

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Silgard, sospensione iniettabile.

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita.

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 mL) contiene circa:

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

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Silgard, sospensione iniettabile.

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Prima di agitare, Silgard 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

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Individui dai 9 ai 13 anni di età inclusi

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

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

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

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

Individui di età pari o superiore a 14 anni

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

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

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Silgard in bambini di età inferiore ai 9 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

La somministrazione di Silgard deve essere rimandata negli individui affetti da malattie febbrili severe 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 d'impiego

Nella decisione di vaccinare un individuo si deve tenere in considerazione il rischio di una precedente esposizione all'HPV ed il beneficio potenziale della vaccinazione.

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

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

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

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

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

Silgard non previene lesioni dovute ad un tipo di HPV contenuto nel vaccino in individui infetti dallo stesso tipo di HPV al momento della vaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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

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

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

Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino la possibilità di sostituire Silgard con altri vaccini HPV che non coprono gli stessi tipi di HPV. Pertanto, è importante che venga prescritto lo stesso vaccino per l'intero ciclo vaccinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In tutti gli studi clinici sono stati esclusi individui 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 Silgard con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi

di HPV. I tassi di sieroprotezione (percentuale di individui che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs ≥ 10 mUI/mL) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo).

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

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

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

Uso con i contraccettivi ormonali

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Pertanto Silgard può essere impiegato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

A. Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di 7 studi clinici (di cui 6 controllati con placebo), gli individui arruolati hanno ricevuto Silgard o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi individui (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (6 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (uno studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - *vaccination report card*), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Silgard o di placebo. Gli individui che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 10.088 individui che avevano ricevuto Silgard (di cui 6.995 femmine di età compresa tra 9 e 45 anni e 3.093 maschi di età compresa tra 9 e 26 anni, al momento dell'arruolamento) e 7.995 individui che avevano ricevuto il placebo (5.602 femmine e 2.303 maschi).

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

B. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Studi clinici

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

[Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100 < 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$)]

Esperienza post-marketing

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Eventi avversi
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non nota	Cellulite al sito di iniezione*
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non nota	Porpora trombocitopenica idiopatica*, linfadenopatia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non nota	Reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
	Non nota	Encefalomielite disseminata acuta*, Capogiri ¹ *, sindrome di Guillain-Barré* sia come talvolta accompagnata da movimenti torcicolonici*
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea
	Non nota	Vomito*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore alle estremità
	Non nota	Artralgia*, Mialgia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Al sito di iniezione: eritema, dolore, gonfiore
	Comune	Piressia Al sito di iniezione: ematoma, prurito
	Non nota	Astenia*, Crividi*, affaticamento*, malessere*

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

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

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: broncospasmo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: orticaria.

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

Nel corso degli studi clinici, gli individui facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato qualunque nuova condizione medica durante il periodo di follow-up.

Nell'ambito di 15.706 individui che hanno ricevuto Silgard e 13.617 individui che hanno ricevuto placebo sono stati riportati 39 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 24 nel gruppo Silgard e 15 nel gruppo placebo.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Silgard 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 Silgard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Meccanismo di azione

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

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

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

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

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

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

Studi clinici

Efficacia in donne di età compresa tra 16 e 26 anni

L'efficacia di Silgard in donne di età compresa tra 16 e 26 anni è stata valutata in 4 studi clinici di Fase II e III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo che includevano un totale di

20.541 donne che sono state arruolate e vaccinate senza effettuare uno screening preliminare per la presenza di una infezione da HPV.

Gli endpoint primari di efficacia includevano le lesioni della vulva e della vagina (condilomi genitali, VIN, VaIN) e il CIN di qualunque grado ed i cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 013, FUTURE I), il CIN 2/3 e l'adenocarcinoma in situ (AIS) ed i cancri del collo dell'utero correlati all'HPV tipi 16 o 18 (Protocollo 015, FUTURE II), l'infezione persistente e le patologie correlate all'HPV tipi 6, 11, 16 o 18 (Protocollo 007), e l'infezione persistente correlata all'HPV tipo 16 (Protocollo 005). Le analisi primarie di efficacia, rispetto ai tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 e 18), sono state effettuate nella popolazione per protocollo (PPE *Per-protocol Efficacy*) (ad es., tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve ai relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (mese 7)).

