

**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 <sup>2,3</sup> L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup> Papillomavirus Umano = HPV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi 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 per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte 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. L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi (vedere paragrafo 5.1).

L'impiego di Gardasil deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali ove applicabili.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente schedula: 0, 2, 6 mesi.

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 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 il periodo di 1 anno.

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

Popolazione pediatrica: Gardasil non è raccomandato per l'impiego nei bambini di età inferiore ai 9 anni, poiché i dati di immunogenicità, sicurezza ed efficacia in questa fascia di età non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.1).

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. Le somministrazioni per via sottocutanea e intradermica non sono state studiate e, pertanto, non sono raccomandate (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 nei 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**

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.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati. Gardasil proteggerà soltanto contro le patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18. Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del carcinoma 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.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro i tipi HPV non contenuti nel vaccino o 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.

Non vi sono dati disponibili circa l'impiego di Gardasil in soggetti con una risposta immunitaria ridotta. I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti 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.

La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Una efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di 4 anni e mezzo dopo il completamento del ciclo di 3 dosi. Sono in corso studi di *follow-up* a più lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

### **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. La risposta al vaccino dell'epatite B è stata in qualche misura ridotta per quanto concerne le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMTs). Il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs  $\geq$  di 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).

La somministrazione concomitante di Gardasil con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), 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) che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Tuttavia, durante il programma di sviluppo clinico pre-registrativo, 2.266 donne (di cui 1.115 avevano ricevuto il vaccino e 1.151 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Nel complesso, la parte di gravidanze con esito negativo è stata paragonabile nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Per le gravidanze con inizio stimato nei 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati osservati 5 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 0 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Nelle gravidanze con inizio dopo i 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati invece osservati 10 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 16 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Le tipologie di anomalie osservate sono state consistenti con quelle generalmente osservate nelle gravidanze di donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni.

Gli studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

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 a dopo il completamento della gravidanza.

Nel corso degli studi clinici, durante il periodo di vaccinazione, un totale di 995 madri in allattamento ha ricevuto Gardasil o placebo. 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.

Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

### **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

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 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. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

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

[Molto Comuni ( $\geq 1/10$ ); Comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto rari ( $< 1/10.000$ ), inclusi rapporti isolati]

### *Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione*

Molto comune: piressia.

Molto comune: al sito di iniezione: eritema, dolore e gonfiore.

Comune: al sito di iniezione: sanguinamento, prurito.

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:

### *Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino*

Molto raro: broncospasmo.

### *Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo*

Rari: orticaria.

Sette casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 17 casi (0,18%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato qualunque nuova condizione medica durante il periodo di follow-up sino a 4 anni. Nell'ambito di 11.813 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.701 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 8 casi di artrite non specifica, di cui 6 nel gruppo Gardasil e 2 nel gruppo placebo.

## 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 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.

Dei tipi HPV contenuti nel vaccino:

- L'HPV 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di displasia del collo dell'utero di alto grado (CIN 2/3) e di adenocarcinoma in situ (AIS), e di circa il 70% dei casi di displasia della vulva di alto grado (VIN 2/3) nelle giovani donne in premenopausa. HPV 16 e 18 sono anche responsabili della maggioranza delle lesioni squamose di alto grado della vagina (VaIN 2/3). Altri tipi di HPV non contenuti nel vaccino sono responsabili del restante 20-30% dei casi di CIN 2/3, VIN 2/3 e VaIN 2/3. CIN 3 è considerato un precursore diretto del carcinoma invasivo del collo dell'utero. VIN 3 è un importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della vulva nelle giovani donne in premenopausa infettate dai tipi di HPV oncogeni.
- L'HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.
- L'HPV 6, 11, 16 e 18 sono responsabili per una quota variabile dal 35 al 50% di CIN1 o displasia di basso grado del collo dell'utero.

#### *Studi clinici*

L'efficacia di Gardasil 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 di età compresa tra 16 e 26 anni che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoints di efficacia primaria includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 e il CIN di qualunque grado (Protocollo 013, Future I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) correlati all'HPV 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente correlata all'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 (Protocollo 007) e l'infezione persistente correlata all'HPV 16 (Protocollo 005).

Come marker clinico surrogato del carcinoma del collo dell'utero è stata utilizzata negli studi clinici la Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato ad alto).

#### *Efficacia della profilassi*

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE *Per-protocol Efficacy*) (n = 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% dei soggetti erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV.

### Efficacia nei soggetti naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino

Nella Tabella 1 vengono presentati i risultati di efficacia rispetto ai relativi endpoints nella popolazione per protocollo (PPE).

**Tabella 1: Analisi dell'efficacia di Gardasil contro CIN 2/3 e condilomi genitali nella popolazione PPE**

	Gardasil		Placebo		% Efficacia (95% IC)
	n	Numero di casi	n	Numero di casi	
<b>CIN 2/3 o AIS correlato all'HPV 16 o HPV 18</b>					
Protocollo 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Protocollo 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0, 100,0)
Protocollo 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5, 100,0)
Protocollo 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9, 100,0)
<i>Protocolli combinati insieme</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9, 100,0)
<b>Condilomi genitali correlati all'HPV 6/11/16/18</b>					
Protocollo 007	235	0	233	3	100,0 (<0, 100,0)
Protocollo 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4, 100,0)
Protocollo 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2, 100,0)
<i>Protocolli combinati insieme</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7, 100,0)

\*E' stata valutata soltanto la componente HPV 16 L1 VLP di Gardasil

L'efficacia di Gardasil contro CIN (1, 2, 3) o AIS correlati all'HPV di tipo 6, 11, 16, 18, è stata del 100% (97,5% IC: 87,4%, 100,0%) nel Protocollo 013 dove era un endpoint primario e del 95,2% (95% IC: 87,2%, 98,7%) nei protocolli combinati insieme.

