

CROCE ROSSA ITALIANA



***“PROGETTO DI VACCINAZIONE ANTI-HPV PER RAGAZZE  
APPARTENENTI A NUCLEI FAMILIARI VULNERABILI”***

**- HPV<sub>3</sub>F Access Project (HPV Vaccination in Vulnerable  
Families Access Project) –**

**- Percorso vaccinale -**

**Maria Vittoria Torresi  
Francesco Rocca  
Eleonora Tudini**

## Indice

1.	Obiettivi del Progetto.....	3
2.	Controindicazioni alla vaccinazione... ..	3
3.	Criteri di esclusione dalla vaccinazione.....	3
4.	Invio e conservazione del vaccino .....	4
4.1	Modulo di richiesta di invio del vaccino.....	4
4.2	La conservazione del vaccino.....	4
5	Gestione del centro vaccinale.....	4
6	Procedura vaccinale.....	4
6.1	Modulistica pre-vaccinazione.....	4
6.2	La registrazione della vaccinazione.....	4
6.3	La somministrazione del vaccino .....	5
6.4	Gestione degli eventi avversi.....	5
7	Gestione della documentazione.....	6

## Allegati

1.	Lettera di invito.....	7
2.	Gardasil: scheda tecnica.....	9
3.	Modulo di richiesta di invio del vaccino.....	13
4.	Invio e conservazione del vaccino: la catena del freddo.....	14
5.	Il centro vaccinale: gestione.....	15
6.	Consenso informato alla vaccinazione.....	16
7.	Trattamento dei dati: indicazioni per gli operatori.....	18
8.	Elenco del personale per lettera di incarico.....	19
9.	Informativa al trattamento dei dati.....	20
10.	Consenso al trattamento dei dati.....	21
11.	Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR).....	22
12.	Guida alla compilazione della scheda di segnalazione.....	23
13.	Suggerimenti relativi alla descrizione di sospetta reazione avversa a vaccino .....	25

## 1. OBIETTIVI DEL PROGETTO

L' *HPV Vaccination in Vulnerable Families (HPV<sub>3F</sub>) Access Project* é un progetto della Croce Rossa Italiana che ha come obiettivo primario quello di assicurare anche alle fasce particolarmente svantaggiate della popolazione femminile di età compresa tra i 13 e i 18 anni (**ragazze di 12 anni e un giorno fino alle ragazze al giorno del compimento del 18° anno di età**) l'accesso alla vaccinazione per la prevenzione del cancro del collo dell'utero, delle lesioni precancerose vulvari e vaginali e della condilomatosi genitale da HPV 6, 11, 16 e 18 (*Allegato 1*).

Un ulteriore obiettivo del Progetto è rappresentato dalla possibilità di raccogliere dati integrabili mediante le schede anagrafiche vaccinali individuali, che costituiscono patrimonio informativo da condividere con le autorità, e che offrono la possibilità di effettuare studi sul vaccino a lungo termine. Sarebbe auspicabile inoltre che in sede di arruolamento delle ragazze e di completamento del ciclo vaccinale, si cogliesse l'occasione per sensibilizzare all'adesione dei programmi di screening organizzato (Pap test) a partire dai 25 anni di età.

## 2. CONTROINDICAZIONI ALLA VACCINAZIONE

L'**ipersensibilità** ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti rappresenta una controindicazione alla vaccinazione con Gardasil. Le ragazze 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**. La presenza di un'infezione minore, come una lieve infezione del tratto respiratorio superiore o un leggero rialzo febbrile, non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione (*Allegato 2*).

## 3. CRITERI DI ESCLUSIONE DALLA VACCINAZIONE

Si deve precisare che nessuno dei seguenti criteri di esclusione rappresenta una specifica controindicazione al vaccino quadrivalente; tuttavia, per ragioni pratiche finalizzate ad ottenere la massima adesione allo schema vaccinale, in caso di gravidanza o di somministrazione di altri vaccini è preferibile posporre l'inizio della vaccinazione.

Pertanto, i criteri da seguire per escludere le ragazze potenzialmente eleggibili alla vaccinazione sono:

- **la gravidanza**
- **la ridotta risposta immunitaria (congenita o acquisita)**
- **la concomitante vaccinazione** (non somministrare Gardasil se nello stesso giorno si è somministrato altro vaccino)

Il vaccino quadrivalente può essere somministrato a donne in allattamento.

## 4. INVIO E CONSERVAZIONE DEL VACCINO

### 4.1 Modulo di richiesta di invio dei vaccini

Per ogni regione partecipante al Progetto, ciascuna sede deputata alla vaccinazione riceverà i vaccini previa formale richiesta da parte del Referente Medico per il Comitato C.R.I. regionale corrispondente. Il Referente dovrà compilare il **Modulo di richiesta dei vaccini** (*Allegato 3*) ed inviarlo all'Att.ne della Dr.ssa Eleonora Tudini mediante posta elettronica o fax.

### 4.2 La conservazione del vaccino

Il vaccino quadrivalente anti-HPV Gardasil® deve essere **conservato in frigorifero (+2 / +8° C)** e non deve essere congelato (*Allegato 4*).

La siringa va conservata nell'astuccio esterno per proteggerla dalla luce.

In condizioni ideali di conservazione il prodotto ha validità 3 anni.

Per ulteriori dettagli si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Allegato 2*).

## 5. GESTIONE DEL CENTRO VACCINALE

La sede adibita allo svolgimento della procedura di vaccinazione deve essere provvista di alcuni fondamentali requisiti per la corretta gestione dell'operazione (*Allegato 5*).

## 6. PROCEDURA VACCINALE:

### 6.1. Modulistica pre-vaccinazione

Prima di eseguire la vaccinazione è necessario compilare adeguatamente la documentazione relativa a:

- Il consenso informato alla vaccinazione (*Allegato 6*)
- Il trattamento dei dati: indicazioni per gli operatori (*Allegati 7,8*)
- Il trattamento dei dati: indicazioni per gli utenti (*Allegati 9,10*)

### 6.2. La registrazione della vaccinazione

Al momento della registrazione di una sede di vaccinazione online, **si raccomanda di annotare username e password**, in quanto essi non verranno conservati nella schermata né inviati via mail, e una volta smarriti non sarà possibile recuperarli!!!

Per ogni ragazza vaccinata, le 3 somministrazioni (0, 2 e 6 mesi) del vaccino devono essere registrate nella **SCHEDA ANAGRAFICA VACCINALE INDIVIDUALE**, disponibile nel sito internet ufficiale della Croce Rossa Italiana ([www.cri.it](http://www.cri.it); cliccare sul link: "HPV<sub>3</sub>F Access Project").

La compilazione delle schede è provvista di una **guida stampabile** che assisterà il medico vaccinatore in tutte le fasi, dalla registrazione della sede di vaccinazione fino al completamento di tutte le parti della scheda vaccinale. La **scheda vaccinale** dovrà essere **stampata per intero**, insieme al CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI e CONSENSO INFORMATO e alla eventuale SCHEDA ADR DEGLI EVENTI AVVERSI.

**Si raccomanda al medico vaccinatore di conservare i nominativi delle ragazze con relativo codice identificativo (numero progressivo)** (trascrivere in apposita tabella; oppure tenere il registro dei fogli "CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI e CONSENSO INFORMATO" per ciascuna ragazza) in quanto le schede vaccinali elettroniche, una volta compilate e stampate, saranno rese definitivamente anonime!

In caso di impossibilità di utilizzo del server elettronico e di compilazione della documentazione online, si utilizzerà pertanto la versione cartacea delle schede vaccinali.

### **6.3 La somministrazione del vaccino**

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

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno.

La somministrazione è per **iniezione intramuscolare**. Il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area anterolaterale superiore della coscia. Nel caso in cui le indicazioni in merito alle sedi di inoculazione specificate non possano essere rispettate, dovrà essere chiaramente indicata nella scheda di registrazione la sede alternativa di inoculazione.

