7, nella popolazione per protocollo, la risposta immunitaria nelle ragazze dai 9 ai 13 anni di età (n = 241) che avevano ricevuto 2 dosi di Gardasil (a 0, 6 mesi) era non inferiore ed era numericamente più alta della risposta immunitaria in donne dai 16 ai 26 anni di età (n = 246) che avevano ricevuto 3 dosi di Gardasil (a 0, 2, 6 mesi).

Al follow-up a 36 mesi, le GMT nelle ragazze (2 dosi, n = 86) sono rimaste non inferiori alle GMT nelle donne (3 dosi, n = 86) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Nello stesso studio, in ragazze dai 9 ai 13 anni di età, la risposta immunitaria dopo una schedula a 2 dosi è stata numericamente più bassa rispetto ad una schedula a 3 dosi (n = 248 al mese 7; n = 82 al mese 36). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

La durata della protezione di una schedula a 2 dosi di Gardasil non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità in dose singola e dose-ripetuta e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

Gardasil ha indotto in ratti in gravidanza risposte anticorpali specifiche contro HPV tipi 6, 11, 16 e 18, a seguito di singole o multiple iniezioni intramuscolari. Anticorpi contro tutti e quattro i tipi di HPV sono stati trasmessi alla progenie durante la gestazione e probabilmente durante l'allattamento. Non ci sono stati effetti correlati al trattamento sui parametri dello sviluppo, sul comportamento, sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità della progenie.

La somministrazione di Gardasil in ratti maschi al dosaggio intero previsto nell'uomo (120 mcg di proteina totale) non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva, incluse la fertilità, la conta e la motilità degli spermatozoi, e sui testicoli non stati osservate modifiche evidenti o istomorfologiche correlate al vaccino, né effetti sul peso dei testicoli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
L-istidina
Polisorbato 80
Sodio borato
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare. Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), senza ago o con 1 o 2 aghi separati – confezione da 1, 10 o 20 dosi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gardasil è fornito in una siringa preriempita pronta per l'uso, per la somministrazione per iniezione intramuscolare (i.m.) da effettuare preferibilmente nella regione deltoidea del braccio. Nel caso in cui vengano forniti nella confezione 2 aghi di misure differenti, scegliere l'ago appropriato per eseguire la somministrazione i.m. in base alla corporatura ed al peso del paziente. I prodotti medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di materiale particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il vaccino in presenza di particolato o se il colore appare alterato. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Uso della siringa preriempita

Agitare accuratamente prima dell'uso. Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come abitualmente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2006
Data del rinnovo più recente: 22 Settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Merck Sharp & Dohme Corp.
Sumneytown Pike
P.O. Box 4
West Point
PA 19486
USA

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
NL-2031 Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO
Gardasil, sospensione iniettabile - flaconcino monodose, confezione da 1, 10, 20**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile.
Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 dose (0,5 ml) contiene:
Proteina L1 Tipo 6 di HPV 20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV 20 µg

adsorbita su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 mg Al).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile.
1 flaconcino monodose da 0,5 ml.
10 flaconcini monodose da 0,5 ml ciascuno.
20 flaconcini monodose da 0,5 ml ciascuno.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).
Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/YYYY

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/357/001 – confezione da 1
EU/1/06/357/002 – confezione da 10
EU/1/06/357/018 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Testo dell'etichetta del flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gardasil, sospensione iniettabile.
Uso i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP MM/YYYY

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose da 0,5 ml.

6. ALTRO

Sanofi Pasteur MSD SNC

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO
Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita senza ago, confezione da 1, 10, 20**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 dose (0,5 ml) contiene:
Proteina L1 Tipo 6 di HPV 20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV 20 µg

adsorbita su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 mg Al).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 dose, in siringa preriempita da 0,5 ml senza ago.
10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml senza aghi.
20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml senza aghi.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).
Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/YYYY

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC

162 avenue Jean Jaurès

69007 Lyon

Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/357/003 – confezione da 1

EU/1/06/357/004 – confezione da 10

EU/1/06/357/019 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO
Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con 1 ago, confezione da 1, 10, 20**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 dose (0,5 ml) contiene:
Proteina L1 Tipo 6 di HPV 20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV 20 µg

adsorbita su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 mg Al).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 dose, in siringa preriempita da 0,5 ml con 1 ago.
10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con 1 ago ciascuna.
20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con 1 ago ciascuna.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).
Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/YYYY

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/357/005 – confezione da 1
EU/1/06/357/006 – confezione da 10
EU/1/06/357/020 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO
Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con 2 aghi, confezione da 1, 10, 20**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito).

