

## INFORMAZIONI MEDICHE PER LA VACCINAZIONE ANTIPAPILLOMA VIRUS

### **GARDASIL** Vaccino del papilloma virus umano

Gentile Signore/a,

Lei/sua figlia sarà sottoposta a vaccinazione antipapillomavirus, affinché sia informato/a in maniera per Lei chiara e sufficiente sulla vaccinazione che Le è stata proposta, La preghiamo di leggere con attenzione questo documento. Le informazioni che vi sono contenute non hanno lo scopo di procurarLe delle preoccupazioni, ma sono ormai divenute obbligatorie allo scopo di permetterLe di decidere in modo libero e chiaro e quindi meglio e più consapevolmente se effettuare o meno la vaccinazione. Resta inteso che potrà chiedere al medico ogni ulteriore chiarimento e/o informazione che desideri.

**E' importante** che riferisca al Medico i farmaci di cui fa abitualmente uso (in particolare analgesici, antinfiammatori, antidolorifici, ipotensivi, cardiologici, anticoagulanti, etc.); è importante inoltre che riferisca se ha già presentato delle manifestazioni allergiche, soprattutto nei confronti di farmaci. Infine è bene che porti eventuale documentazione clinica in Suo possesso.

**Che cos'è il gardasil e a che cosa serve** è un vaccino per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), del cancro del collo dell'utero e delle lesioni genitali esterne (condilomi acuminati) causati dal Papillomavirus Umano (HPV) tipi 6, 11, 16 e 18 Forma farmaceutica Sospensione iniettabile in siringa preriempita. Prima di agitare, Gardasil può presentarsi come un liquido limpido con un precipitato bianco. Dopo essere stato accuratamente agitato si presenta come un liquido bianco, opalescente.

**Indicazioni terapeutiche** L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi L'impiego di Gardasil deve essere stabilito in accordo alle raccomandazioni ufficiali ove applicabili.

**Posologia e modo di somministrazione** La vaccinazione primaria consiste di 3 dosi distinte da 0,5 ml, somministrate in accordo con la seguente scheda: 0, 2, 6 mesi. Ove sia necessaria una scheda vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo. Popolazione pediatrica: Gardasil non è raccomandato per l'impiego nei bambini di età inferiore ai 9 anni, poiché i dati di immunogenicità, sicurezza ed efficacia in questa fascia di età non sono sufficienti Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia. Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. La somministrazione per via sottocutanea e quella per via

intradermica non sono raccomandate. Si raccomanda che i soggetti che hanno ricevuto una prima dose di Gardasil completino la schedula vaccinale a 3 dosi con Gardasil.

**Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gli individui che sviluppano sintomi indicativi di ipersensibilità dopo aver ricevuto una dose di Gardasil non devono ricevere dosi ulteriori di Gardasil. La somministrazione di Gardasil deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili gravi in fase acuta. Tuttavia la presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un lieve rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione all'immunizzazione.

**Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso** 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. Episodi di sincope (svenimento) possono avvenire a seguito di qualsiasi vaccinazione, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti. Episodi di sincope, talvolta associati a cadute, sono stati osservati dopo la vaccinazione con Gardasil. Pertanto, i soggetti vaccinati devono essere mantenuti per circa 15 minuti sotto attenta osservazione a seguito della somministrazione di Gardasil. Come con qualsiasi altro vaccino, la vaccinazione con Gardasil potrebbe non assicurare la protezione di tutti i soggetti vaccinati. Gardasil proteggerà unicamente dalle patologie causate da HPV tipi 6, 11, 16 e 18, ed in misura limitata dalle patologie causate da alcuni tipi di HPV correlati. Pertanto, devono continuare ad essere seguite precauzioni appropriate contro le malattie sessualmente trasmesse. Gardasil non ha mostrato di avere effetto terapeutico. Il vaccino non è pertanto indicato per il trattamento del cancro del collo dell'utero, delle lesioni displastiche di alto grado del collo dell'utero, della vulva e della vagina, o dei condilomi genitali. Il vaccino non è altresì indicato per prevenire la progressione di altre lesioni già esistenti correlate con il Papillomavirus Umano. La vaccinazione non sostituisce l'abituale screening del collo dell'utero. Poiché nessun vaccino è al 100% efficace e poiché Gardasil non protegge contro ogni tipo di HPV né contro infezioni preesistenti da HPV, l'abituale screening del collo dell'utero mantiene importanza critica e deve essere effettuato in accordo con le raccomandazioni locali. Non vi sono dati disponibili circa l'impiego di Gardasil in soggetti con una risposta immunitaria ridotta. I soggetti con una risposta immunitaria ridotta, dovuta all'impiego di una forte terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), o ad altre cause, possono non rispondere al vaccino. Questo vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da ogni altro disturbo della coagulazione poiché in questi soggetti può verificarsi un sanguinamento a seguito della somministrazione per via intramuscolare. La durata della protezione conferita non è attualmente nota. Una efficacia protettiva prolungata è stata osservata per un periodo di 4 anni e mezzo dopo il completamento del ciclo di 3 dosi. Sono in corso studi di follow-up a più lungo termine. Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'interscambiabilità di Gardasil con altri vaccini HPV. **Interazioni** In tutti gli studi clinici sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto immunoglobuline o prodotti derivati dal sangue umano nei 6 mesi precedenti la prima dose di vaccino.

**Uso con altri vaccini** La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs  $\geq$  di 10 mUI/ml) non hanno subito modifiche (96,5% per la vaccinazione concomitante e 97,5% per il vaccino dell'epatite B somministrato da solo). I titoli geometrici medi anticorpali anti-HBs sono risultati ridotti in co-somministrazione, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è stato stabilito. La somministrazione concomitante di Gardasil con altri vaccini, diversi da quello dell'epatite B (ricombinante), non è stata studiata. **Uso con i contraccettivi ormonali** Nel corso degli studi clinici, il 57,5% delle donne (di età compresa tra 16 e 26 anni) che hanno ricevuto Gardasil faceva uso di contraccettivi ormonali. L'uso di contraccettivi ormonali non sembra abbia influenzato la risposta immunitaria a Gardasil. **Gravidanza e allattamento** Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza. Durante il programma di sviluppo clinico, 3.315 donne (di cui 1.657 avevano

ricevuto il vaccino e 1.658 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Non sono state riportate differenze significative nella tipologia di anomalie o nella proporzione di gravidanze con esito negativo nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Gli studi sugli animali non indicano effetti pericolosi diretti o indiretti nei confronti della gravidanza, dello sviluppo embrionale/fetale, del parto o dello sviluppo postnatale. I dati sulla somministrazione di Gardasil durante la gravidanza non hanno fornito alcuna segnalazione relativamente alla sicurezza di impiego. Tuttavia, tali dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di Gardasil durante la gravidanza. La vaccinazione deve, pertanto, essere rimandata sino al completamento della gravidanza. Nelle madri in allattamento che avevano ricevuto Gardasil o placebo durante il periodo di vaccinazione degli studi clinici, l'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino. Pertanto Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