#### **Uso della siringa preriempita senza dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago**

Il vaccino è fornito in siringa preriempita, della tipologia standard, senza dispositivo di sicurezza. E' necessario agitare accuratamente immediatamente prima dell'uso per mantenere in sospensione il vaccino. Inserire l'ago ruotandolo in direzione oraria fino a che non si sia saldamente fissato alla siringa. Somministrare l'intera dose come abitualmente.

### **6.4 Gestione degli eventi avversi**

Il vaccino quadrivalente ha dimostrato un ottimo profilo di tollerabilità nei diversi trial clinici e nei dati post-commercializzazione.

Tuttavia, in seguito all'inoculazione del vaccino si potrebbe verificare un rialzo della temperatura (piressia), oppure reazioni al sito di iniezione quali: eritema, dolore, gonfiore, più raramente prurito o sanguinamento. E' inoltre possibile, seppure raramente, il verificarsi di reazioni allergiche cutanee come orticaria, o respiratorie come broncospasmo. Per ulteriori dettagli si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto (*Allegato 1*).

Le reazioni allergiche severe dopo vaccinazione sono rare.

Anche se le reazioni anafilattiche avvengono raramente dopo una vaccinazione, la loro insorgenza rapida e la loro potenziale gravità richiedono che i servizi di vaccinazione dispongano di attrezzature adeguate e di personale addestrato a fornire i primi soccorsi.

Tuttavia, tutti i medici ed ogni altro operatore sanitario che somministra i vaccini dovrebbero avere a disposizione i presidi per il trattamento di emergenza delle persone che presentano una reazione anafilattica, in modo da poter intervenire immediatamente in

attesa dell'arrivo del personale di emergenza del 118, che andrà comunque sempre chiamato appena si verifica una reazione allergica grave.

Tutti gli addetti alle vaccinazioni dovrebbero avere una buona familiarità con il piano operativo dell'emergenza.

Dopo una vaccinazione può manifestarsi una sincope (reazione vasovagale o vasopressoria) e ciò è più comune tra gli adolescenti o i giovani adulti.

**I soggetti vaccinati devono essere invitati a restare in osservazione per 30 minuti dopo la somministrazione del vaccino**, per assicurarsi che non sviluppino una reazione avversa (Circolare n.9 Ministero della Sanità del 13.05.91).

Se si verifica qualsiasi sintomatologia, i pazienti devono essere tenuti in osservazione fino a che i sintomi non si siano risolti.

Per gli eventuali eventi avversi al vaccino si farà riferimento ad una sorveglianza passiva (segnalazione spontanea tramite scheda di notifica ADR), seguendo le procedure indicate dal *Sistema di Farmacovigilanza* previsto dalla normativa vigente (DLgs 219/2006) e già attivo a livello regionale per tutte le vaccinazioni.

I medici sono invitati **a notificare alla ASL di riferimento** le sospette reazioni avverse al vaccino secondo la specifica normativa nazionale vigente, utilizzando la **SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)**, compilabile e stampabile online dal sito internet della C.R.I. nella sezione relativa al Progetto, o in alternativa disponibile in versione cartacea (*Allegati 11,12,1*).

## **7. GESTIONE DELLA DOCUMENTAZIONE**

Si raccomanda la massima attenzione e riservatezza nella conservazione della seguente documentazione :

- **CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI**
- **CONSENSO INFORMATO**
- **SCHEDA ANAGRAFICA VACCINALE INDIVIDUALE**
- **EVENTUALE SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)**

Ogni sede di vaccinazione dovrà, una volta concluso l'intero ciclo vaccinale per tutte le ragazze arruolate, inviare all'organizzazione centrale del progetto copia cartacea della documentazione suddetta, avendo cura di conservarne altra copia in sede. I documenti dovranno essere inviati in busta chiusa recante l'indicazione: *"Il presente plico contiene documentazione sanitaria riservata. Si prega di non aprire. Il presente deve essere aperto solo dal destinatario. Alla cortese Attenzione della Dr.ssa Eleonora Tudini, Croce Rossa Italiana, Dipartimento Sociale, Sanitario e Socio-Sanitario, Via Bernardino Ramazzini ,37-00151 Roma"* (*Allegato 7*).

## **Allegato 1**

### **Lettera d'invito**

***Oggetto: Campagna della Croce Rossa Italiana di Vaccinazione anti-HPV***

*Ai genitori o a chi fa le veci di \_\_\_\_\_*

Il cancro del collo dell'utero (carcinoma della cervice uterina) è la seconda causa di morte, in Europa, per tumore tra le giovani donne tra i 15 e i 44 anni, dopo il tumore al seno. Soltanto in Italia, ogni anno muoiono circa 1500 donne: 4 ogni giorno.

Questo carcinoma è associato per più del 99% dei casi alla presenza del Papillomavirus umano (HPV). L'infezione da HPV è molto frequente: si stima che il papillomavirus infetti oltre il 75% della popolazione sessualmente attiva, con un picco di prevalenza negli adolescenti e nei giovani adulti. Nella maggior parte dei casi, fortunatamente, l'HPV non determina alcuna conseguenza clinica e resta asintomatico, regredendo poi spontaneamente. In altri, invece, il virus entra nei tessuti, e provoca inizialmente le cosiddette lesioni precancerose che possono poi progredire fino al cancro del collo dell'utero, della vulva e della vagina. Esistono poi altre forme di patologie indotte dall'HPV, alcune delle quali molto frequenti e dolorose come i condilomi genitali.

Effettuare periodicamente il Pap test, a partire dai 25 anni di età, permette in molti casi di individuare il tumore in fase precoce, ma le decine di migliaia di donne che ogni anno ricevono la risposta per un Pap test anormale devono comunque sottoporsi ad esami di approfondimento, e in alcuni casi ad interventi chirurgici.

Oggi esiste un vaccino preventivo, sicuro ed efficace, rivolto contro la maggior parte dei tipi di HPV responsabili del tumore. Il vaccino tetravalente (diretto contro i tipi HPV 6, 11, 16 e 18) non contiene virus intero e non può quindi in nessun caso causare infezione o malattia. Il vaccino viene somministrato mediante tre iniezioni intramuscolari da effettuare nel giro di sei mesi, a distanza rispettivamente di due e sei mesi a partire dalla prima somministrazione.

Solo raramente possono verificarsi lievi effetti collaterali, come ad esempio un leggero rossore o prurito al sito di iniezione, o qualche linea di febbre di breve durata.

**L'iniziativa della Croce Rossa Italiana consiste nel mettere a disposizione gratuitamente un numero di vaccini anti-HPV per ragazze di età compresa tra i 13 e i 18 anni.**

E' un'importante opportunità per proteggere vostra figlia dal rischio di contrarre il cancro del collo dell'utero e le altre malattie indotte dall'HPV.

L'appuntamento per la somministrazione della prima dose del vaccino è fissato per il giorno \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ alle ore \_\_\_\_\_

Presso \_\_\_\_\_

Indirizzo completo \_\_\_\_\_

Per spostare l'appuntamento può telefonare al numero \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Dal \_\_\_\_\_ al \_\_\_\_\_ dalle ore \_\_\_\_\_ alle ore \_\_\_\_\_

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

Firma del Responsabile C.R.I. \_\_\_\_\_

# GARDASIL®

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

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene circa:  
Proteina<sup>23</sup> L1 Tipo 6 di Papillomavirus Umano<sup>1</sup> 20 microgrammi  
Proteina<sup>23</sup> L1 Tipo 11 di Papillomavirus Umano<sup>1</sup> 40 microgrammi  
Proteina<sup>23</sup> L1 Tipo 16 di Papillomavirus Umano<sup>1</sup> 40 microgrammi  
Proteina<sup>23</sup> L1 Tipo 18 di Papillomavirus Umano<sup>1</sup> 20 microgrammi  
<sup>1</sup> Papillomavirus Umano = HPV.

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

<sup>3</sup> adsorbita su adiuvante alluminio idrossifosfato solfato amorfo (225 microgrammi di Al). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

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

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Gardasil è un vaccino per la prevenzione 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 (vedere paragrafo 5.1).