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

1 dose (0,5 ml) contiene:
Proteina L1 Tipo 6 di HPV 20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV 40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV 20 µg

adsorbita su alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 mg Al).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.
1 dose, in siringa preriempita da 0,5 ml con 2 aghi.
10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con 2 aghi ciascuna.
20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con 2 aghi ciascuna.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).
Agitare bene prima dell'uso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. MM/YYYY

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/357/007 – confezione da 1
EU/1/06/357/008 – confezione da 10
EU/1/06/357/021 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Testo dell'etichetta della siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Uso i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP MM/YYYY

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose da 0,5 ml.

6. ALTRO

Sanofi Pasteur MSD SNC

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO
(flaconcino)**

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Gardasil, sospensione iniettabile

Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito)

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino ricevi la vaccinazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Gardasil e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Gardasil
3. Come viene somministrato Gardasil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gardasil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Gardasil e a che cosa serve

Gardasil è un vaccino. La vaccinazione con Gardasil è indicata per la protezione contro le patologie causate dal Papillomavirus Umano (HPV) di tipo 6, 11, 16 e 18.

Queste patologie includono lesioni precancerose dei genitali femminili (collo dell'utero, vulva e vagina); lesioni precancerose dell'ano e condilomi genitali in maschi e femmine; cancro del collo dell'utero e dell'ano. L'HPV tipi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero, il 75-80% dei casi di cancro dell'ano, il 70% delle lesioni precancerose correlate ad HPV della vulva e della vagina, ed il 75% delle lesioni precancerose correlate ad HPV dell'ano. L'HPV tipi 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.

Gardasil è indicato per prevenire queste patologie. Il vaccino non è impiegato per il trattamento delle patologie correlate all'HPV. Gardasil non ha alcun effetto nei soggetti che hanno già un'infezione persistente o una patologia associata con uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino. Tuttavia, in soggetti che sono stati già infettati da uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino, Gardasil può ancora proteggere contro le patologie associate con gli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Gardasil non può causare le malattie dalle quali protegge.

Gardasil produce la formazione di anticorpi specifici per tipo virale e nel corso degli studi clinici ha dimostrato di prevenire le patologie correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 nelle donne di età compresa tra 16 e 45 anni e negli uomini di età compresa tra 16 e 26 anni. Il vaccino produce inoltre la formazione di anticorpi tipo-specifici in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Gardasil deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Gardasil

Non le deve essere somministrato Gardasil se:

- lei o il bambino siete allergici (ipersensibili) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gardasil (elencati come "eccipienti" – vedere paragrafo 6);
- lei o il bambino avete sviluppato una reazione allergica dopo aver ricevuto una dose di Gardasil;
- lei o il bambino presentate una malattia con febbre alta. Tuttavia, un lieve rialzo febbrile o una

infezione delle vie respiratorie superiori (per esempio un raffreddore) non costituiscono di per sé un motivo per rimandare la vaccinazione.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere, prima della vaccinazione, se lei o il bambino:

- avete un disturbo della coagulazione (una malattia che comporta un sanguinamento superiore alla norma), quale per esempio l'emofilia;
- avete un sistema immunitario indebolito, per esempio a causa di un difetto genetico, di un'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario.

Si può verificare (soprattutto negli adolescenti) svenimento, talvolta accompagnato da cadute, a seguito di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se è svenuto in occasione di una precedente iniezione.

Come per tutti i vaccini, Gardasil potrebbe non proteggere completamente il 100% dei soggetti vaccinati.

Gardasil non proteggerà contro ogni tipo di Papillomavirus Umano. Pertanto si deve mantenere l'uso di appropriate precauzioni contro le malattie a trasmissione sessuale.

Gardasil non proteggerà dalle malattie che non sono causate dal Papillomavirus Umano.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale controllo del collo dell'utero. Lei dovrà continuare a seguire le indicazioni del medico in merito allo striscio cervicale/Pap tests e alle misure preventive e protettive.

Quali altre informazioni importanti lei o il bambino dovete conoscere su Gardasil

La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Sono in corso studi a più lungo termine per determinare se sia necessaria una dose di richiamo.