L'efficacia di Gardasil contro le CIN 1 correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 è stata del 100% (95% IC: 84,1, 100) nel Protocollo 013 e nell'analisi combinata è stata del 93,1% (95% IC: 81,4, 98,2).

In un'analisi integrata (Protocolli 007, 013, 015), l'efficacia di Gardasil contro le lesioni della vulva di alto grado (VIN 2/3) correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 è stata del 100% (95% IC: 41,4, 100,0). L'efficacia del vaccino contro le lesioni vaginali di alto grado (VaIN 2/3) non ha raggiunto una significatività statistica. In tutto vi sono stati 8 casi di VIN 2/3 e 5 casi di VaIN 2/3, tutti osservati nel gruppo placebo.

Sulla base di una definizione a 12 mesi di infezione persistente (per esempio almeno 2 campioni positivi nell'arco di un intervallo minimo di 12 mesi), l'efficacia contro l'infezione persistente da HPV 16 è stata del 93,3% (95% IC: 79,1, 98,7) nel Protocollo 005. Nel Protocollo 007, l'efficacia di Gardasil contro l'infezione persistente da HPV 16 o 18 è stata del 100% (95% IC: 100,0). Vi sono stati sei casi di infezione persistente da HPV 16 e due casi di infezione persistente da HPV 18 tutti nel gruppo placebo.

### Efficacia nei soggetti con infezione in corso o prima dell'infezione

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV per i quali i soggetti erano positivi alla PCR e/o sieropositivi al basale. Tuttavia, gli individui che erano stati già infettati con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultati protetti dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Nella Tabella 2 sono stati sintetizzati i risultati nella popolazione *intention to treat* modificata (ITT), definita come donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione indipendentemente dallo status per HPV al basale al giorno 1 con conteggio dei casi a partire da 1 mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale di donne rispetto alla prevalenza dell'infezione da HPV e della malattia al momento dell'arruolamento.

**Tabella 2: Efficacia di Gardasil nelle popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo status per HPV al basale**

Endpoints	Gardasil o vaccino HPV 16 L1 VLP		Placebo		% Riduzione (95% IC)
	n	Casi	n	Casi	
CIN 2/3 o AIS <sup>#</sup> correlati all'HPV 16/18	9831	122	9896	201	39,0 (23,3, 51,7)
VIN 2/3* correlato all'HPV 16/18	8954	7	8962	18	61,0 (2,1, 86,2)
Condilomi genitali correlati all'HPV 6/11/16/18*	8954	58	8962	184	68,5 (57,5, 77,0)

<sup>#</sup> Protocolli 005, 007, 013 e 015 combinati.

\*Protocolli 007, 013, e 015 combinati.

L'efficacia di Gardasil contro le CIN (1, 2, 3) o AIS correlati all'HPV 6, 11, 16, 18 è stata del 46,4% (95% IC: 35,2, 55,7) nella stessa popolazione.

Complessivamente, il 12% della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1. Nell'ambito dei soggetti 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 dei soggetti con Pap Test anormale al giorno 1 che erano stati già infettati dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

### *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 8.915 donne (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) di età compresa tra 18 e 26 anni e in 3.400 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni di sesso femminile (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) e di sesso maschile (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275).

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 gli epitopi neutralizzanti per ciascun tipo HPV.

#### Risposte immunitarie a GARDASIL

Nel complesso, il 99,8%, 99,8%, 99,8%, e 99,5% 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 in tutti i gruppi di età valutati. 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.

I livelli anti-HPV nei soggetti 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 in soggetti vaccinati sono rimasti più elevati durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III.

#### “Bridiging” di efficacia di Gardasil tra giovani donne adulte e giovani adolescenti

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l'immunogenicità di Gardasil in ragazzi e ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in adolescenti e giovani donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo vaccino, 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 3 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne giovani di età compresa tra 16 e 26 anni.

**Tabella 3: Bridging di immunogenicità tra soggetti maschi e femmine di età compresa tra 9 e 15 anni e donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli anticorpali misurati con il metodo cLIA**

	Maschi di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	N	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- medie geometriche del titolo in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)						

Le risposte anti-HPV al 7° mese nei ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di fase III. L'immunogenicità risultava relativa 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.

L'immunogenicità e la sicurezza di impiego di Gardasil è stata dimostrata nei ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva nei maschi di età più avanzata non è stata valutata.

#### Persistenza

Nel Protocollo 007 sono stati osservati picchi GMTs anti-HPV 6, 11, 16, 18, al mese 7. Le GMTs sono diminuite fino al Mese 24 e quindi si sono stabilizzate almeno fino al Mese 60. Il periodo di osservazione è ad oggi limitato a 2 anni, per gli studi clinici di Fase III su giovani donne, e a 18 mesi per gli studi clinici su adolescenti. La durata esatta dell'immunità a seguito di una schedula a 3 dosi non è stata stabilita.

#### Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione di studi farmacocinetici non è richiesta per i vaccini.

### **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.

## **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 di Tipo 1) con tappo (elastomero clorobutilico rivestito con FluroTec o Teflon) e capsula a strappo in plastica (fascetta di chiusura in alluminio), in confezione da 1 o 10 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 medicinale 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, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 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 <sup>2,3</sup> L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup> Papillomavirus Umano = HPV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi 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 per la prevenzione della displasia di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3), del carcinoma del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado della vulva (VIN 2/3) e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causate dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18.

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte 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. L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi (vedere paragrafo 5.1).

L'impiego di Gardasil deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali ove applicabili.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente schedula: 0, 2, 6 mesi.

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 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 il periodo di 1 anno.

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

Popolazione pediatrica: Gardasil non è raccomandato per l'impiego nei bambini di età inferiore ai 9 anni, poiché i dati di immunogenicità, sicurezza ed efficacia in questa fascia di età non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.1).

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. Le somministrazioni per via sottocutanea e intradermica non sono state studiate e, pertanto, non sono raccomandate (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 nei 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**

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.

Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati. Gardasil proteggerà soltanto contro le patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18. Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse.

Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del carcinoma 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.

La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro i tipi HPV non contenuti nel vaccino o 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.

Non vi sono dati disponibili circa l'impiego di Gardasil in soggetti con una risposta immunitaria ridotta. I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino.

Questo vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti 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.

La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Una efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di 4 anni e mezzo dopo il completamento del ciclo di 3 dosi. Sono in corso studi di *follow-up* a più lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

#### **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. La risposta al vaccino dell'epatite B è stata in qualche misura ridotta per quanto concerne le medie geometriche dei titoli anticorpali (GMTs). Il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs  $\geq$  di 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).

La somministrazione concomitante di Gardasil con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), 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) che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Tuttavia, durante il programma di sviluppo clinico pre-registrativo, 2.266 donne (di cui 1.115 avevano ricevuto il vaccino e 1.151 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Nel complesso, la parte di gravidanze con esito negativo è stata paragonabile nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Per le gravidanze con inizio stimato nei 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati osservati 5 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 0 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Nelle gravidanze con inizio dopo i 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati invece osservati 10 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 16 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Le tipologie di anomalie osservate sono state consistenti con quelle generalmente osservate nelle gravidanze di donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni.

Gli studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

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 a dopo il completamento della gravidanza.

Nel corso degli studi clinici, durante il periodo di vaccinazione, un totale di 995 madri in allattamento ha ricevuto Gardasil o placebo. 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.

Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

#### **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**

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 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. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

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

[Molto Comuni ( $\geq 1/10$ ); Comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto rari ( $< 1/10.000$ ), inclusi rapporti isolati]

##### *Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione*

Molto comune: piressia.

Molto comune: al sito di iniezione: eritema, dolore e gonfiore.

Comune: al sito di iniezione: sanguinamento, prurito.

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:

##### *Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino*

Molto raro: broncospasmo.

##### *Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo*

Rari: orticaria.

Sette casi (0,06%) di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 17 casi (0,18%) sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante.

Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato ogni nuova situazione clinica durante il periodo di follow-up fino a 4 anni. Nell'ambito di 11.813 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.701 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 8 casi di artrite non specifica, di cui 6 nel gruppo Gardasil e 2 nel gruppo placebo.

#### **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 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.

Dei tipi HPV contenuti nel vaccino:

- L'HPV 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di displasia del collo dell'utero di alto grado (CIN 2/3) e di adenocarcinoma in situ (AIS), e di circa il 70% dei casi di displasia della vulva di alto grado (VIN 2/3) nelle giovani donne in premenopausa. HPV 16 e 18 sono anche responsabili della maggioranza delle lesioni squamose di alto grado della vagina (VaIN 2/3). Altri tipi di HPV non contenuti nel vaccino sono responsabili del restante 20-30% dei casi di CIN 2/3, VIN 2/3 e VaIN 2/3. CIN 3 è considerato un precursore diretto del carcinoma invasivo del collo dell'utero. VIN 3 è un importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della vulva nelle giovani donne in premenopausa infettate dai tipi di HPV oncogeni.
- L'HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.
- L'HPV 6, 11, 16 e 18 sono responsabili per una quota variabile dal 35 al 50% di CIN1 o displasia di basso grado del collo dell'utero.

### *Studi clinici*

L'efficacia di Gardasil 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 di età compresa tra 16 e 26 anni che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoints di efficacia primaria includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 e il CIN di qualunque grado (Protocollo 013, Future I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) correlati all'HPV 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente correlata all'HPV di tipo 6, 11, 16 e 18 (Protocollo 007) e l'infezione persistente correlata all'HPV 16 (Protocollo 005).

Come marker clinico surrogato del carcinoma del collo dell'utero è stata utilizzata negli studi clinici la Neoplasia Intraepiteliale Cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderato ad alto).

### *Efficacia della profilassi*

Le analisi primarie di efficacia sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE *Per-protocol Efficacy*) (n = 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% dei soggetti erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV.