L'indicazione è basata sulla dimostrazione di efficacia di Gardasil in donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni e sulla dimostrazione dell'immunogenicità di Gardasil in bambini ed adolescenti di età compresa tra 9 e 15 anni. L'efficacia protettiva non è stata valutata nei maschi (vedere paragrafo 5.1).

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

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Ove sia necessaria una schedula vaccinale alternativa, la seconda dose deve essere somministrata almeno 1 mese dopo la prima dose, e la terza dose almeno 3 mesi dopo la seconda dose. Tutte e tre le dosi devono essere somministrate entro il periodo di 1 anno. Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo.

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

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

Gardasil non deve essere iniettato per via intravascolare. 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).

Si raccomanda che i soggetti che hanno ricevuto una prima dose di Gardasil completino la schedula vaccinale a 3 dosi con Gardasil (vedere paragrafo 4.4).

##### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

##### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

Gardasil 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 (vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati di sicurezza, immunogenicità o efficacia, che supportino l'intercambiabilità di Gardasil con altri vaccini HPV.

##### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Uso con altri vaccini

La somministrazione concomitante (tuttavia, in siti diversi di iniezione per i vaccini iniettabili) di Gardasil con il vaccino dell'epatite B (ricombinante) non interferisce con la risposta immunitaria ai tipi di HPV. I tassi di sieroprotezione (proporzione di soggetti che raggiungono un livello sieroprotettivo anti-HBs  $\geq$  di 10 mIU/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.

##### 4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi specifici sul vaccino in donne in stato di gravidanza.

Tuttavia, durante il programma di sviluppo clinico, 2.832 donne (di cui 1.396 avevano ricevuto il vaccino e 1.436 il placebo) hanno presentato almeno una gravidanza. Nel complesso, la parte di gravidanze con esito negativo è stata paragonabile nelle donne che avevano ricevuto Gardasil ed in quelle che avevano ricevuto il placebo. Per le gravidanze con inizio stimato nei 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati osservati 5 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 0 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Nelle gravidanze con inizio dopo i 30 giorni successivi alla vaccinazione, sono stati invece osservati 20 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto Gardasil rispetto a 22 casi di anomalia congenita nel gruppo che aveva ricevuto placebo. Le tipologie di anomalie osservate sono state consistenti con quelle generalmente osservate nelle gravidanze di donne di età compresa tra i 16 ed i 26 anni.

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

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

Nel corso degli studi clinici, durante il periodo di vaccinazione, un totale di 995 madri in allattamento ha ricevuto Gardasil o placebo. L'incidenza di reazioni avverse nelle madri e nei lattanti è stata paragonabile tra il gruppo che aveva ricevuto il vaccino e quello che aveva ricevuto placebo. Inoltre, l'immunogenicità del vaccino è stata paragonabile tra le madri in allattamento e le donne che non erano in allattamento durante la somministrazione del vaccino.

Gardasil può essere somministrato a donne in allattamento.

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

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

##### 4.8 Effetti indesiderati

Nel corso di 5 studi clinici (di cui 4 controllati con placebo), i soggetti arruolati hanno ricevuto Gardasil o placebo nel giorno dell'arruolamento e dopo circa 2 e 6 mesi dall'arruolamento. Pochi soggetti (0,2%) hanno interrotto la sperimentazione a causa di reazioni avverse. La sicurezza è stata valutata, sia per l'intera popolazione in studio (4 studi) che per un sottogruppo predefinito della popolazione in studio (1 studio), sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione (VRC - vaccination report card), nei

14 giorni successivi ad ogni iniezione di Gardasil o di placebo. I soggetti che sono stati monitorati sulla base della sorveglianza effettuata tramite la scheda di vaccinazione VRC includevano 6.160 soggetti che avevano ricevuto Gardasil (di cui 5.088 donne di età compresa tra 9 e 26 anni e 1.072 maschi di età compresa tra 9 e 15 anni al momento dell'arruolamento) e 4.064 soggetti che avevano ricevuto placebo.

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

[Molto Comuni (≥ 1/10); Comuni (≥ 1/100, < 1/10); Non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100); Rari (≥ 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: ipersessia.

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

Nel corso degli studi clinici, i soggetti facenti parte della popolazione valutata per la sicurezza di impiego hanno segnalato ogni nuova situazione clinica durante il periodo di follow-up fino a 4 anni. Nell'ambito di 11.778 soggetti che hanno ricevuto Gardasil e 9.686 soggetti che hanno ricevuto placebo, sono stati riportati 26 casi di artrite/artrosi non specifica, di cui 19 nel gruppo Gardasil e 7 nel gruppo placebo.

Esperienza post-marketing

Durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati spontaneamente per Gardasil eventi avversi che non sono sopra elencati.

Poiché questi eventi sono stati segnalati spontaneamente, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza.

Patologie del sistema emolinfopoietico: linfadenopatia.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito.

Disturbi del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità che comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Patologie del sistema nervoso: sindrome di Guillain-Barré, capogiri, cefalea, sincope.

## 4.9 Sovradosaggio

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccino virale, codice ATC: J07BM01

Mecanismo 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 immunitaria 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 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 (ValN 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 (ValN 2/3).

Studi clinici

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

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

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 endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. L'efficacia per tutti gli altri endpoints è basata sui protocolli 007, 013 e 015. I risultati dei singoli studi supportano i risultati delle analisi combinate. Gardasil si è dimostrato efficace contro le patologie da HPV causate da ciascuno dei quattro tipi di HPV contenuti nel vaccino. La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) di grado 2/3 (displasia di grado da moderata a severo) e l'adenocarcinoma in situ (AIS) sono stati utilizzati negli studi clinici come marker clinico surrogato del cancro del collo dell'utero.

Efficacia della profilassi verso i tipi di HPV contenuti nel vaccino (HPV 6, 11, 16 o 18)

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) (n = tutte e 3 le vaccinazioni entro 1 anno dall'arruolamento, nessuna deviazione maggiore dal protocollo di studio e naïve nei confronti dei relativi tipi di HPV prima della dose 1 e fino ad 1 mese dopo la dose 3 (Mese 7)). L'efficacia è stata misurata a partire dalla visita al mese 7. Complessivamente il 73% dei soggetti erano naïve (negativi alla PCR e sieronegativi) per tutti e 4 i tipi di HPV.

Efficacia nei soggetti naïve sui tipi di HPV contenuti nel vaccino

I risultati di efficacia sui relativi endpoints analizzati a 2 e 3 anni dall'arruolamento nella popolazione per protocollo vengono presentati nella Tabella 1.

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

Tabella 1: Analisi di efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione PPE

	Gardasil		% di efficacia a 2 anni (95% IC)	Placebo		% di efficacia a 3 anni (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16/18	9	53	100,0 (92,9 - 100,0)	1**	85	98,8 (93,2 - 100,0)
CIN 3 correlate ad HPV 16/18	9	29	100 (86,5 - 100,0)	1**	51	98,1 (88,7 - 100,0)
AIS correlati ad HPV 16/18	9	6	100 (14,8 - 100,0)	0	7	100 (30,5 - 100,0)

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

\*\*sulla base dell'evidenza virologica, questo 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). Nota: i valori percentuali e gli intervalli di confidenza sono stati normalizzati rispetto al tempo di follow-up per persona.

L'efficacia di Gardasil verso CIN 1 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 95,5% (95% IC: 89,2 - 98,6) nei protocolli combinati a 3 anni.

L'efficacia di Gardasil verso CIN (1, 2, 3) o AIS correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 96,0% (95% IC: 91,0 - 98,5) nei protocolli combinati a 3 anni.

L'efficacia di Gardasil verso VIN2/3 e ValN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata rispettivamente del 100% (95% IC: 60,2 - 100) e 100% (95% IC: 41,4 - 100) nei protocolli combinati a 3 anni.

L'efficacia di Gardasil verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 98,8% (95% IC: 95,4 - 99,9) nei protocolli combinati a 3 anni.