Altri medicinali o vaccini e Gardasil

Gardasil può essere somministrato insieme con un vaccino dell'epatite B o con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV), in siti separati di iniezione (in un'altra parte del corpo, per esempio l'altro braccio o l'altra gamba) durante la stessa seduta vaccinale.

Gardasil può non avere un effetto ottimale se:

- impiegato insieme con medicinali che deprimono il sistema immunitario.

Nel corso degli studi clinici l'impiego di contraccettivi orali (per esempio la pillola) o di altro tipo non ha ridotto la protezione conferita da Gardasil.

Riferisca al medico o al farmacista se lei o il bambino state assumendo o avete recentemente assunto un qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali non soggetti a prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gardasil può essere somministrato a donne che sono in allattamento o che intendono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

3. Come viene somministrato Gardasil

Gardasil viene somministrato per iniezione dal medico. Gardasil è indicato per gli adolescenti e gli adulti a partire dai 9 anni di età.

Se ha un'età compresa tra 9 e 13 anni

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi:

- Prima iniezione: alla data stabilita
- Seconda iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata entro 6 mesi dalla prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi:

- Prima iniezione: alla data stabilita
- Seconda iniezione: 2 mesi dopo la prima iniezione
- Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

La seconda dose deve essere somministrata almeno ad un mese di distanza dalla prima dose e la terza dose deve essere somministrata ad almeno 3 mesi di distanza dalla seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno. Si rivolga al medico per maggiori informazioni in merito.

Se ha un'età pari o superiore a 14 anni

Gardasil deve essere somministrato in accordo alla schedula a 3 dosi:

- Prima iniezione: alla data stabilita
- Seconda iniezione: 2 mesi dopo la prima iniezione
- Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno. Si rivolga al medico per maggiori informazioni in merito.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Gardasil completino il ciclo vaccinale con Gardasil.

Gardasil verrà somministrato per iniezione intramuscolare (preferibilmente il muscolo del braccio o della coscia).

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o soluzioni.

Se dimentica una dose di Gardasil:

Se dovesse saltare una delle iniezioni pianificate, il medico deciderà quando somministrarle la dose mancante.

E' importante che lei segua le indicazioni del medico o del personale sanitario in merito alle successive sedute vaccinali per la somministrazione delle dosi rimanenti. Se dimentica di andare dal medico al tempo stabilito, o non le è possibile andare, chiedi consiglio al medico. Quando viene somministrato Gardasil come prima dose, il completamento del ciclo vaccinale deve essere fatto con Gardasil e non con un altro vaccino HPV.

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio in merito all'uso di questo vaccino, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, Gardasil può causare effetti indesiderati sebbene non in tutti i soggetti.

I seguenti effetti indesiderati possono essere osservati dopo l'uso di Gardasil:

Molto comunemente (in più di 1 paziente su 10), gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: dolore, gonfiore e arrossamento. E' stata osservata anche cefalea.

Comunemente (in più di 1 paziente su 100), gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: formazione di ecchimosi, prurito, dolore alle estremità. Sono stati riportati anche febbre e nausea.

Raramente (meno di 1 paziente su 1000), ponfi (orticaria).

Molto raramente (meno di 1 paziente su 10.000), è stata riportata difficoltà nella respirazione (broncospasmo).

Quando Gardasil è stato somministrato con un vaccino di richiamo combinato della difterite, del tetano, della pertosse [componente acellulare] e della poliomielite [inattivata] durante la stessa seduta vaccinale, gonfiore al sito di iniezione e cefalea sono stati riportati con una frequenza maggiore.

Effetti indesiderati che sono stati segnalati durante la commercializzazione includono:

È stato segnalato svenimento, talvolta accompagnato da tremiti o irrigidimento. Sebbene gli episodi di svenimento non siano comuni, i soggetti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione per 15 minuti a seguito della somministrazione del vaccino HPV.

Sono state segnalate reazioni allergiche che possono includere difficoltà nella respirazione, affaticamento nella respirazione (broncospasmo), orticaria e rash. Alcune di queste reazioni sono state gravi.