### Efficacia nei soggetti naïve ai tipi HPV contenuti nel vaccino

Nella Tabella 1 vengono presentati i risultati di efficacia rispetto ai relativi endpoints nella popolazione per protocollo.

**Tabella 1: Analisi dell'efficacia di Gardasil contro CIN 2/3 e condilomi genitali nella popolazione PPE**

	Gardasil		Placebo		% Efficacia (95% IC)
	n	Numero di casi	n	Numero di casi	
<b>CIN 2/3 o AIS correlato all'HPV 16 o HPV 18</b>					
Protocollo 005*	755	0	750	12	100,0 (65,1, 100,0)
Protocollo 007	231	0	230	1	100,0 (<0,0, 100,0)
Protocollo 013	2200	0	2222	19	100,0 (78,5, 100,0)
Protocollo 015	5301	0	5258	21	100,0 (80,9, 100,0)
<i>Protocolli combinati insieme</i>	8487	0	8460	53	100,0 (92,9, 100,0)
<b>Condilomi genitali correlati all'HPV 6/11/16/18</b>					
Protocollo 007	235	0	233	3	100,0 (<0, 100,0)
Protocollo 013	2261	0	2279	29	100,0 (86,4, 100,0)
Protocollo 015	5401	1	5387	59	98,3 (90,2, 100,0)
<i>Protocolli combinati insieme</i>	7897	1	7899	91	98,9 (93,7, 100,0)

\*E' stata valutata soltanto la componente HPV 16 L1 VLP di Gardasil

L'efficacia di Gardasil contro CIN (1, 2, 3) o AIS correlati all'HPV di tipo 6-, 11-, 16-, 18-, è stata del 100% (97,5% IC: 87,4%, 100,0%) nel Protocollo 013 dove era un endpoint primario e del 95,2% (95% IC: 87,2%, 98,7%) nei protocolli combinati insieme.

L'efficacia di Gardasil contro le CIN 1 correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 è stata del 100% (95% IC: 84,1, 100) nel Protocollo 013 e nell'analisi combinata è stata del 93,1% (95%, IC: 81,4, 98,2).

In un'analisi integrata (Protocolli 007, 013, 015), l'efficacia di Gardasil contro le lesioni della vulva di alto grado (VIN 2/3) correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 è stata del 100% (95% IC: 41,4, 100,0). L'efficacia del vaccino contro le lesioni vaginali di alto grado (VaIN 2/3) non ha raggiunto una significatività statistica. In tutto vi sono stati 8 casi di VIN 2/3 e 5 casi di VaIN 2/3, tutti osservati nel gruppo placebo.

Sulla base di una definizione a 12 mesi di infezione persistente (per esempio almeno 2 campioni positivi nell'arco di un intervallo minimo di 12 mesi), l'efficacia contro l'infezione persistente da HPV 16 è stata del 93,3% (95% IC: 79,1, 98,7) nel Protocollo 005. Nel Protocollo 007, l'efficacia di Gardasil contro l'infezione persistente da HPV 16 o 18 è stata del 100% (95% IC: 100,0). Vi sono stati sei casi di infezione persistente da HPV 16 e due casi di infezione persistente da HPV 18 tutti nel gruppo placebo.

### Efficacia nei soggetti con infezione in corso o prima dell'infezione

Non vi è stata evidenza di protezione dalla patologia causata dai tipi di HPV per i quali i soggetti erano positivi alla PCR e/o sieropositivi al basale. Tuttavia, gli individui che erano stati già infettati con uno o più tipi di HPV contenuti nel vaccino prima della vaccinazione sono risultati protetti dalla patologia clinica causata dagli altri tipi di HPV contenuti nel vaccino.

Nella Tabella 2 sono stati sintetizzati i risultati nella popolazione *intention to treat* modificata (ITT), definita come donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione indipendentemente dallo status per HPV al basale al giorno 1 con conteggio dei casi a partire da 1 mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale di donne rispetto alla prevalenza dell'infezione da HPV e della malattia al momento dell'arruolamento.

**Tabella 2: Efficacia di Gardasil nelle popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo status per HPV al basale**

Endpoints	Gardasil o vaccino HPV 16 L1 VLP		Placebo		% Riduzione (95% IC)
	n	Casi	n	Casi	
CIN 2/3 o AIS <sup>#</sup> correlati all'HPV 16/18	9831	122	9896	201	39,0 (23,3, 51,7)
VIN 2/3 * correlato all'HPV 16/18	8954	7	8962	18	61,0 (2,1, 86,2)
Condilomi genitali correlati all'HPV 6/11/16/18*	8954	58	8962	184	68,5 (57,5, 77,0)

<sup>#</sup> Protocolli 005, 007, 013 e 015 combinati.

\*Protocolli 007, 013, e 015 combinati.

L'efficacia di Gardasil contro le CIN (1, 2, 3) o AIS correlati all'HPV 6-, 11-, 16-, 18- è stata del 46,4% (95% IC: 35,2, 55,7) nella stessa popolazione.

Complessivamente, il 12% della popolazione di studio combinata aveva un Pap test anormale indicativo di CIN al giorno 1. Nell'ambito dei soggetti 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 dei soggetti con Pap Test anormale al giorno 1 che erano stati già infettati dai tipi HPV contenuti nel vaccino.