I risultati di efficacia vengono presentati sulla base dell'analisi combinata dei diversi protocolli di studio. L'efficacia per CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18 si basa sui dati estratti dai protocolli 005 (solo endpoint correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoint è basata sui protocolli 007, 013 e 015. La durata mediana del periodo di follow-up per questi studi di cui ai protocolli 005, 007, 013 e 015 è stata rispettivamente di 4, 3, 3 e 3 anni. La durata mediana di follow-up per i protocolli combinati (005, 007, 013 e 015) è stata di 3,6 anni. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Silgard si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. Al termine dello studio, gli individui arruolati nei due studi di Fase III (Protocollo 013 e Protocollo 015) sono stati seguiti per un periodo fino a 4 anni (mediana 3,7 anni).

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

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 015, sono state seguite 2.084 donne tra 16 e 23 anni vaccinate con Silgard nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (CIN di alto grado correlata ad HPV tipi 6/11/16/18) sino ad un periodo di approssimativamente 12 anni. In questo studio, una protezione duratura è stata statisticamente dimostrata sino ad approssimativamente 10 anni.

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73% delle donne era naïve (negative alla PCR o sieronegative) per tutti e 4 i tipi di HPV al momento dell'arruolamento.

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

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

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

	Silgard	Placebo	% di efficacia a 2 anni (IC 95%)	Silgard	Placebo	% di efficacia*** al termine dello studio (IC 95%)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	0 8.487	53 8.460	100,0 (92,9 - 100,0)	2** 8.493	112 8.464	98,2 (93,5 - 99,8)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	0 8.487	29 8.460	100 (86,5 - 100,0)	2** 8.493	64 8.464	96,0 (88,4 - 99,6)
AIS correlati ad HPV 16/18	0 8.487	6 8.460	100 (14,8 - 100,0)	0 8.493	7 8.464	0 (30,6 - 100,0)

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

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

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

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

Al termine dello studio e nei protocolli combinati,

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

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

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

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

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

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

femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono riassunti nella Tabella 3.

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

	Silgard	Placebo	% di efficacia* * a 2 anni (IC 95%)	Silgard	Placebo	% di efficacia** al termine dello studio (IC 95%)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
	Numero di individui*	Numero di individui*		Numero di individui*	Numero di individui*	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122 9.831	201 9.896	39,0 (23,3 - 51,7)	146 9.836	303 9.904	51,8 (41,1 - 60,7)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	83 9.831	127 9.896	34,3 (12,7 - 50,8)	103 9.836	191 9.904	46,0 (31,0 - 57,9)
AIS correlati ad HPV 16/18	5 9.831	11 9.896	54,3 (< 0 - 87,6)	6 9.836	5 9.904	60,0 (< 0 - 87,3)

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

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

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

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

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

Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne di età compresa tra i 15 ed i 26 anni

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

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

Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive

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

Efficacia su cross-protezione

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

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

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

Naïve a ≥ 1 tipo di HPV				
Endpoint composto	Silgard	Placebo	% Efficacia	IC 95%
	casi	casi		
(HPV 31/45) [‡]	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino	162	211	23,0%	5,1 - 37,7
Tipi correlati ad HPV-16 (specie A9)	111	157	29,1%	9,1 - 44,9
HPV 31	23	52	55,6%	26,2 - 74,1 [†]
HPV 33	29	36	19,1%	< 0 - 52,1 [†]
HPV 35	13	15	13,0%	< 0 - 61,9 [†]
HPV 52	44	52	14,7%	< 0 - 42,2 [†]
HPV 58	24	35	31,5%	< 0 - 61,0 [†]
Tipi correlati ad HPV-18 (specie A7)	34	46	25,9%	< 0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	< 0 - 69,5 [†]
HPV 45	11	11	0,0%	< 0 - 60,7 [†]
HPV 59	9	15	30,9%	< 0 - 76,8 [†]
Specie A5 (HPV 51)	34	41	6,5%	< 0 - 48,5 [†]
Specie A6 (HPV 56)	34	30	-11,7%	< 0 - 32,5 [†]