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

Efficacia nei soggetti con evidenza di infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18, allo stato basale

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

Efficacia nei soggetti con e senza infezione o patologia da HPV 6, 11, 16 o 18 pregresse

La popolazione *intention to treat* modificata (ITT) ha incluso donne che avevano ricevuto almeno una vaccinazione, indipendentemente dallo stato basale HPV al giorno 1 e per le quali il conteggio dei casi è iniziato a partire dal 1° mese dopo la dose 1. Questa popolazione è simile alla popolazione generale femminile rispetto alla prevalenza dell'infezione o della patologia da HPV al momento dell'arruolamento. I risultati sono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2: Efficacia di Gardasil verso le lesioni di alto grado del collo dell'utero nella popolazione ITT modificata che includeva donne indipendentemente dallo stato per HPV al basale

	Gardasil		% di efficacia** a 2 anni (95% IC)	Placebo		% di efficacia** a 3 anni (95% IC)
	Numero di casi	Numero di casi		Numero di casi	Numero di casi	
CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 16 o HPV 18	122	201	39,0 (23,3 - 51,7)	142	255	44,3 (31,4 - 55,0)
CIN3 correlate ad HPV 16/18	83	127	34,3 (12,7 - 50,8)	99	162	38,0 (21,0 - 52,9)
AIS correlati ad HPV 16/18	5	11	54,3 (< 0 - 87,6)	6	13	53,0 (< 0 - 85,6)

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

<sup>†</sup>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 endpoints correlati al tipo 16), 007, 013 e 015. 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 67,9% (95% IC: 26,7 - 87,5), verso ValN 2/3 correlate a HPV 6, 11, 16, 18, è stata dell'83,3% (95% IC: 25,0 - 98,2), e verso i condilomi genitali correlati a HPV 6, 11, 16, 18, è stata del 77,2% (95% IC: 69,8 - 83,0) nei protocolli combinati a 3 anni.

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

**Protezione verso l'impatto complessivo delle patologie del collo dell'utero da HPV in giovani donne dai 16 ai 26 anni di età**

L'impatto di Gardasil nei confronti del rischio complessivo di patologie del collo dell'utero da HPV (ad es. patologie causate da ogni tipo di HPV) è stato valutato a partire da 30 giorni dopo la prima dose in 17.599 soggetti arruolati nei due studi di efficacia di fase III (Protocolli 013 e 015). Tra i soggetti che erano naïve ai 14 tipi comuni di HPV e che avevano un Pap test negativo al Giorno 1, la somministrazione di Gardasil ha ridotto l'incidenza di CIN 2/3 o AIS correlati a tipi di HPV contenuti o meno nel vaccino, del 46,1% (95% IC: 23,6 - 62,3) e l'incidenza dei condilomi genitali dell'81,9% (95% IC: 72,4 - 88,6) dopo tre anni di follow up.

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 13,5% (95% IC: 0,1 - 25,1) e del 59,6% (95% IC: 50,1 - 67,4), poiché Gardasil non ha influenza sul decorso dell'infezione o delle malattie già presenti all'inizio della vaccinazione.

**Impatto sulle procedure terapeutiche cervicali conclusive**

L'impatto di Gardasil sul tasso di impiego delle procedure terapeutiche cervicali conclusive, indipendentemente dai tipi di HPV che abbiano causato l'infezione, è stato valutato in 18.150 soggetti arruolati nei Protocolli 007, 013 e 015. Nella popolazione HPV-naïve, Gardasil ha ridotto la percentuale di donne che hanno sperimentato una procedura terapeutica cervicale conclusiva (Loop Electro-Excision Procedure o Conizzazione a lama fredda) del 40,1% (95% IC: 20,7 - 55,0) dopo 3 anni di follow up. Nella popolazione ITT la corrispondente riduzione è stata del 20% (95% IC: 9,4 - 29,3).

**Efficacia su cross-protezione**

L'efficacia di Gardasil verso CIN (ogni grado) e CIN 2/3 o AIS causati da 10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), strutturalmente correlati all'HPV 16 o HPV 18, è stata valutata sulla base dei dati combinati di efficacia di Fase III (N = 17.599) dopo un follow-up medio di 3,0 e 3,6 anni (alla fine dello studio). L'efficacia è stata valutata rispetto ad endpoint quali patologie causate da tipi di HPV non contenuti nel vaccino in combinazioni pre-spezifcate. Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia verso patologie causate da singoli tipi di HPV. L'analisi primaria è stata eseguita in popolazioni tipo-specifiche, ossia in donne sieronegative al tipo di HPV analizzato ma che potevano essere sieropositive per altri tipi di HPV (96% della popolazione complessiva). Dopo 3 anni, al primo intervallo temporale, l'analisi primaria non ha raggiunto la significatività statistica per tutti gli endpoint pre-spezifcati. I risultati finali al termine dello studio sull'incidenza combinata di CIN 2/3 o AIS in questa popolazione dopo un follow-up sino a 4 anni (follow-up medio di 3,6 anni) sono mostrati in Tabella 3. 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 raggiunta solo per HPV 31.

**Tabella 3: Risultati per CIN 2/3 o AIS in soggetti naïve a tipi specifici di HPV (risultati al termine dello studio)**

Naïve a ≥ 1 tipo di HPV	Gardasil®	Placebo	% Efficacia	95% IC
Endpoint composto (HPV 31/45) <sup>†</sup>	34	60	43,2%	12,1 - 63,9
(HPV 31/33/45/52/58) <sup>‡</sup>	111	150	25,8%	4,6 - 42,5
10 tipi di HPV non contenuti nel vaccino <sup>§</sup>	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 <sup>†</sup>
HPV 33	29	36	19,1%	< 0 - 52,1 <sup>†</sup>
HPV 35	13	15	13,0%	< 0 - 61,9 <sup>†</sup>
HPV 52	44	52	14,2%	< 0 - 44,2 <sup>†</sup>
HPV 58	24	35	31,5%	< 0 - 61,0 <sup>†</sup>
Tipi correlati ad HPV-18 (specie A7)	34	46	25,9%	< 0 - 53,9
HPV 39	15	24	37,5%	< 0 - 69,5 <sup>†</sup>
HPV 45	11	11	0,0%	< 0 - 60,2 <sup>†</sup>
HPV 59	9	15	39,9%	< 0 - 76,8 <sup>†</sup>
Specie A5 (HPV 51)	34	41	16,3%	< 0 - 48,5 <sup>†</sup>
Specie A6 (HPV 56)	34	30	-13,7%	< 0 - 32,5 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Gli studi non sono stati predisposti per valutare l'efficacia contro patologie causate da singoli tipi di HPV

<sup>‡</sup> Efficacia basata sulla riduzione di CIN 2/3 o AIS correlati ad HPV 31

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

<sup>||</sup> Include i tipi di HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 non contenuti nel vaccino, identificati con saggio

**Immunogenicità**

**Test per misurare la risposta immunitaria**

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

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

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

**Risposte immunitarie a GARDASIL**

Nel corso degli studi clinici il 99,9%, 99,8%, 99,8%, e 99,6% degli individui che avevano ricevuto Gardasil hanno mostrato la sieropositività rispettivamente all'anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 e anti-HPV 18, entro 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati. Gardasil ha indotto un'elevata media geometrica di titoli anticorpali (GMTs) anti-HPV 1 mese dopo la dose 3 in tutti i gruppi di età valutati.

I livelli anti-HPV nei soggetti del gruppo placebo che avevano superato un'infezione da HPV (sieropositivi e PCR negativi) sono risultati sostanzialmente inferiori ai livelli indotti dal vaccino. Inoltre i livelli anti-HPV in soggetti vaccinati sono rimasti più elevati durante il follow-up a lungo termine degli studi di Fase III.

**"Bridging" di efficacia di Gardasil tra giovani donne adulte e giovani adolescenti**

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

La Tabella 4 fornisce un confronto tra le GMTs anti HPV 6, 11, 16 e 18 osservate 1 mese dopo la dose 3 in ragazzi e ragazze di età compresa tra 9 e 15 anni rispetto a quelle osservate in donne giovani di età compresa tra 16 e 26 anni.