### *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 8.915 donne (Gardasil n = 4.666; placebo n = 4.249) di età compresa tra 18 e 26 anni e in 3.400 adolescenti di età compresa tra 9 e 17 anni di sesso femminile (Gardasil n = 1.471; placebo n = 583) e di sesso maschile (Gardasil n = 1.071; placebo n = 275).

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 gli epitopi neutralizzanti per ciascun tipo HPV.

#### Risposte immunitarie a GARDASIL

Nel complesso, il 99,8%, 99,8%, 99,8%, e 99,6% 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 in tutti i gruppi di età valutati. 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.

I livelli anti-HPV nei soggetti 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 in soggetti vaccinati sono rimasti più elevati durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III.

#### “Bridiging” di efficacia di Gardasil tra giovani donne adulte e giovani adolescenti

Uno studio clinico (Protocollo 016) ha confrontato l'immunogenicità di Gardasil in ragazzi e ragazze di età compresa tra 10 e 15 anni con quella osservata in adolescenti e giovani donne di età compresa tra 16 e 23 anni. Nel gruppo vaccino, 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 3 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne giovani di età compresa tra 16 e 26 anni.

**Tabella 3: Bridging di immunogenicità tra soggetti maschi e femmine di età compresa tra 9 e 15 anni e donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli anticorpali misurati con il metodo cLIA**

	Maschi di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	901	1038 (975, 1105)	927	931 (877, 989)	2827	542 (527, 559)
HPV 11	901	1392 (1304, 1485)	927	1306 (1226, 1390)	2827	766 (741, 793)
HPV 16	900	6091 (5640, 6579)	929	4945 (4584, 5335)	2707	2314 (2206, 2427)
HPV 18	905	1359 (1256, 1470)	932	1046 (971, 1127)	3040	461 (444, 478)
GMT- medie geometriche del titolo in mMU/ml (mMU= unità milli-Merck)						

Le risposte anti-HPV al 7° mese nei ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni non erano inferiori alle risposte anti-HPV nelle giovani donne di età compresa tra 16 e 26 anni per le quali l'efficacia era stata definita negli studi di fase III. L'immunogenicità risultava relativa 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.

L'immunogenicità e la sicurezza di impiego di Gardasil è stata dimostrata nei ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva nei maschi di età più avanzata non è stata valutata.

#### Persistenza

Nel Protocollo 007 sono stati osservati picchi GMTs anti-HPV 6, 11, 16, 18, al mese 7. Le GMTs sono diminuite fino al Mese 24 e quindi si sono stabilizzate almeno fino al Mese 60. Il periodo di osservazione è ad oggi limitato a 2 anni, per gli studi clinici di Fase III su giovani donne, e a 18 mesi per gli studi clinici su adolescenti. La durata esatta dell'immunità a seguito di una schedula a 3 dosi non è stata stabilita.

#### Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La valutazione di studi farmacocinetici non è richiesta per i vaccini.

### **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.

## **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 di Tipo 1) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), con dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati – confezione da 1, 10 o 20 dosi.

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo 1) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), senza dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati – confezione da 1 o 10 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 una 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 alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare alterato.

#### *Uso della siringa preriempita*

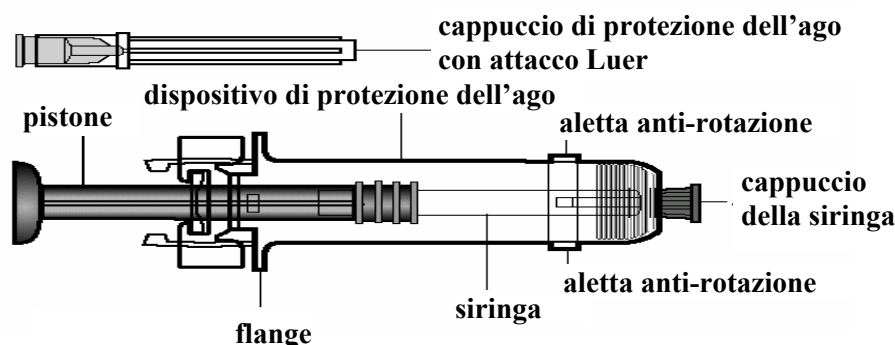
NOTA: Utilizzare gli aghi inclusi nella confezione per la somministrazione. Vengono fornite due etichette staccabili contenenti le informazioni relative al numero di lotto, data di scadenza e nome del prodotto.

#### Smaltimento

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

#### Istruzioni per l'uso delle siringhe preriempite monodose pre-assemblate con dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago

Il dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago è destinato a proteggere l'ago dopo il rilascio del pistone.



#### *Attacco dell'ago*

Rimuovere il cappuccio della siringa. Inserire l'Ago con attacco Luer. Premere entrambe le alette anti-rotazione per tenere ferma la siringa ed inserire l'Ago con attacco Luer ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia saldamente fissato alla siringa. Rimuovere il Cappuccio dell'Ago.

Se si sceglie di utilizzare un ago diverso da quelli forniti, dovrà essere fissato saldamente alla siringa e non essere più lungo di 25mm per consentire il corretto funzionamento del dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago.

#### *Somministrazione del vaccino*

Somministrare per iniezione come da protocollo standard sopra indicato al paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione). Spingere il pistone tenendo saldamente le Flange del dispositivo fino a che l'intera dose non sia stata somministrata.