[†] Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV

[‡] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31

[§] Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31, 33, 52 e 58

^{||} Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio

Efficacia in donne di età compresa tra 24 e 45 anni

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

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

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 019, sono state seguite 685 donne tra 24 e 45 anni vaccinate con Silgard nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (CIN di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) per 10,1 anni (periodo di follow-up mediano di 8,7 anni).

Efficacia in donne naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia in uomini di età compresa tra 16 e 26 anni

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

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

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

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

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

Efficacia in uomini naïve ai tipi di HPV contenuti nel vaccino

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

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

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

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

Endpoint	Silgard		Placebo		% Efficacia (IC 95%)
	N	Numero di casi	N	Numero di casi	
Lesioni genitali esterne correlate ad HPV 6/11/16/18					
Lesioni genitali esterne	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1 - 98,2)
Condilomi genitali	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3 - 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1 - 100,0)

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

Alla fine dell'analisi dello studio condotto rispetto alle lesioni anali nella popolazione MSM (durata mediana di follow-up di 2,15 anni), l'effetto preventivo contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 6, 11, 16, 18 è stato del 74,9% (IC 95%: 8,8 - 95,4; 3/194 casi vs 13/208) e contro AIN 2/3 correlato ad HPV tipi 16 o 18 è stato dell'85,6% (IC 95%: 0,0 - 99,7; 1/194 casi vs 8/208).

La durata della protezione contro il cancro anale attualmente non è nota. Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 020, sono stati seguiti 917 uomini tra 16 e 26 anni vaccinati con Silgard nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di condilomi genitali correlati ad HPV 6/11, lesioni genitali esterne da HPV 6/11/16/18 o AIN di alto grado da HPV 6/11/16/18 nella popolazione MSM per 11,5 anni (periodo di follow-up mediano di 9,5 anni).

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

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

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

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

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

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

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

Impatto sulle biopsie e procedure terapeutiche conclusive

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

Immunogenicità

Saggi per misurare la risposta immunitaria

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

L'immunogenicità di Silgard è stata valutata in 20.132 ragazze e donne di età compresa tra 9 e 26 anni (Silgard n = 10.723; placebo n = 9.409), in 5.417 ragazzi e uomini di età compresa tra 9 e 26 anni (Silgard n = 3.109; placebo n = 2.308), ed in 3.119 donne di età compresa tra 24 e 45 anni (Silgard n = 1.911; placebo n = 1.908).

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

Risposte immunitarie a Silgard ad 1 mese dopo la dose 3

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

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

I livelli anti-HPV negli individui del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino.

Inoltre i livelli anti-HPV (GMT) negli individui vaccinati sono rimasti al valore del cut-off sierico o superiore durante il *follow-up* a lungo termine degli studi di Fase III (vedere paragrafo sulla *Persistenza della risposta immunitaria di Silgard*).

“Bridging” di efficacia di Silgard tra donne e ragazze

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

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

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

	Ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Donne di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 016 e 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	915	929 (874 - 987)	2.631	543 (526 - 560)
HPV 11	915	1.303 (1.223 - 1.388)	2.655	762 (735 - 789)
HPV 16	913	4.909 (4.548 - 5.300)	2.570	2.294 (2.185 - 2.408)
HPV 18	920	1.040 (965 - 1.120)	2.796	462 (444 - 480)

GMT - titolo geometrico medio in mMU/mL (mMU = unità milli-Merck)

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

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

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018, sono state seguite 369 ragazze tra 9 e 15 anni vaccinate con Silgard nello studio di base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (CII di ogni grado e condilomi genitali correlati ad HPV tipi 6/11/16/18) per 10,7 anni (periodo di follow-up mediano di 10,0 anni).