**Tabella 4: Bridging di immunogenicità tra soggetti maschi e femmine di età compresa tra 9 e 15 anni e donne adulte di età compresa tra 16 e 26 anni (popolazione per-protocol) basato sui titoli misurati con il metodo cLIA**

	Maschi di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 9 e 15 anni (Protocolli 016 e 018)		Femmine di età compresa tra 16 e 26 anni (Protocolli 013 e 015)	
	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)	n	GMT (95% IC)
HPV 6	883	1038 (975 - 1106)	915	929 (874 - 987)	2631	543 (526 - 560)
HPV 11	884	1387 (1299 - 1481)	915	1203 (1223 - 1288)	2655	762 (735 - 789)
HPV 16	881	6053 (5599 - 6543)	913	4909 (4548 - 5300)	2570	2294 (2185 - 2408)
HPV 18	886	1356 (1253 - 1459)	920	1040 (965 - 1120)	2796	462 (444 - 480)

GMT = titolo geometrico medio in mIU/ml (mIU= unità milli-Merk)

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

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

**Persistenza**

Nel Protocollo 007 sono stati osservati picchi GMTs anti-HPV 6, 11, 16, 18, al mese 7. Le GMTs sono diminuite fino al Mese 24 e quindi si sono stabilizzate almeno fino al Mese 60. La durata esatta dell'immunità a seguito di una schedula a 3 dosi non è stata stabilita.

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

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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro  
L-istidina  
Polisorbato 80  
Sodio borato  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Per l'adjuvante, vedere paragrafo 2.

### 6.2 Incompatibilità

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

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati - confezione da 1, 10 o 20 dosi. 0,5 ml di sospensione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con guarnizione del pistone (elastomero bromobutile rivestito con FluroTec siliconizzato o elastomero clorobutile non rivestito) e cappuccio (bromobutile), senza dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago, senza ago o con 1 o 2 aghi separati - confezione da 1, 10 o 20 dosi. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

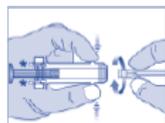
- Gardasil è fornito in una siringa preriempita pronta per l'uso, per la somministrazione per iniezione intramuscolare (i.m.) da effettuare preferibilmente nella regione deltoidea del braccio.
- Nel caso in cui vengano forniti nella confezione 2 aghi di misure differenti, scegliere l'ago appropriato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

### Uso della siringa preriempita con dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

Il dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago consiste in un cilindro di plastica (protezione dell'ago) che, prima dell'effettuazione dell'iniezione, copre il corpo della siringa. Il dispositivo di protezione dell'ago va a ricoprire l'ago al completamento dell'iniezione in modo tale da prevenire il rischio di puntura da ago. Terminata l'iniezione, il pistone, spinto completamente fino a toccare il fondo della siringa, innescherà le clips di attivazione. Nel momento in cui il pistone verrà rilasciato, il cilindro di plastica andrà rapidamente a ricoprire l'ago. Nel caso in cui nella confezione non venga fornito nessun ago, impiegare un ago che sia lungo al massimo 25 mm affinché possa essere completamente coperto dal dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago.

**Avvertenza:** prima che sia completata l'iniezione, non toccare le clips di attivazione del dispositivo (indicate con gli asterischi \* nella prima figura) per evitare che il dispositivo si attivi prematuramente andando a coprire l'ago.

**NOTA:** assicurarsi di aver rimosso eventuali bolle d'aria prima di effettuare l'iniezione. Le etichette interne della siringa potranno essere rimosse solo dopo aver effettuato l'iniezione e dopo che il dispositivo di protezione dell'ago avrà ricoperto l'ago.



**Agitare accuratamente prima dell'uso.** Rimuovere il tappo della siringa ed il tappo posto alla base dell'ago. Inserire l'ago sul cilindro della siringa ruotandolo in direzione oraria e tenendo premuti i due bottoncini in plastica in rilievo per tenere saldamente bloccato l'ago.



Rimuovere il cappuccio copriago. Iniettare l'intera dose spingendo lentamente il pistone fino a toccare il fondo della siringa.

**Nota:** non rilasciare la pressione sul pistone.



Mantenendo premuto il pistone, rimuovere la siringa dal sito di iniezione.



Rilasciare lentamente il pistone. Il dispositivo di protezione dell'ago andrà rapidamente a coprire l'ago.



Per rimuovere le etichette staccabili, ruotare il pistone fino a trovare la linguetta colorata. Tirare la linguetta colorata continuando a ruotare il pistone fin dove necessario.

### Uso della siringa preriempita senza dispositivo di protezione (di sicurezza) dell'ago

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

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

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

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

EU/1/06/357/003  
EU/1/06/357/004  
EU/1/06/357/005  
EU/1/06/357/006  
EU/1/06/357/007  
EU/1/06/357/008  
EU/1/06/357/009  
EU/1/06/357/010  
EU/1/06/357/011  
EU/1/06/357/012  
EU/1/06/357/013  
EU/1/06/357/014  
EU/1/06/357/015  
EU/1/06/357/016  
EU/1/06/357/017  
EU/1/06/357/019  
EU/1/06/357/020  
EU/1/06/357/021

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

20/09/2006

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

2/09/2008

### Allegato 3

#### Modulo di richiesta di invio del vaccino

Il/La Dr./Dr.ssa \_\_\_\_\_

Referente dell' *HPV3F Access Project* per il Comitato C.R.I. della Regione \_\_\_\_\_, chiede cortesemente per la Sua regione di poter vaccinare inizialmente nr \_\_\_\_\_ ragazze appartenenti a nuclei familiari vulnerabili di età compresa tra i 13 e i 18 anni.

Le unità eleggibili alla vaccinazione saranno ripartite tra le sedi vaccinali relative alla suddetta regione nel modo seguente:

1) Nominativo sede \_\_\_\_\_

Ragazze vaccinabili per tale sede \_\_\_\_\_

2) Nominativo sede \_\_\_\_\_

Indirizzo sede \_\_\_\_\_

Ragazze vaccinabili per tale sede \_\_\_\_\_

3) Nominativo sede \_\_\_\_\_

Indirizzo sede \_\_\_\_\_

Ragazze vaccinabili per tale sede \_\_\_\_\_

4) Nominativo sede \_\_\_\_\_

Indirizzo sede \_\_\_\_\_

Ragazze vaccinabili per tale sede \_\_\_\_\_

5) Nominativo sede \_\_\_\_\_

Indirizzo sede \_\_\_\_\_

Ragazze vaccinabili per tale sede \_\_\_\_\_

Firma del Referente \_\_\_\_\_

## **Allegato 4**

### **Invio e conservazione del vaccino : la catena del freddo**

- La temperatura raccomandata va mantenuta dal momento della produzione del vaccino fino al suo utilizzo, per evitare la perdita di immunogenicità e conseguentemente di efficacia dovuta a temperature troppo alte o troppo basse.
- Tutti coloro che utilizzano i vaccini hanno la responsabilità di segnalare e correggere ogni problema relativo alla conservazione dei vaccini.
- Le dimensioni del frigorifero devono essere adeguate a contenere le riserve necessarie, tenendo in considerazione che, per una corretta distribuzione del freddo, non dovrebbe mai essere riempito per più del 50% della sua capacità.
- Il frigorifero va posizionato lontano da fonti di calore e in un punto non esposto al sole.
- E' importante che il luogo sia sufficientemente ventilato e che la distanza dalla parete sia di almeno 10 cm.
- La presa di corrente deve essere ben protetta ed eventualmente fissata per evitare il rischio di una disconnessione accidentale o volontaria (ad esempio, nel corso delle pulizie).
- In caso di sospensione temporanea dell'alimentazione o dell'erogazione della corrente elettrica, la porta del frigorifero va mantenuta chiusa.
- I vaccini vanno mantenuti nelle loro confezioni originali garantendo una opportuna rotazione in modo da utilizzare sempre per primi quelli più vicini alla scadenza.
- Ogni frigorifero dovrebbe avere un dispositivo per la registrazione continua della temperatura.
- In mancanza di questo, può essere utilizzato un termometro a sonda, leggibile dall'esterno ed un termometro di massima e minima posizionato all'interno.
- I termometri vanno controllati almeno 2 volte al giorno (inizio e fine attività) e la temperatura registrata.
- Il trasporto dei vaccini, così come la loro conservazione durante la pulizia o la manutenzione dei frigoriferi, può essere fatto utilizzando borse termiche o frigoriferi portatili e mattonelle refrigeranti. Queste, congelate precedentemente per almeno 48 ore, vanno posizionate in modo che non siano a contatto diretto con i vaccini, per non congelarli.
- Durante il trasporto, la temperatura deve restare per tutto il tempo fra i 2 e gli 8°C, ed è opportuno che il mantenimento della temperatura venga verificato con un termometro.