Il dispositivo di protezione dell'ago NON si attiverà fino a che l'INTERA dose non sarà stata somministrata.

Estrarre l'ago dal sito di iniezione del soggetto vaccinato. Rilasciare il pistone per permettere il movimento verso l'alto della siringa fino a che l'ago non sia completamente protetto dal dispositivo. Le etichette possono essere rimosse solo dopo che l'ago sarà stato protetto.

#### Istruzioni per l'uso delle siringhe preriempite monodose pre-assemblate senza dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago

Tenendo fermo il corpo della siringa inserire l'ago ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia saldamente fissato.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)  
BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

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

Merck & Co., INC  
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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

**Sistema di farmacovigilanza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza sia organizzato ed operativo prima che il medicinale sia immesso in commercio e durante tutto il periodo di tempo per il quale il medicinale commercializzato rimarrà in uso.

**Piano di gestione dei rischi**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare gli studi e le attività di farmacovigilanza aggiuntive in accordo a quanto dettagliato nel Piano di Farmacovigilanza.

Rilascio ufficiale dei lotti: in conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**  
**TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**  
**Gardasil, sospensione iniettabile - flaconcino monodose, confezione da 1, 10**

**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:  
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 (225 µg 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.

**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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1

EU/0/00/000/000 – confezione da 10

**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 CONDIZIONAMENTI 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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO  
TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**

**Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita senza ago, confezione da 1, 10**

**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:  
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 (225 µg 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.

**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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1

EU/0/00/000/000 – confezione da 10

**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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO  
TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**

**Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con 1 ago, confezione da 1, 10**

**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:

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 (225 µg 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.

**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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1

EU/0/00/000/000 – confezione da 10

**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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO****Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con 2 aghi, confezione da 1, 10****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:

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 (225 µg 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.

**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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1

EU/0/00/000/000 – confezione da 10

**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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**

**Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago e senza 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**

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 (225 µg 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 dispositivo di protezione dell'ago e senza aghi.

10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con dispositivi di protezione dell'ago e senza aghi.

20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con dispositivi di protezione dell'ago e 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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1

EU/0/00/000/000 – confezione da 10

EU/0/00/000/000 – 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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**

**Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago e 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**

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 (225 µg 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 dispositivo di protezione dell'ago e 1 ago.

10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con dispositivi di protezione dell'ago e 1 ago ciascuna.

20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con dispositivi di protezione dell'ago e 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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1  
EU/0/00/000/000 – confezione da 10  
EU/0/00/000/000 – 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 SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****TESTO DELL'ASTUCCIO ESTERNO**

**Gardasil, sospensione iniettabile - siringa preriempita con dispositivo di protezione dell'ago e 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**

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 (225 µg 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 dispositivo di protezione dell'ago e 2 aghi.

10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con dispositivi di protezione dell'ago e 2 aghi ciascuna.

20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 ml con dispositivi di protezione dell'ago e 2 aghi ciascuna.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò 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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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  
8, rue Jonas Salk  
F-69007 Lyon  
Francia

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

EU/0/00/000/000 – confezione da 1  
EU/0/00/000/000 – confezione da 10  
EU/0/00/000/000 – 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 CONDIZIONAMENTI 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**

## 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 suo 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.
- Questo vaccino è stato prescritto per Lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Gardasil e a che cosa serve
2. Prima di usare Gardasil
3. Come usare Gardasil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gardasil
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'E' 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 il carcinoma del collo dell'utero, le lesioni pre-cancerose dei genitali femminili (comprendenti il collo dell'utero e la vulva) e i condilomi genitali. L'HPV tipi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di carcinoma del collo dell'utero mentre l'HPV tipi 6, 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.

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 adulte di età compresa tra 16 e 26 anni. Il vaccino produce inoltre la formazione di anticorpi in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. Non è stato valutato se tali anticorpi specifici per tipo prevengano manifestazioni patologiche nei maschi adulti.

Gardasil deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Il massimo beneficio con Gardasil è atteso prima dell'infezione con i tipi di Papillomavirus Umano contenuti nel vaccino. Tuttavia, in soggetti già infettati da uno o più tipi HPV contenuti nel vaccino, il vaccino proteggerà contro i tipi HPV restanti.

### **2. PRIMA DI USARE GARDASIL**

#### **Non usi Gardasil se:**

la persona che deve essere vaccinata

- è allergica (ipersensibile) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gardasil (elencati come "eccipienti" – vedere paragrafo 6);
- ha sviluppato una reazione allergica dopo aver ricevuto una dose di Gardasil;

- presenta 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.

### **Faccia attenzione con Gardasil soprattutto:**

Si rivolga al medico se la persona che deve essere vaccinata:

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

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

Gardasil non proteggerà contro tutti i tipi 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 importanti informazioni devo conoscere su Gardasil?*

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

### **Assunzione con altri medicinali:**

Gardasil può essere somministrato insieme con il vaccino dell'epatite B 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 la persona che deve essere vaccinata ha intenzione di assumere o ha recentemente assunto un qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali non soggetti a prescrizione medica.

### **Gravidanza e allattamento:**

Chieda consiglio al medico se la persona che deve essere vaccinata è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o entrerà in gravidanza durante il ciclo di vaccinazione.