“Bridging” di efficacia di Silgard tra uomini e ragazzi

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

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

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

	Ragazzi di età compresa tra 9 e 15 anni		Uomini di età compresa tra 16 e 26 anni	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	884	1.038 (964 - 1.117)	1.093	448 (419 - 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299 - 1.481)	1.093	624 (588 - 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601 - 6.549)	1.136	2.403 (2.243 - 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249 - 1.475)	1.175	403 (375 - 433)

GMT - titolo geometrico medio in mMU/mL (mMU = unità milli-Merck)

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

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

Nello studio di estensione a lungo termine del Protocollo 018, sono stati seguiti 520 ragazzi tra 9 e 15 anni vaccinati con Silgard nello studio base. Nella popolazione PPE non è stato osservato alcun caso di malattie da HPV (lesioni genitali esterne correlate ad HPV tipi 6/11/16/18) per 10,6 anni (periodo di follow-up mediano di 9,9 anni).

Persistenza della risposta immunitaria di Silgard

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

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

Ragazze e ragazzi vaccinati con Silgard a 9-15 anni di età nello studio di base Protocollo 018 sono stati sottoposti a follow-up in uno studio di estensione. In funzione del tipo di HPV, il 60-96% e 78-98% dei soggetti sono risultati sieropositivi rispettivamente al cLIA e IgG LIA a distanza di 10 anni dalla vaccinazione (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Dati di immunogenicità a lungo termine (popolazione per protocollo) sulla base della percentuale di soggetti sieropositivi come misurato con saggi cLIA e IgG LIA (Protocollo 018) a 10 anni in ragazze e ragazzi di 9-15 anni di età

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

Donne vaccinate con Silgard a 16-23 anni di età nello studio di base Protocollo 015 saranno seguite sino a 14 anni in uno studio di estensione. Nove anni dopo la vaccinazione, il 94%, 96%, 99% e 60%

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

Donne vaccinate con Silgard a 24-45 anni di età nello studio base Protocollo 019 sono state seguite in uno studio di estensione. Dieci anni dopo la vaccinazione, il 79%, 85%, 94% e 36% delle donne è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e l'86%, 79%, 100% e 83% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

Uomini vaccinati con Silgard a 16-26 anni di età nello studio base Protocollo 020 sono stati seguiti in uno studio di estensione. Dieci anni dopo la vaccinazione, il 79%, 80%, 95% e 40% degli uomini è risultato rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA, e il 92%, 92%, 100% e 92% rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio IgG LIA.

In questi studi, gli individui che erano anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, e anti-HPV 18 sieronegativi con il saggio cLIA, erano ancora protetti contro la malattia clinica dopo un follow-up di 9 anni per le donne di 16-23 anni, di 10 anni per le donne di 24-45 anni, e di 10 anni per gli uomini di 16-26 anni.

Evidenza di risposte anamnestiche (memoria immunitaria)

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

Soggetti con infezione da HIV

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

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

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

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

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

Nello stesso studio, in ragazze dai 9 ai 13 anni di età, la risposta immunitaria dopo una schedula a 2 dosi è stata numericamente più bassa rispetto ad una schedula a 3 dosi (n = 248 al mese 7; n = 82 al mese 36). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Un sottogruppo dei partecipanti allo studio del gruppo a 2 dosi (n = 50) è stato seguito 5 anni dopo la vaccinazione (mese 60 dopo la

dose 1). Tra le ragazze che avevano ricevuto 2 dosi del vaccino, il 96%, 100%, 100%, e 84% è rimasto rispettivamente anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18 sieropositivo con saggio cLIA.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

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.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Silgard, sospensione iniettabile:

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

Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Silgard deve essere somministrato appena possibile, dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati ottenuti negli studi di stabilità dimostrano che i componenti del vaccino sono stabili per 72 ore se il vaccino viene conservato ad una temperatura compresa dagli 8°C ai 42°C. Al termine di questo periodo di tempo Silgard deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per gli operatori sanitari solo in caso di temporanea escursione termica.