**Effetti indesiderati** Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - vaccination report card), nei 14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni, al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo. Le seguenti reazioni avverse correlate al vaccino sono state osservate nei soggetti che hanno ricevuto Gardasil con una frequenza almeno pari all'1,0% e inoltre con una frequenza maggiore rispetto a quella osservata nei soggetti che hanno ricevuto placebo. Le reazioni sono state raggruppate per frequenza in accordo alla seguente convenzione: [Molto Comuni ( $\geq 1/10$ ); Comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto rari ( $< 1/10.000$ ), inclusi rapporti isolati] Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: piressia. Molto comune: al sito di iniezione: eritema, dolore e gonfiore. Comune: al sito di iniezione: formazione di ecchimosi, prurito. Inoltre, nel corso degli studi clinici, sono state osservate, con una frequenza inferiore all'1%, reazioni avverse che sono state ritenute correlate al vaccino o al placebo dagli sperimentatori: Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto raro: broncospasmo. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Rari: orticaria. Sette casi di orticaria sono stati riportati nel gruppo Gardasil e 17 casi sono stati osservati nel gruppo placebo contenente l'adiuvante. Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato ogni nuova situazione clinica durante il periodo di follow-up fino a 4 anni. Nell'ambito di 11.778 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.686 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 28 casi di artrite/artropatia non specifica, di cui 20 nel gruppo Gardasil e 8 nel gruppo placebo. Esperienza post-marketing Durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati spontaneamente per Gardasil eventi avversi che non sono sopra elencati. Poichè questi eventi sono stati segnalati volontariamente da parte di una popolazione di dimensione non conosciuta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire, per tutti gli eventi, una relazione causale con la somministrazione del vaccino. Patologie del sistema emolinfopoietico: linfadenopatia Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Patologie del sistema nervoso: sindrome di Guillain-Barré, capogiri, cefalea, sincope talvolta accompagnata da movimenti tonico-clonici. Patologie gastrointestinali: nausea, vomito. Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgia, mialgia. Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: astenia, brividi, affaticamento, malessere.

**Sovradosaggio** Sono stati riportati casi di somministrazione di dosi di Gardasil superiori a quelle raccomandate. In generale, il profilo degli eventi avversi riportato in caso di sovradosaggio è risultato paragonabile a quello delle singole dosi raccomandate di Gardasil.

**Proprietà farmacodinamiche** Meccanismo di azione Gardasil è un vaccino quadrivalente ricombinante non infettante adiuvato preparato da particelle simili al virus (VLPs) dalla proteina capsidica maggiore L1 dell'HPV tipi 6, 11, 16 e 18 altamente purificate. Le VLPs non contengono DNA virale, non possono infettare le cellule, riprodursi o causare malattia. L'HPV infetta soltanto l'uomo, ma gli studi sugli animali con papillomavirus analoghi suggeriscono che l'efficacia dei vaccini L1 VLP sia mediata dallo sviluppo di una risposta immune di tipo umorale. Si stima che l'HPV 16 e l'HPV 18 siano responsabili di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero; dell'80% degli adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado del collo dell'utero (CIN 2/3); del 25% delle neoplasie intraepiteliali di basso grado del collo dell'utero (CIN 1); di circa il 70% delle neoplasie intraepiteliali di alto grado correlate all'HPV della vulva (VIN 2/3) e della vagina (VaIN 2/3). 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" 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). Per i vaccini HPV non è stato identificato un livello minimo anticorpale associato alla protezione. Dati preclinici di sicurezza Gli studi di tossicità in dose singola e dose-ripetuta e gli studi di tolleranza locale non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo. Gardasil ha indotto in ratti in gravidanza risposte anticorpali specifiche contro HPV tipi 6, 11, 16 e 18, a seguito di singole o multiple iniezioni intramuscolari. Anticorpi contro tutti e quattro i tipi di HPV sono stati trasmessi alla progenie durante la gestazione e probabilmente durante l'allattamento. Non ci sono stati effetti correlati al trattamento sui parametri dello sviluppo, sul comportamento, sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità della progenie.

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

**Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. Periodo di validità 3 anni. Speciali precauzioni per la conservazione Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare la siringa preriempita nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce. Agitare accuratamente prima dell'uso.

Speriamo, con quanto sopra riportato, di essere stati esaurienti

Non esiti comunque a porci tutti i quesiti e le domande che riterrà opportune.

L'informazione è il vero e proprio inizio dell'atto medico e parte integrante della nostra professione per questo anche il più piccolo dubbio o la più sottile incertezza debbono essere risolti con le spiegazioni necessarie che saremo lieti di fornirLe.

Grazie per la collaborazione

Il Signor /Signora:

---

ha personalmente ricevuto le informazioni per l'esame dal Dott.

---

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

Firma \_\_\_\_\_