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:**

Non vi sono informazioni che suggeriscono che Gardasil abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

### **3. COME USARE GARDASIL**

Gardasil viene somministrato per iniezione dal medico. La persona che deve essere vaccinata riceverà tre dosi di vaccino.

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: possibilmente 2 mesi dopo la prima iniezione

Terza iniezione: possibilmente 6 mesi dopo la prima iniezione

Il programma di vaccinazione può essere più flessibile, pertanto chiedi al medico ulteriori informazioni in merito.

La persona che deve essere vaccinata deve completare il ciclo di vaccinazione a tre dosi, altrimenti potrebbe non essere completamente protetta.

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.

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 sono stati 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 febbre.

Comunemente (in più di 1 paziente su 100), gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: sanguinamento, prurito.

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).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

### **5. COME CONSERVARE GARDASIL**

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

Non utilizzare il 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.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Queste precauzioni aiuteranno a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio in merito a Gardasil dopo aver letto questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

### 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 <sup>2,3</sup> L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup> Papillomavirus Umano = HPV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi 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 trasparente con un precipitato bianco. Dopo una accurata agitazione si presenta come un liquido bianco opalescente.

Gardasil è disponibile in confezioni da 1 o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:** Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

**Produttore:** Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

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

<b>België/Belgique/Belgien</b> Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	<b>Italia</b> Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
<b>Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, Slovenija, Slovenská republika</b> Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
<b>Danmark</b> Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45.45.26.77.00	<b>Nederland</b> Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.20.647.37.19
<b>Deutschland</b> Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	<b>Norge</b> Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.23.12.05.00
<b>España</b> Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	<b>Österreich</b> Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.86.67.02.22.02
<b>Ελλάδα</b> BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	<b>Portugal</b> Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
<b>Ireland</b> Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.404.1688	<b>Suomi/Finland</b> Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.2510.700
<b>Ísland</b> Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	<b>Sverige</b> Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	<b>United Kingdom</b> Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:**

-----

**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.

Agitare bene prima dell'uso. Un'accurata agitazione immediatamente prima dell'uso è necessaria 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 alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare alterato.



## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **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 suo 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.
- Questo vaccino è stato prescritto per Lei o per il suo bambino. Non lo dia ad altri.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Gardasil e a che cosa serve
2. Prima di usare Gardasil
3. Come usare Gardasil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gardasil
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'E' 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 il carcinoma del collo dell'utero, le lesioni pre-cancerose dei genitali femminili (comprendenti il collo dell'utero e la vulva) e i condilomi genitali. L'HPV tipi 16 e 18 sono responsabili di circa il 70% dei casi di carcinoma del collo dell'utero mentre l'HPV tipi 6, 11 sono responsabili di circa il 90% dei casi di condilomi genitali.

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 adulte di età compresa tra 16 e 26 anni. Il vaccino produce inoltre la formazione di anticorpi in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. Non è stato valutato se tali anticorpi specifici per tipo prevengano manifestazioni patologiche nei maschi adulti.

Gardasil deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

Il massimo beneficio con Gardasil è atteso prima dell'infezione con i tipi di Papillomavirus Umano contenuti nel vaccino. Tuttavia, in soggetti già infettati da uno o più tipi HPV contenuti nel vaccino, il vaccino proteggerà contro i tipi HPV restanti.

### **2. PRIMA DI USARE GARDASIL**

#### **Non usi Gardasil se:**

la persona che deve essere vaccinata

- è allergica (ipersensibile) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gardasil (elencati come "eccipienti" – vedere paragrafo 6);
- ha sviluppato una reazione allergica dopo aver ricevuto una dose di Gardasil;

- presenta 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.

### **Faccia attenzione con Gardasil soprattutto:**

Si rivolga al medico se la persona che deve essere vaccinata:

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

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

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

Gardasil non proteggerà contro 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 importanti informazioni devo conoscere su Gardasil?*

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

### **Assunzione con altri medicinali:**

Gardasil può essere somministrato insieme con il vaccino dell'epatite B 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 la persona che deve essere vaccinata ha intenzione di assumere o ha recentemente assunto un qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali non soggetti a prescrizione medica.

### **Gravidanza e allattamento:**

Chieda consiglio al medico se la persona che deve essere vaccinata è in stato di gravidanza, sta pianificando una gravidanza o entrerà in gravidanza durante il ciclo di vaccinazione.

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:**

Non vi sono informazioni che suggeriscono che Gardasil abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

### **3. COME USARE GARDASIL**

Gardasil viene somministrato per iniezione dal medico. La persona che deve essere vaccinata riceverà tre dosi di vaccino.

Prima iniezione: alla data stabilita

Seconda iniezione: possibilmente 2 mesi dopo la prima iniezione

Terza iniezione: possibilmente 6 mesi dopo la prima iniezione

Il programma di vaccinazione può essere più flessibile, pertanto chiedi al medico ulteriori informazioni in merito.

La persona che deve essere vaccinata deve completare il ciclo di vaccinazione a tre dosi, altrimenti potrebbe non essere completamente protetta.

Gardasil verrà somministrato per iniezione intramuscolare (preferibilmente il muscolo della parte superiore 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.

È 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.

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 sono stati 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. È stata osservata anche febbre.

Comunemente (in più di 1 paziente su 100), gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: sanguinamento, prurito.

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).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

### **5. COME CONSERVARE GARDASIL**

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

Non utilizzare il 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.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Queste precauzioni aiuteranno a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio in merito a Gardasil dopo aver letto questo foglio illustrativo, si rivolga al medico o al farmacista.