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

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

Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Silgard deve essere somministrato appena possibile, dopo essere stato rimosso dal frigorifero.

I dati ottenuti negli studi di stabilità dimostrano che i componenti del vaccino sono stabili per 72 ore se il vaccino viene conservato ad una temperatura compresa dagli 8°C ai 42°C. Al termine di questo periodo di tempo Silgard deve essere utilizzato o smaltito. Questi dati rappresentano una guida per gli operatori sanitari solo in caso di temporanea escursione termica.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Silgard, sospensione iniettabile:

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

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Silgard, sospensione iniettabile:

- Prima di essere agitato, Silgard può apparire come un liquido limpido con un precipitato bianco.
- Agitare bene prima dell'uso in modo da ottenere una sospensione. Dopo una accurata agitazione, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare la sospensione visivamente per escludere la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Scartare il vaccino se sono presenti particelle e/o se il colore appare alterato.
- Aspirare la dose da 0,5 mL di vaccino dal flaconcino monodose impiegando un ago sterile e una siringa.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (i.m.), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nell'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere usato come fornito. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

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

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

- Prima di essere agitato, Silgard può apparire come un liquido limpido con un precipitato bianco.
- Agitare bene la siringa preriempita prima dell'uso in modo da ottenere una sospensione. Dopo una accurata agitazione, si ottiene un liquido bianco opalescente.
- Prima della somministrazione, ispezionare la sospensione visivamente per escludere la presenza di particelle e l'alterazione del colore. Scartare il vaccino se sono presenti particelle e/o se il colore appare alterato.
- Nella confezione sono forniti 2 aghi di differente lunghezza, scegliere l'ago appropriato per assicurare una somministrazione intramuscolare (i.m.) in base alla corporatura ed al peso del paziente.
- Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come da protocollo.
- Iniettare immediatamente per via intramuscolare (i.m.), preferibilmente nella regione deltoidea del braccio o nell'area anterolaterale superiore della coscia.
- Il vaccino deve essere usato come fornito. Deve essere somministrata l'intera dose raccomandata di vaccino.

Il vaccino 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

Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Regno Unito

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

Silgard, sospensione iniettabile:

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

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita:

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2006
Data del rinnovo più recente: 20 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 14 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

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

- **Reporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2

dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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 VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

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

EU/1/06/358/001 – confezione da 1

EU/1/06/358/002 – confezione da 10

EU/1/06/358/018 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**
Testo dell'etichetta del flaconcino

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

Silgard, sospensione iniettabile.
Usò i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

1 dose da 0,5 mL.

6. ALTRO

Merck Sharp & Dohme Ltd

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Silgard, sospensione iniettabile - siringa preriempita senza ago, confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

1 dose (0,5 mL) contiene:

Proteina L1 Tipo 6 di HPV	20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV	40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV	40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV	20 µg

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

1 dose, in siringa preriempita da 0,5 mL senza ago.

10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 mL senza aghi.

20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 mL senza aghi.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

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

EU/1/06/358/003 – confezione da 1
EU/1/06/358/004 – confezione da 10
EU/1/06/358/019 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}
NN: {numero}

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Silgard, sospensione iniettabile - siringa preriempita con 1 ago, confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

1 dose (0,5 mL) contiene:

Proteina L1 Tipo 6 di HPV	20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV	40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV	40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV	20 µg

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

1 dose, in siringa preriempita da 0,5 mL con 1 ago.

10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 mL con 1 ago ciascuna.