## Allegato 5

### Il centro vaccinale: gestione

#### A) MATERIALE SANITARIO E STRUMENTI IN DOTAZIONE

Il kit d'emergenza deve contenere:

- Farmaci (adrenalina, cortisone, antistaminici, soluzione fisiologica)
- Siringhe da 1 ml (meglio se da tuberculina con ago removibile)
- Aghi di varia lunghezza
- Soluzione fisiologica in fiale da 10 ml
- Siringhe da 10 ml per la diluizione dell'adrenalina
- Occorrente per fleboclisi
- Attrezzature di base per la rianimazione cardio-polmonare (pallone di Ambu con mascherine di diverse dimensioni, cannule oro-faringee, sfigmomanometro, fonendoscopio, ecc..). Le attrezzature di base per la rianimazione cardio polmonare sono previste dal manuale di autorizzazione (ai sensi della L.R. 20/2000 e dei D.G.R. 2200/2000 e 1579/2001) per ogni "struttura o luogo fisico, intra o extra ospedaliero, preposto alla erogazione di prestazioni sanitarie, di prevenzione, diagnosi e cura".
- E' opportuno che sia sempre presente anche un dispositivo per la erogazione di ossigeno con le relative connessioni e mascherine di dimensioni varie.  
La reazione avviene senza preavviso, per cui l'attrezzatura deve sempre essere a portata di mano. La data di scadenza dell'adrenalina dovrebbe essere scritta all'esterno del kit. **Ogni due mesi tutto il materiale deve essere verificato.** L'adrenalina è sensibile alla luce: se appare di colore brunito deve essere scartata.

Tenere bene in evidenza i numeri di telefono di:

- Pronto Soccorso
- Ambulanza
- 118

#### B) PROCEDURE DI CONTROLLO

Per essere preparati a far fronte ad una reazione anafilattica è necessario:

- Verificare periodicamente che le procedure di emergenza siano conosciute da tutto il personale addetto
- Effettuare periodicamente verifiche o esercitazioni sull'emergenza (preferibilmente con cadenza annuale)
- Avere sempre a disposizione i farmaci e le attrezzature per l'emergenza
- Verificare periodicamente le scadenze dei farmaci per l'emergenza
- **Somministrare vaccini solo in presenza di un medico** nell'ambulatorio e/o struttura e/o studio medico
- Non somministrare i vaccini in luoghi privi di telefono

## **Allegato 6**

### **CONSENSO INFORMATO PER LA VACCINAZIONE CONTRO IL PAPILOMAVIRUS UMANO (HPV)**

Il cancro del collo dell'utero (carcinoma della cervice uterina) è la seconda causa di morte, in Europa, per tumore tra le giovani donne tra i 15 e i 44 anni, dopo il tumore al seno. Soltanto in Italia, ogni anno muoiono circa 1500 donne: 4 ogni giorno. Questo carcinoma è associato per più del 99 % dei casi alla presenza del Papillomavirus umano (HPV). L'infezione da HPV è molto frequente: si stima che il papillomavirus infetti oltre il 75 % della popolazione sessualmente attiva, con un picco di prevalenza negli adolescenti e nei giovani adulti. Nella maggior parte dei casi, fortunatamente, l'HPV non determina alcuna conseguenza clinica e resta asintomatico, regredendo poi spontaneamente. In altri, invece, il virus entra nei tessuti, e provoca inizialmente le cosiddette lesioni precancerose che possono poi progredire fino al cancro del collo dell'utero. Esistono poi altre forme di patologie indotte dall'HPV, molto frequenti ed invasive: i condilomi anogenitali.

Il nuovo vaccino quadrivalente Gardasil®, distribuito in Europa dalla Sanofi Pasteur MSD, è attivo contro i tipi virali 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali; e contro i tipi 16 e 18, responsabili di oltre il 75 % dei tumori del collo dell'utero. E' stato dimostrato inoltre un effetto di protezione crociata nei confronti delle lesioni precancerose dovute ad altri tipi di HPV oncogeni non direttamente inseriti nel vaccino.

Da recenti studi effettuati su oltre 25.000 donne in 33 Paesi del mondo, tale vaccino ha dimostrato di possedere un'alta efficacia nella prevenzione delle lesioni precancerose della cervice uterina, della vulva, della vagina, del carcinoma della cervice uterina, nonché delle lesioni genitali esterne (condilomi genitali). Pertanto il Gardasil® rappresenta, ad oggi, l'unico strumento in grado di proteggere le donne dal tumore del collo dell'utero e dalle altre patologie HPV-correlate.

E' molto importante ricordare che il vaccino anti-HPV agisce contro i tipi virali più frequentemente correlati alle patologie da HPV, e che quindi esiste una possibilità, seppure molto bassa, di contatto con altri tipi virali non contenuti nel vaccino. Pertanto, a partire dai 25 anni di età, si raccomanda comunque alle ragazze di effettuare lo screening cervicale periodico (Pap test), che permette la diagnosi precoce delle lesioni precancerose prima che esse possano degenerare in cancro.

Il vaccino viene somministrato mediante tre iniezioni intramuscolo da effettuare nel giro di sei mesi, a distanza rispettivamente di due e sei mesi a partire dalla prima somministrazione

In seguito all'inoculazione del vaccino si potrebbe verificare un rialzo della temperatura (piressia), oppure reazioni al sito di iniezione quali: eritema, dolore, gonfiore, più raramente prurito o

sanguinamento. E' inoltre possibile, seppure molto raramente, il verificarsi di reazioni allergiche cutanee come orticaria, o respiratorie come broncospasmo.

Alla luce di quanto precedentemente esposto dal Dr. \_\_\_\_\_ , per poter essere sottoposti alla vaccinazione è necessaria una preventiva autorizzazione che sarà rilasciata dal soggetto in questione se minorenni o, nel caso di maggiorenni, da un genitore o da chi ne fa le veci.

---

**1- (Se minorenni)**

**Sono d'accordo affinché \_\_\_\_\_ effettui la vaccinazione:**

Nome e cognome del genitore o di chi ne fa le veci \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Firma dell'operatore che ha raccolto il consenso informato \_\_\_\_\_

**2- (Se maggiorenne)**

**Acconsento ad effettuare la vaccinazione:**

Nome e cognome \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Firma dell'operatore che ha raccolto il consenso informato \_\_\_\_\_

Ai sensi del D.Lgs 196/2003 La informiamo che il trattamento dei Suoi dati personali, anche di natura sensibile, sarà esclusivamente limitato alle finalità scientifiche del Progetto.

## **Allegato 7**

### **Protezione dei dati: indicazioni per gli operatori**

1. Tutti gli operatori devono essere preventivamente individuati quali incaricati del trattamento dei dati specificando, secondo i compiti, i dati ai quali è consentito l'accesso.

L'individuazione degli incaricati viene fatta, per iscritto, dal Responsabile per il trattamento dei dati personali per la campagna di vaccinazione contro il Papillomavirus umano, Dr.ssa Maria Vittoria Torresi.

2. I referenti regionali faranno pervenire l'elenco di quanti – coinvolti nel progetto – verranno a conoscenza dei dati anagrafici e/o sanitari delle utenti a: Dr.ssa Eleonora Tudini, Croce Rossa Italiana, Dipartimento Sanitario, Sociale e Socio Sanitario, Via B. Ramazzini 37, 00151 ROMA.