### 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 <sup>2,3</sup> L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	40 microgrammi
Proteina <sup>2,3</sup> L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano <sup>1</sup>	20 microgrammi

<sup>1</sup> Papillomavirus Umano = HPV.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi 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 trasparente 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, con o senza dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:** Sanofi Pasteur MSD SNC, 8 rue Jonas Salk, F-69007 Lyon, Francia

**Produttore:** Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi

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

<b>België/Belgique/Belgien</b> Sanofi Pasteur MSD Tél/Tel: +32.2.726.95.84	<b>Italia</b> Sanofi Pasteur MSD Spa, Tel: +39.06.664.092.11
<b>Česká republika, Eesti, France, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Magyarország, Malta, Polska, Slovenija, Slovenská republika</b> Sanofi Pasteur MSD SNC, Tél: +33.4.37.28.40.00	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Sanofi Pasteur MSD, Tél: +32.2.726.95.84
<b>Danmark</b> Sanofi Pasteur MSD Tlf: +45.45.26.77.00	<b>Nederland</b> Sanofi Pasteur MSD, Tel: +31.20.647.37.19
<b>Deutschland</b> Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +49.6224.5940	<b>Norge</b> Sanofi Pasteur MSD, Tlf: +47.23.12.05.00
<b>España</b> Sanofi Pasteur MSD S.A., Tel: +34.91.371.78.00	<b>Österreich</b> Sanofi Pasteur MSD GmbH, Tel: +43.1.86.67.02.22.02
<b>Ελλάδα</b> BIANEE A.E., Τηλ: +30.210.8009111	<b>Portugal</b> Sanofi Pasteur MSD, SA, Tel: +351 21 470 45 50
<b>Ireland</b> Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +3531.404.1688	<b>Suomi/Finland</b> Sanofi Pasteur MSD, Puh/Tel: +358.9.2510.700
<b>Ísland</b> Sanofi Pasteur MSD, Sími: +32.2.726.95.84	<b>Sverige</b> Sanofi Pasteur MSD, Tel: +46.8.564.888.60
	<b>United Kingdom</b> Sanofi Pasteur MSD Ltd, Tel: +44.1.628.785.291

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:**

-----

**Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai medici o agli 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.

Agitare bene prima dell'uso. Un'accurata agitazione immediatamente prima dell'uso è necessaria 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 alterazione del colore prima della somministrazione. Non impiegare il medicinale in presenza di particolato o se il colore appare alterato.

### *Uso della siringa preriempita*

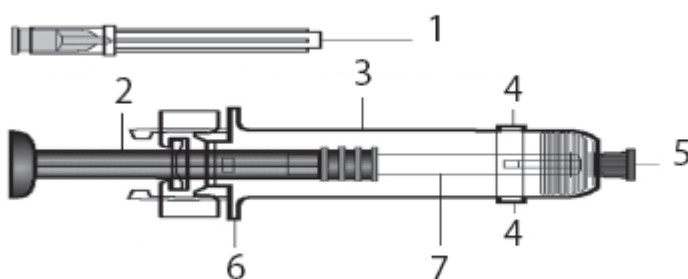
NOTA: Utilizzare gli aghi inclusi nella confezione per la somministrazione. Vengono fornite due etichette staccabili contenenti le informazioni relative al numero di lotto, data di scadenza e nome del prodotto.

### Smaltimento

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

### Istruzioni per l'uso delle siringhe preriempite monodose pre-assemblate con dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago.

Il dispositivo di protezione dell'ago (di sicurezza) è destinato a proteggere l'ago dopo il rilascio del pistone.



1. Cappuccio di protezione dell'ago con attacco Luer; 2. Pistone; 3. Dispositivo di protezione dell'ago; 4. Alette anti-rotazione; 5. Cappuccio della siringa; 6. Flange; 7. Siringa.

### *Attacco dell'ago*

Rimuovere il cappuccio della siringa. Inserire l'Ago con attacco Luer. Premere entrambe le alette anti-rotazione per tenere ferma la siringa ed inserire l'Ago con attacco Luer ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia saldamente fissato alla siringa. Rimuovere il cappuccio dell'ago.

Se viene utilizzato un ago diverso da quelli forniti, dovrà essere fissato saldamente alla siringa e non essere più lungo di 25mm per consentire il corretto funzionamento del dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago.

### *Somministrazione del vaccino*

Somministrare per iniezione come da protocollo standard come sopra indicato e nel paragrafo 3 ("Come prendere Gardasil"). Spingere il pistone tenendo saldamente le flange del dispositivo fino a che l'intera dose non sarà stata somministrata. Il dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago NON si attiverà fino a che l'INTERA dose non sarà stata somministrata. Estrarre l'ago dal sito di iniezione. Rilasciare il pistone per permettere il movimento verso l'alto della siringa fino a che l'ago non sia completamente protetto dal dispositivo. Le etichette possono essere rimosse solo dopo che l'ago sarà stato protetto.

### Istruzioni per l'uso delle siringhe preriempite monodose pre-assemblate senza dispositivo (di sicurezza) di protezione dell'ago

Tenendo fermo il corpo della siringa inserire l'ago ruotandolo in senso orario fino a che l'ago non sia saldamente fissato.