Come con tutti i vaccini, durante l'impiego diffuso del vaccino sono stati riportati effetti indesiderati che includono: ingrossamento dei linfonodi (collo, ascelle, inguine); debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia, alle gambe ed alla parte superiore del corpo, o confusione (sindrome di Guillain-Barrè, encefalomielite disseminata acuta); capogiri, vomito, dolore alle articolazioni, indolenzimento muscolare, stanchezza e debolezza inusuali, brividi, sensazione generale di malessere, sanguinamento o formazione di ecchimosi più facilmente della norma, e infezione della pelle al sito di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Gardasil

Tenere il vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta del flaconcino e

sull'astuccio esterno (dopo l'abbreviazione EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Gardasil

I principi attivi sono: proteine non infettive altamente purificate per ciascun tipo di Papillomavirus Umano (6, 11, 16 e 18).

Ciascuna dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina ^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al).

Gli eccipienti presenti nella sospensione di vaccino sono:

Sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Gardasil e contenuto della confezione

1 dose di Gardasil sospensione iniettabile contiene 0,5 ml.

Prima di agitare, Gardasil si presenta come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo una accurata agitazione si presenta come un liquido bianco opalescente.

Gardasil è disponibile in confezioni da 1, 10 o 20 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Sanofi Pasteur MSD SNC

162 avenue Jean Jaurès

69007 Lione

Francia

Produttore

Merck Sharp and Dohme

B.V., Waarderweg, 39

2031 BN Haarlem

Olanda

Per ulteriori informazioni su Gardasil, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
Ελλάδα BIANEΕ A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta a: MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o operatori sanitari:

Il vaccino deve essere utilizzato così come fornito; non è necessaria alcuna diluizione o ricostituzione. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agitare bene prima dell'uso. Un'accurata agitazione immediatamente prima dell'uso è necessaria per mantenere in sospensione il vaccino.

I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di materiale particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare alterato.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO
(siringa preriempita)

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Gardasil, sospensione iniettabile in siringa preriempita

Vaccino del Papillomavirus Umano [Tipi 6, 11, 16, 18] (Ricombinante, adsorbito)

Legga attentamente questo foglio prima che Lei o il bambino riceviate la vaccinazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Gardasil e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Gardasil
3. Come viene somministrato Gardasil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gardasil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Gardasil e a che cosa serve

Gardasil è un vaccino. La vaccinazione con Gardasil è indicata per la protezione contro le patologie causate dal Papillomavirus Umano (HPV) di tipo 6, 11, 16 e 18.

Queste patologie includono lesioni precancerose dei genitali femminili (collo dell'utero, vulva e vagina); lesioni precancerose dell'ano e condilomi genitali in maschi e femmine; cancro del collo dell'utero e dell'ano. L'HPV tipi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero, il 75-80% dei casi di cancro dell'ano, il 70% delle lesioni precancerose correlate ad HPV della vulva e della vagina, ed il 75% delle lesioni precancerose correlate ad HPV dell'ano. L'HPV tipi 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.

Gardasil è indicato per prevenire queste patologie. Il vaccino non è impiegato per il trattamento delle patologie correlate all'HPV. Gardasil non ha alcun effetto nei soggetti che hanno già un'infezione persistente o una patologia associata con uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino. Tuttavia, in soggetti che sono stati già infettati da uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino, Gardasil può ancora proteggere contro le patologie associate con gli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Gardasil non può causare le malattie dalle quali protegge.

Gardasil produce la formazione di anticorpi specifici per tipo virale e nel corso degli studi clinici ha dimostrato di prevenire le patologie correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 nelle donne di età compresa tra 16 e 45 anni e negli uomini di età compresa tra 16 e 26 anni. Il vaccino produce inoltre la formazione di anticorpi tipo-specifici in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Gardasil deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Gardasil

Non le deve essere somministrato Gardasil se:

- lei o il bambino siete allergici (ipersensibili) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gardasil (elencati come "eccipienti" – vedere paragrafo 6);
- lei o il bambino avete sviluppato una reazione allergica dopo aver ricevuto una dose di Gardasil;
- lei o il bambino presentate una malattia con febbre alta. Tuttavia, un lieve rialzo febbrile o una infezione delle vie respiratorie superiori (per esempio un raffreddore) non costituiscono di per sé

un motivo per rimandare la vaccinazione.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere, prima della vaccinazione, se lei o il bambino:

- avete un disturbo della coagulazione (una malattia che comporta un sanguinamento superiore alla norma), quale per esempio l'emofilia;
- avete un sistema immunitario indebolito, per esempio a causa di un difetto genetico, di un'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario.