20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 mL con 1 ago ciascuna.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

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

EU/1/06/358/005 – confezione da 1
EU/1/06/358/006 – confezione da 10
EU/1/06/358/020 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}
NN: {numero}

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
TESTO DELL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Silgard, sospensione iniettabile - siringa preriempita con 2 aghi, confezione da 1, 10, 20

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

1 dose (0,5 mL) contiene:

Proteina L1 Tipo 6 di HPV	20 µg
Proteina L1 Tipo 11 di HPV	40 µg
Proteina L1 Tipo 16 di HPV	40 µg
Proteina L1 Tipo 18 di HPV	20 µg

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

1 dose, in siringa preriempita da 0,5 mL con 2 aghi.

10 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 mL con 2 aghi ciascuna.

20 dosi singole, in siringhe preriempite da 0,5 mL con 2 aghi ciascuna.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare (i.m.).

Agitare bene prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale 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**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

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

EU/1/06/358/007 – confezione da 1
EU/1/06/358/008 – confezione da 10
EU/1/06/358/021 – confezione da 20

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}
NN: {numero}

Medicinale non più autorizzato

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

Testo dell'etichetta della siringa preriempita

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

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita.
Usò i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA

1 dose da 0,5 mL.

6. ALTRO

Merck Sharp & Dohme Ltd

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO
(FLACONCINO)**

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Silgard, sospensione iniettabile

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Silgard e a cosa serve

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

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

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

Silgard non può causare le malattie dalle quali protegge.

Silgard produce la formazione di anticorpi specifici per tipo virale e nel corso degli studi clinici ha dimostrato di prevenire le patologie correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 nelle donne di età compresa tra 16 e 25 anni e negli uomini di età compresa tra 16 e 26 anni. Il vaccino produce inoltre la formazione di anticorpi tipo-specifici in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Silgard deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Silgard

Non le deve essere somministrato Silgard se:

- lei o il bambino è allergico (ipersensibile) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Silgard (elencati come "eccipienti" – vedere paragrafo 6).
- lei o il bambino ha sviluppato una reazione allergica dopo aver ricevuto una dose di Silgard.

- lei o il bambino presenta una malattia con febbre alta. Tuttavia, una febbre lieve o una infezione delle vie respiratorie superiori (ad es., un raffreddore) non costituiscono di per sé un motivo per rimandare la vaccinazione.

Avvertenze e precauzioni

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

- 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, di un'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario.

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

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

Silgard non proteggerà contro ogni tipo di Papillomavirus Umano. Pertanto è necessario continuare ad utilizzare appropriate precauzioni contro le malattie a trasmissione sessuale.

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

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

Altre informazioni importanti che lei o il bambino deve conoscere su Silgard

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

Altri medicinali o vaccini e Silgard

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

Silgard 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 (ad es., la pillola) o di altro tipo non ha ridotto la protezione conferita da Silgard.

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

Gravidanza e allattamento

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come viene somministrato Silgard

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

Se ha un'età compresa tra 9 e 13 anni

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

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

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

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

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

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

Se ha un'età pari o superiore a 14 anni

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

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

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

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Silgard completino il ciclo vaccinale con Silgard.

Silgard verrà somministrato tramite iniezione nel muscolo (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 Silgard:

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

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, Silgard può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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

Molto comunemente (in più di 1 paziente su 10) gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: dolore, gonfiore e arrossamento. È stato osservato anche mal di testa.

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

Raramente (meno di 1 paziente su 1.000): ponfi (orticaria).

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

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

Effetti indesiderati che sono stati segnalati durante la commercializzazione includono:

È stato segnalato svenimento, talvolta accompagnato da tremori o irrigidimento. Sebbene gli episodi di svenimento non siano comuni, i pazienti vaccinati devono essere tenuti sotto osservazione per 15 minuti dopo la somministrazione del vaccino HIV.

