

Monografia D4

Titolo: **Boostrix**

Rev.	Descrizione	data
0	Prima emissione	agosto 2018

I RIFERIMENTI INFORMATIVI

Vaccino (adsorbito, a ridotto contenuto di antigeni) difterico, tetanico e pertossico (componente acellulare).

- **Foglio illustrativo DB AIFA:**

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034813_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

- **Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto DB AIFA:**

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034813_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3

- **Documentazione EMA:**

Non presente:

"Your search for "boostrix" returned no results - this might be because the medicine you searched for is licensed by a national health authority and not the European Medicines Agency. Why not try searching for the national health authority in your home country, choose [Human medicines](#) or [Veterinary medicines](#) to find out more information".

- **USA label:**

- <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm172925.htm>
- <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM152842.pdf>
- <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cd98bff9-4602-4268-d68d-029a14a5513b>
- <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=46993726-584e-4907-ac4d-94e59b236b82>
- <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c3c03458-942c-4565-8a9c-1901bb0d2db0>

- **New Zealand Data Sheet**

<http://www.immune.org.nz/sites/default/files/vaccines/datasheets/Boostrix%20data%20sheet%20May%202016%20V7.pdf>
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/Boostrixinj.pdf>

Per approfondimenti:

- <http://www.medsafe.govt.nz/consumers/cmi/b/boostrix.pdf>
- https://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/533/FileName/01977E7FF37AEF873749AA40C498970A/Boostrix_Preservative_Free_PI_006_approved.pdf
- PRODUCT MONOGRAPH BOOSTRIX, Submission Control No: 212380, **Date of Approval: March 05, 2018**
<https://ca.gsk.com/media/589361/boostrix.pdf>

Boostrix msds:

https://www.vaxserve.com/image.cfm?doc_id=15067&image_type=msds_sheet

AVVERTENZA

Cari genitori, se nel calendario vaccinale di vostro figlio la ASL vi ha indicato questo vaccino, prendete spunto dalle note che seguiranno per evidenziare i vostri dubbi e le vostre domande

Il bambino ha un'età superiore a 4 anni e inferiore a 10 anni

Da un'attenta lettura del foglietto illustrativo e del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), a nostro avviso, emergono numerose criticità:

Se vostro figlio/o ha un'età superiore a 4 anni e inferiore a 10 anni

DIFFORMITÀ NELL'INDICAZIONE DELL'USO IN ETÀ PEDIATRICA NEI DIVERSI PAESI

Nella documentazione pubblica fornita dalle Autorità USA per il farmaco Boostrix prodotto da GSK in Belgio e Germania leggiamo:

"8.4 Pediatric Use

BOOSTRIX is not indicated for use in children younger than 10 years of age. Safety and effectiveness of BOOSTRIX in this age group have not been established."

- <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM152842.pdf>

-

<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm172925.htm>

- <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=cd98bff9-4602-4268-d68d-029a14a5513b>

- <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=46993726-584e-4907-ac4d-94e59b236b82>

- <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c3c03458-942c-4565-8a9c-1901bb0d2db0>)

Anche in Australia è indicato per età superiore a dieci anni:

"INDICATIONS

BOOSTRIX is indicated for booster vaccination against diphtheria, tetanus and pertussis of individuals aged ten years and older."

Per quale motivo nel nostro Paese è somministrato dai 4 anni e non dai 10 anni?

Quali evidenze potreste fornirci per avere certezza di non sottoporre nostra/o figlio/o ad alcun tipo di sperimentazione?