Si può verificare (soprattutto negli adolescenti) svenimento, talvolta accompagnato da cadute, a seguito di qualsiasi iniezione con ago. Pertanto, informi il medico o l'infermiere se è svenuto in occasione di una precedente iniezione.

Come per tutti i vaccini, Gardasil potrebbe non proteggere completamente il 100% dei soggetti vaccinati.

Gardasil non proteggerà contro ogni tipo di Papillomavirus Umano. Pertanto si deve mantenere l'uso di appropriate precauzioni contro le malattie a trasmissione sessuale.

Gardasil non proteggerà dalle malattie che non sono causate dal Papillomavirus Umano.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale controllo del collo dell'utero. Lei dovrà continuare a seguire le indicazioni del medico in merito all'esecuzione dello striscio cervicale/Pap tests e alle misure preventive e protettive.

Quali altre informazioni importanti lei o il bambino dovete conoscere su Gardasil

La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Sono in corso studi a più lungo termine per determinare se sia necessaria una dose di richiamo.

Altri medicinali o vaccini o Gardasil

Gardasil può essere somministrato insieme con un vaccino dell'epatite B o con un vaccino di richiamo combinato contenente la difterite (d) ed il tetano (T) insieme con la pertosse [componente acellulare] (ap) e/o la poliomielite [inattivata] (IPV) (vaccini dTap, dT-IPV, dTap-IPV), in siti separati di iniezione (in un'altra parte del corpo, per esempio l'altro braccio o l'altra gamba) durante la stessa seduta vaccinale.

Gardasil può non avere un effetto ottimale se:

- impiegato insieme con medicinali che deprimono il sistema immunitario.

Nel corso degli studi clinici l'impiego di contraccettivi orali (per esempio la pillola) o di altro tipo non ha ridotto la protezione conferita da Gardasil.

Riferisca al medico o al farmacista se lei o il bambino state assumendo o avete recentemente assunto un qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali non soggetti a prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gardasil può essere somministrato a donne che sono in allattamento o che intendono allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono stati condotti studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

3. Come viene somministrato Gardasil

Gardasil viene somministrato per iniezione dal medico. Gardasil è indicato per gli adolescenti e gli adulti a partire dai 9 anni di età.

Se ha un'età compresa tra 9 e 13 anni

Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 2 dosi:

- Prima iniezione: alla data stabilita
- Seconda iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

Se la seconda dose di vaccino viene somministrata entro 6 mesi dalla prima dose, una terza dose deve essere sempre somministrata.

Alternativamente Gardasil può essere somministrato in accordo ad una schedula a 3 dosi:

- Prima iniezione: alla data stabilita
- Seconda iniezione: 2 mesi dopo la prima iniezione
- Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

La seconda dose deve essere somministrata almeno ad un mese di distanza dalla prima dose e la terza dose deve essere somministrata ad almeno 3 mesi di distanza dalla seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno. Si rivolga al medico per maggiori informazioni in merito.

Se ha un'età pari o superiore a 14 anni

Gardasil deve essere somministrato in accordo alla schedula a 3 dosi:

- Prima iniezione: alla data stabilita
- Seconda iniezione: 2 mesi dopo la prima iniezione
- Terza iniezione: 6 mesi dopo la prima iniezione

La seconda dose deve essere somministrata almeno un mese dopo la prima dose e la terza dose deve essere somministrata almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro un periodo di 1 anno. Si rivolga al medico per maggiori informazioni in merito.

Si raccomanda che i soggetti che ricevono una prima dose di Gardasil completino il ciclo vaccinale con Gardasil.

Gardasil verrà somministrato per iniezione intramuscolare (preferibilmente il muscolo del braccio o della coscia).

Il vaccino non deve essere miscelato nella stessa siringa con altri vaccini o soluzioni.

Se dimentica una dose di Gardasil:

Se dovesse saltare una delle iniezioni pianificate, il medico deciderà quando somministrarle la dose mancante.

E' importante che lei segua le indicazioni del medico o del personale sanitario in merito alle successive sedute vaccinali per la somministrazione delle dosi rimanenti. Se dimentica di andare dal medico al tempo stabilito, o non le è possibile andare, chiedi consiglio al medico. Quando viene somministrato Gardasil come prima dose, il completamento del ciclo vaccinale deve essere fatto con Gardasil e non con un altro vaccino HPV.