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

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Silgard

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sull'imballaggio esterno (dopo l'abbreviazione Scad.). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Silgard

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

Ciascuna dose (0,5 mL) contiene circa:

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

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

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

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

Gli eccipienti presenti nella sospensione di vaccino sono:

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

Descrizione dell'aspetto di Silgard e contenuto della confezione

1 dose di Silgard sospensione iniettabile contiene 0,5 mL.

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Merck Sharp and Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 311 06 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99517558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000
(+31 20 5153153)
mediclinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta a: N. M/Y YYY

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

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

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

I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere ispezionati visivamente per escludere la presenza di particelle e l'alterazione del colore prima della somministrazione. Scartare il medicinale se sono presenti particelle o se il colore appare alterato.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO
(SIRINGA PRERIEMPIA)**

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Silgard, sospensione iniettabile in siringa preriempita

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Silgard e a cosa serve

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

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

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

Silgard non può causare le malattie dalle quali protegge.

Silgard produce la formazione di anticorpi specifici per tipo virale e nel corso degli studi clinici ha dimostrato di prevenire le patologie correlate all'HPV 6, 11, 16 e 18 nelle donne di età compresa tra 16 e 25 anni e negli uomini di età compresa tra 16 e 26 anni. Il vaccino produce inoltre la formazione di anticorpi tipo-specifici in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni.

Silgard deve essere utilizzato in accordo con le raccomandazioni ufficiali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Silgard

Non le deve essere somministrato Silgard se:

- lei o il bambino è allergico (ipersensibile) ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Silgard (elencati come "eccipienti" – vedere paragrafo 6).
- lei o il bambino ha sviluppato una reazione allergica dopo aver ricevuto una dose di Silgard.

- lei o il bambino presenta una malattia con febbre alta. Tuttavia, una febbre lieve o una infezione delle vie respiratorie superiori (ad es., un raffreddore) non costituiscono di per sé un motivo per rimandare la vaccinazione.

Avvertenze e precauzioni

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

- 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, di un'infezione da HIV, o di medicinali che influenzano il sistema immunitario.

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

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

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

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

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

Altre informazioni importanti che lei o il bambino deve conoscere su Silgard

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

Altri medicinali o vaccini e Silgard

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

Silgard 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 (ad es., la pillola) o di altro tipo non ha ridotto la protezione conferita da Silgard.

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

Gravidanza e allattamento

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come viene somministrato Silgard

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

Se ha un'età compresa tra 9 e 13 anni

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

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

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

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

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

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

Se ha un'età pari o superiore a 14 anni

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

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

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

Si raccomanda che gli individui che ricevono una prima dose di Silgard completino il ciclo vaccinale con Silgard.

Silgard verrà somministrato tramite iniezione nel muscolo (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 Silgard:

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i vaccini e i medicinali, Silgard può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

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

Molto comunemente (in più di 1 paziente su 10) gli effetti indesiderati osservati al sito di iniezione includono: dolore, gonfiore e arrossamento. È stato osservato anche mal di testa.

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

Raramente (meno di 1 paziente su 1.000): ponfi (orticaria).

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

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

Effetti indesiderati che sono stati segnalati durante la commercializzazione includono:

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

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

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Silgard

Conservi questo vaccino fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo vaccino dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della siringa e sull'imballaggio esterno (dopo l'abbreviazione Scad.). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non congelare.

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Silgard

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

Ciascuna dose (0,5 mL) contiene circa:

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

¹ Papillomavirus Umano = HPV.

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

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

Gli eccipienti presenti nella sospensione di vaccino sono:

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

Descrizione dell'aspetto di Silgard e contenuto della confezione

1 dose di Silgard sospensione iniettabile contiene 0,5 mL.

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Merck Sharp and Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

Produttore

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 311 06 00
msd_info@merck.com

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme (Malta) Limited
Tel: 8007 4433 (+356 9991 758)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 999 000
(+31 23 515153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio è stato aggiornato l'ultima volta a: N. M/Y YYY

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

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

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

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