Ciò al fine di consentire la redazione delle note di individuazione degli incaricati e la relativa autorizzazione al trattamento dei dati sensibili. Le suddette autorizzazioni saranno poi inoltrate dal Comitato Centrale ai singoli referenti, che provvederanno a consegnarle agli incaricati del trattamento e a inviare al Comitato Centrale una copia firmata per ricevuta.

\* \* \*

3. E' necessario fare attenzione affinché sia rispettato l'anonimato delle utenti, anche creando distanze di cortesia.
4. L'informativa sul trattamento dei dati deve essere posta nei locali in cui si effettua la vaccinazione, in modo visibile e in dimensioni leggibili da tutti (formato carta A3) , su un pannello all'uopo predisposto. Nel caso in cui l'utente ne richiedesse una copia è importante darla.
5. Compilare e far firmare il modello di consenso al trattamento dei dati, che deve essere custodito nel fascicolo personale dell'utente. Se l'utente è minorenne, il consenso deve essere firmato dal genitore o dal tutore.
6. Custodire la documentazione sanitaria dell'utente in armadi muniti di serratura, in locali anch'essi muniti di serratura; tale documentazione non deve essere lasciata incustodita, ma di accesso esclusivo al personale incaricato al trattamento dei dati.
7. Registri medici: non possono essere cancellati dal diario/registo delle vaccinazioni, nonché dalla documentazione amministrativa interventi o annotazioni che contengono dati personali che l'interessata ritenga pregiudizievoli, ma che risultino correttamente raccolti, annotati e conservati nonché pertinenti alle finalità della vaccinazione.
8. I dati inseriti nel sistema informatico devono essere assolutamente anonimi.
9. Tutta la documentazione cartacea, se del caso, dovrà essere inoltrata in busta chiusa con la dicitura "PLICO CONTENENTE DOCUMENTAZIONE SANITARIA RISERVATA. IL PRESENTE DEVE ESSERE APERTO SOLO DAL DESTINATARIO".

Sulla busta dovrà essere, inoltre, specificato in modo esatto e ben visibile, il destinatario del plico, indicando nome e cognome della persona preposta a riceverlo.

10. Se i locali utilizzati sono dotati di impianto di videosorveglianza è necessario esporre i cartelli di avviso.



## Allegato 9

### INFORMATIVA AI SENSI DELL'ART. 13 D. LGS. N. 196/2003

Gentile Signora,

desideriamo informarla che il D.lgs. n. 196 del 30 giugno 2003, "Codice in materia di protezione dei dati personali", prevede la tutela delle persone fisiche e giuridiche in relazione al trattamento dei dati personali.

Ai sensi dell'articolo 13 del D.lgs. n. 196/2003, pertanto, La informiamo che:

1. Il titolare del trattamento è l'Associazione Italiana della Croce Rossa nella persona del Direttore Generale, fax 06.42870115, Via Toscana 12, 00187 ROMA. Il responsabile del trattamento è la *Dott.ssa Vittoria TORRESI*, tel. 06.4759400, e-mail: sn.ds@cri.it.
  2. I dati personali da Lei forniti saranno trattati nel rispetto delle norme di legge, di regolamento e dei principi di correttezza, liceità e trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. I dati verranno trattati esclusivamente per le finalità istituzionali dell'Ente, nonché quelle amministrative ad esse strumentali, inclusa la finalità di poter utilizzare i dati in modo anonimo, a fini statistici e di ricerca.
  3. Il trattamento sarà effettuato anche con l'ausilio di strumenti elettronici ed informatici e i dati saranno memorizzati su supporti informatici, su supporti cartacei e su ogni altro tipo di supporto idoneo, nel rispetto del Disciplinare Tecnico in materia di misure minime di sicurezza, Allegato B del D. lgs. n. 196/2003. Il conferimento dei dati che Le vengono richiesti è obbligatorio ed è esplicitamente consentito dal D. Lgs. n. 196/03; il rifiuto di fornire tali dati può comportare l'eventuale impossibilità a erogare la prestazione sanitaria da Lei richiesta.
  4. I dati personali "sensibili da Lei forniti all'Ente non saranno oggetto di diffusione; potranno tuttavia essere comunicati ad altri soggetti pubblici se ed in quanto ciò si renda necessario per lo svolgimento delle attività istituzionali previste dalle vigenti disposizioni in materia sanitaria o giudiziaria e per la gestione del rapporto di utenza sanitaria instaurato con l'Ente.
  5. Le ricordiamo che per "dati sensibili" si intendono i dati personali idonei a rivelare l'origine razziale ed etnica, le convinzioni religiose, filosofiche o di altro genere, le opinioni politiche, l'adesione a partiti, sindacati, associazioni od organizzazioni a carattere religioso, filosofico, politico, o sindacale, nonché i dati personali idonei a rivelare lo stato di salute o la vita sessuale; i dati giudiziari sono quelli idonei a rivelare procedimenti e provvedimenti di natura giudiziaria. Per "trattamento" si intende "qualunque operazione o complesso di operazioni svolte con o senza l'ausilio di mezzi elettronici, o comunque automatizzati, concernenti la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la conservazione, l'elaborazione, la modificazione, la selezione, l'estrazione, il raffronto, l'utilizzo, l'interconnessione, il blocco, la comunicazione, la cancellazione e la distruzione dei dati, anche se non registrati in una banca dati".
1. Al titolare del trattamento o al responsabile Lei potrà rivolgersi senza particolari formalità, per far valere i Suoi diritti, così come previsto dall'articolo 7 del D. lgs. 196/2003.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> **Art. 7 del Decreto Legislativo n. 196/2003 (Diritto di accesso ai dati personali ed altri diritti)**

1. L'interessato ha diritto di ottenere la conferma dell'esistenza o meno di dati personali che lo riguardano, anche se non ancora registrati, e la loro comunicazione in forma intelligibile. 2. L'interessato ha diritto di ottenere l'indicazione: a) dell'origine dei dati personali; b) delle finalità e modalità del trattamento; c) della logica applicata in caso di trattamento effettuato con l'ausilio di strumenti elettronici; d) degli estremi identificativi del titolare, dei responsabili e del rappresentante designato ai sensi dell'articolo 5, comma 2; e) dei soggetti o delle categorie di soggetti ai quali i dati personali possono essere comunicati o che possono venirne a conoscenza in qualità di rappresentante designato nel territorio dello Stato, di responsabili o incaricati. 3. L'interessato ha diritto di ottenere: a) l'aggiornamento, la rettificazione ovvero, quando vi ha interesse, l'integrazione dei dati; b) la cancellazione, la trasformazione in forma anonima o il blocco dei dati trattati in violazione di legge, compresi quelli di cui non è necessaria la conservazione in relazione agli scopi per i quali i dati sono stati raccolti o successivamente trattati; c) l'attestazione che le operazioni di cui alle lettere a) e b) sono state portate a conoscenza, anche per quanto riguarda il loro contenuto, di coloro ai quali i dati sono stati comunicati o diffusi, eccettuato il caso in cui tale adempimento si rivela impossibile o comporta un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato rispetto al diritto tutelato. 4. L'interessato ha diritto di opporsi, in tutto o in parte: a) per motivi legittimi al trattamento dei dati personali che lo riguardano, ancorché pertinenti allo scopo della raccolta; b) al trattamento di dati personali che lo riguardano a fini di invio di materiale pubblicitario o di vendita diretta o per il compimento di ricerche di mercato o di comunicazione commerciale.

**Allegato 10**

**CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI**

<b>La sottoscritta</b>	<b>Cognome</b>	<input type="text"/>	<b>Nome</b>	<input type="text"/>		
<b>Residente in</b>	<input type="text"/>	<b>Prov.</b>	<input type="text"/>	<b>CAP</b>	<input type="text"/>	
<b>Indirizzo</b>	<input type="text"/>				<b>n. civ.</b>	<input type="text"/>

**DICHIARA**

di aver preso conoscenza dell'informativa ai sensi dell'art. 13 del d.lg. 30.06.03 n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali" e che quindi l'assenso al trattamento dei dati personali da me forniti - relativamente alla prestazione sanitaria effettuata presso la CRI, di cui all'informativa allegata - è obbligatorio e che l'eventuale diniego comporta la mancata possibilità di effettuare detta prestazione sanitaria.