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio in merito all'uso di questo vaccino, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, Gardasil può causare effetti indesiderati sebbene non in tutti i soggetti.

I seguenti effetti indesiderati possono essere osservati dopo l'uso di Gardasil:

Molto comunemente (in più di 1 paziente su 10) gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: dolore, gonfiore e arrossamento. E' stata osservata anche cefalea.

Comunemente (in più di 1 paziente su 100), gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: formazione di ecchimosi, prurito, dolore alle estremità. Sono stati riportati anche febbre e nausea.

Raramente (meno di 1 paziente su 1000), ponfi (orticaria).

Molto raramente (meno di 1 paziente su 10.000) è stata riportata difficoltà nella respirazione (broncospasmo).

Quando Gardasil è stato somministrato con un vaccino di richiamo combinato della difterite, del tetano, della pertosse [componente acellulare] e della poliomielite [inattivata] durante la stessa seduta vaccinale, gonfiore al sito di iniezione e cefalea sono stati riportati con una frequenza maggiore.

Effetti indesiderati che sono stati segnalati durante la commercializzazione includono:

È stato segnalato svenimento, talvolta accompagnato da tremori o irrigidimento. Sebbene gli episodi di svenimento non siano comuni, i soggetti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione per 15 minuti a seguito della somministrazione del vaccino HPV.

Sono state segnalate reazioni allergiche che possono includere difficoltà nella respirazione, affaticamento nella respirazione (broncospasmo), orticaria e rash. Alcune di queste reazioni sono state gravi.

Come con tutti i vaccini, durante l'impiego diffuso del vaccino sono stati riportati effetti indesiderati che includono: ingrossamento dei linfonodi (collo, ascelle, inguine); debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia, alle gambe ed alla parte superiore del corpo, o confusione (sindrome di Guillain-Barrè, encefalomielite disseminata acuta; capogiri, vomito, dolore alle articolazioni, indolenzimento muscolare, stanchezza e debolezza inusuali, brividi, sensazione generale di malessere, sanguinamento o formazione di ecchimosi più facilmente della norma, e infezione della pelle al sito di iniezione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Gardasil

Tenere il vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare questo vaccino dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta della siringa e sull'astuccio esterno (dopo l'abbreviazione EXP). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare la siringa nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Gardasil

I principi attivi sono: proteine non infettive altamente purificate per ciascun tipo di Papillomavirus Umano (6, 11, 16 e 18).

Ciascuna dose (0,5 ml) contiene circa:

Proteina ^{2,3} L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano ¹	40 microgrammi
Proteina ^{2,3} L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano ¹	20 microgrammi

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

² proteina L1 sotto forma di particelle simili al virus prodotte da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Ceppo 1895)) mediante tecnologia da DNA ricombinante.

³ adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (0,225 milligrammi di Al).

Gli eccipienti presenti nella sospensione di vaccino sono:

Sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 80, sodio borato ed acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Gardasil e contenuto della confezione

1 dose di Gardasil sospensione iniettabile contiene 0,5 ml.

Prima di agitare, Gardasil si presenta come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo una accurata agitazione si presenta come un liquido bianco opalescente.

Gardasil è disponibile in confezioni da 1, 10 o 20 siringhe preriempite.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Sanofi Pasteur MSD SNC
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lione
Francia

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su Gardasil, contatti il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

België/Belgique/Belgien Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	Italia Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
България, Česká republika, Eesti, France, Hrvatska, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, România, Slovenija, Slovenská republika Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	Luxembourg/Luxemburg Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
Danmark Sanofi Pasteur Denmark filial af SPMSD AB Tlf: +45 23 32 69 29	Nederland Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.23.567.96.00
Deutschland Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	Norge Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47. 67.50.50.20
España Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	Österreich Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.890.34.91.14
Ελλάδα BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	Portugal Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
Ireland Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.468.5600	Suomi/Finland Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.565.88.30
Ísland Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	Sverige Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	United Kingdom Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44 1628 785 291

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta a: MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

- Gardasil è fornito in una siringa preriempita pronta per l'uso, per la somministrazione per iniezione intramuscolare (i.m.) da effettuare preferibilmente nella regione deltoidea del braccio.
- Nel caso in cui vengano forniti nella confezione 2 aghi di misure differenti, scegliere l'ago appropriato per eseguire la somministrazione i.m. in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di materiale particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare

alterato. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agitare accuratamente prima dell'uso. Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come abitualmente.