**La sottoscritta**

- autorizza**
  
- non autorizza**

la Croce Rossa Italiana al trattamento dei suoi dati personali per le finalità descritte nella citata informativa.

Luogo e data

\_\_\_\_\_ , \_\_\_\_\_

L'utente CRI (Se minorenne, firma del genitore o di chi ne fa le veci)

\_\_\_\_\_

# Allegato 11

## SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(Da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. Iniziali del paziente	2. Data di nascita	3. Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	4. Data insorgenza reazione	5. Origine etnica	Cod. Ministero Sanità
6. Descrizione delle reazioni ed eventuale diagnosi*				7. Gravità della reazione <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> Decesso <input type="checkbox"/> Ospedalizzazione o prolungamento ospedaliz. <input type="checkbox"/> Invalidità grave o permanente <input type="checkbox"/> Ha messo in pericolo la vita <input type="checkbox"/> Anomalie congenite/deficit nel neonato <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
8. Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. Esito <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL _____ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO AVVENUTO IL _____ <input type="checkbox"/> Dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> Il farmaco può aver contribuito <input type="checkbox"/> Non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> Causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. Azioni intraprese: specificare  In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
<b>Informazioni sul farmaco</b>					
11. Farmaco(i) sospetto(i) (Nome specialità medicinale)*			12. Lotto		
A) _____			_____		
B) _____			_____		
C) _____			_____		
<small>* nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora di somministrazione</small>					
13. Dosaggio(i) giornaliero(i)		14. Via di somministrazione		15. Durata della terapia	
A) _____		_____		dal _____ al _____	
B) _____		_____		dal _____ al _____	
C) _____		_____		dal _____ al _____	
16. Il farmaco è stato sospeso? A) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO B) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO C) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
17. La reazione è migliorata dopo la sospensione? A) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO B) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO C) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
18. Il farmaco è stato ripreso? A) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO B) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO C) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
19. Sono ricomparsi i sintomi dopo la risomministrazione? A) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO B) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO C) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
20. Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato usato A) _____ B) _____ C) _____					
21. Farmaco(i) concomitante(i), dosaggio, via di somministrazione, durata del trattamento					
22. Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici, integratori alimentari, ecc. (specificare)					
23. Condizioni concomitanti e/o predisponenti (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti la somministrazione)					
<b>Informazioni sul segnalatore</b>					
24. Qualifica del segnalatore <input type="checkbox"/> Medico di Medicina Generale <input type="checkbox"/> Specialista <input type="checkbox"/> Pediatra di Libera Scelta <input type="checkbox"/> Farmacista <input type="checkbox"/> Medico ospedaliero <input type="checkbox"/> Altro			25. Dati del segnalatore (Nome e cognome, indirizzo, telefono e fax, e-mail)		
26. Data di compilazione			27. Firma		
28. Codice USL			29. Firma del responsabile di Farmacovigilanza		

# Guida alla compilazione della scheda di segnalazione

## Premessa

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco. È uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme. A tal fine la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Ogni sezione della scheda ha una ragione di esistere e dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione. Indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la relazione temporale, se esistono o meno spiegazioni alternative sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

È stata quindi eliminata la differenziazione in campi obbligatori e facoltativi, prevista nel precedente modello, in quanto essa poteva portare ad una compilazione parziale che non consentiva di fatto la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione.

Infine è predisposto un unico modello di scheda per segnalare le sospette reazioni avverse a **tutti i farmaci inclusi i vaccini**. I vaccini sono infatti soggetti al doppio monitoraggio della farmacovigilanza (come per tutti i farmaci) e della prevenzione, con il principale obiettivo di identificare e correggere rapidamente eventuali errori nel programma di immunizzazione al fine di garantire, in modo più efficiente e più sicuro, quel diritto alla salute rappresentato dalle vaccinazioni.

L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria.

## Compilazione

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenuti in considerazione durante la compilazione.

**Paziente e data di insorgenza:** i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).

Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome seguita dalla lettera iniziale del cognome. L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite. Le iniziali, insieme alla data di nascita, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse da vaccini derivanti da una stessa struttura.

Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.

Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.

**Reazione:** la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. Di seguito sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso.

Nella sezione "esami di laboratorio e strumentali" vanno riportati i risultati, rilevanti ai fini della reazione avversa, degli esami effettuati e possibilmente

le date a cui si riferiscono. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.

È importante anche precisare se la reazione è stata trattata e come. Il segnalatore può allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliera, relazioni cliniche rispettando comunque la tutela della privacy del paziente.

**Gravità:** l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni: media gravità o gravità moderata, ecc.

Una reazione è grave solo se:

- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente.

Sono da considerare gravi anche le anomalie congenite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

In questo ultimo caso la scheda sarà compilata con i dati della madre, ma alla scheda stessa dovrà essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici dettagli la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa.

**Esito:** analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle voci poste al di sotto dell'esito "decesso": infatti ad esempio le frasi "il farmaco può aver contribuito" oppure "non dovuto al farmaco" sono relativi ai casi fatali. Nel campo "esito" andranno riportate anche le date di guarigione o di decesso.

**Farmaco sospetto:** è importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge. Inoltre nel caso dei farmaci generici, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg).

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla ri-somministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della som-

ministrazione ed il numero di dose (I, II III o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.

Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: international classification disease).

**Condizioni predisponenti:** la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa. In particolare nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante. È opportuno anche specificare la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.

**Farmaci concomitanti:** l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nell'apposita sezione andrebbero riportate anche le altre possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici, ecc. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

**Fonte e segnalatore:** il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre perché non sono accettabili schede anonime. Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificata chiaramente la tipologia di segnalatore.

Per le reazioni gravi, tanto più se non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa, è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

La scheda compilata va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza per i successivi adempimenti ai sensi del D.lgs. 95/2003.

Per approfondimenti sulla Farmacovigilanza si rimanda alla lettura del volume IX di EudraLex disponibile all'indirizzo:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

**SUGGERIMENTI RELATIVI ALLA DESCRIZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A VACCINO**

**Locale, nel punto di inoculo**

**Generale**

- reazione locale estesa
- ascesso sterile
- ascesso settico
- necrosi/ulcerazione
- anestesia/parestesia

- adenopatia
- artralgia
- artrite cronica
- anestesia/parestesia
- convulsioni afebrili
- convulsioni febbrili
- encefalopatia
- iperpiressia  $\geq 39,5^\circ \text{C}$  (4)

- ipotonia - iporesponsività
- meningite/encefalite
- neurite brachiale
- pianto persistente
- paralisi flaccida acuta
- porpora trombocitopenica
- shock anafilattico
- S.di Guillan Barrè / poliradicoloneurite
- vomito e/o diarrea gravi(7)
- altro (3)

altro (3) \_\_\_\_\_

- ipersensibilità immediata (5):  
specificare \_\_\_\_\_
- altre manifestazioni ipersensibilità  
specificare \_\_\_\_\_

**DEFINIZIONI DI CASO**

**Anestesia/parestesia:** vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore

**Artrite cronica:** può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antirosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.

**Convulsioni:** attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti.  
A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: **febbrili** (temperatura  $\geq 38^\circ \text{C}$ ) o **afebrili**

**Encefalite:** quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

**Encefalopatia:** quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

**Ipotonia-iporesponsività:** nei bambini di età inferiore a 24 mesi, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione.** Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo

**Manifestazioni ipersensibilità immediata:** orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock.

**Meningite/Encefalite:** quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite; quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

**Neurite brachiale:** quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tossoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

**Paralisi flaccida acuta:** paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.

**Pianto persistente:** pianto inconsolabile che si prolunghi **ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme,** oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità,

**Porpora trombocitopenica:** quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia

come ipersplenismo, disordini autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immune mediata, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci nè casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

**Reazione locale estesa:** area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto

**Shock anafilattico:** reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti immediatamente dopo l'inoculazione del vaccino.

**Sindrome di Guillain-Barré/poliradicoloneurite:** paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica, ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica. L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barré insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.