COMPOSIZIONE come da FI e RCP

Una dose (0,5 ml) contiene:

Tossoide difterico¹ non meno di 2 Unità Internazionali (UI) (2,5 Lf)

Tossoide tetanico¹ non meno di 20 Unità Internazionali (UI) (5 Lf)

Antigeni della Bordetella pertussis:

Tossoide pertossico ¹	8 microgrammi
Emoagglutinina filamentosa ¹	8 microgrammi
Pertactina ¹	2,5 microgrammi

¹ adsorbito su idrossido di alluminio, idrato (Al(OH)₃) 0,3 milligrammi Al³⁺
e fosfato di alluminio (AlPO₄) 0,2 milligrammi Al³⁺

Elenco degli eccipienti:

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ

Tra i componenti notiamo la presenza di **ALLUMINIO**: idrossido di alluminio, idrato (Al(OH)₃) 0,3 milligrammi Al³⁺ e fosfato di alluminio (AlPO₄) 0,2 milligrammi Al³⁺.
(v. **Monografia E**)

DIFFORMITÀ NELLA COMPOSIZIONE NEI DIVERSI PAESI

USA (v. link forniti sopra):

*“Each 0.5-mL dose contains aluminum hydroxide as adjuvant (not more than 0.39 mg aluminum by assay), 4.4 mg of sodium chloride, ≤100 mcg of residual **formaldehyde**, and ≤100 mcg of **polysorbate 80** (Tween 80).”*

Canada

PRODUCT MONOGRAPH BOOSTRIX, Submission Control No: 212380

Date of Approval: March 05, 2018

<https://ca.gsk.com/media/589361/boostrix.pdf>

“What the nonmedicinal ingredients are:

*Aluminum (as aluminum salts), sodium chloride and water for injection. Residues from the manufacturing process: disodium phosphate, **formaldehyde**, **glutaraldehyde**, **glycine**, monopotassium phosphate, **polysorbate 80**, and potassium chloride.”*

AUSTRALIA

BOOSTRIX PRODUCT INFORMATION

https://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/533/FileName/01977E7FF37AEF873749AA40C498970A/Boostrix_Preservative_Free_PI_006_approved.pdf

*“The diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine (dTpa) components are adsorbed on 0.5mg aluminium and suspended in isotonic sodium chloride. It also contains **formaldehyde**, **polysorbate 80** and **glycine** in residual amounts.*

The manufacture of this product includes exposure to bovine derived materials. No evidence exists that any case of vCJD (considered to be the human form of bovine spongiform encephalopathy) has resulted from the administration of any vaccine product.”

NUOVA ZELANDA

New Zealand Data Sheet Boostrix

<http://www.immune.org.nz/sites/default/files/vaccines/datasheets/Boostrix%20data%20sheet%20May%202016%20V7.pdf>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/Boostrixinj.pdf>

“FURTHER INFORMATION

Excipients

Aluminium hydroxide, aluminium phosphate, sodium chloride and water for injections. Residues Formaldehyde, polysorbate 80 and glycine.”

Inoltre, nella scheda degli ingredienti fornita da The Immunisation Advisory Centre (IMAC) all'indirizzo

<http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/Written%20Resources/ConcernVaccineIngredients20170825V01Final.pdf> troviamo:

Boostrix		Type: Subunit, toxoid and inactivated protein vaccine
Vaccine against diphtheria, tetanus and pertussis diseases		
Ingredients	Quantity/dose (0.5mL)	Function
Active substances		
Diphtheria toxoid, adsorbed	Not less than 2.5 Lf U	Antigen
Tetanus toxoid, adsorbed	Not less than 5 Lf U	Antigen
Pertussis toxoid, adsorbed	8 µg	Antigen
Filamentous haemagglutinin, adsorbed	8 µg	Antigen
Pertactin (69 kiloDalton outer membrane protein)	2.5 µg	Antigen
Adjuvants		
Aluminium as aluminium hydroxide and aluminium phosphate	0.3 mg 0.2 mg	Adjuvant
Excipients		
Culture media including bovine derived materials	Residual	Grow <i>Clostridium tetani</i> (tetanus), <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (diphtheria) and <i>Bordetella pertussis</i> (pertussis)
Formaldehyde, glutaraldehyde	≤ 100 µg each	Inactivating agent
Sodium chloride	4.5 mg	Adjust tonicity
Glycine		Stabiliser
Polysorbate 80	≤ 100 µg	Surfactant
Water for injection		Solvent

Fact sheet August 2017 page 3

ossia formaldeide, glutaraldeide e polisorbato 80, nonché residui di materiale di origine bovina.

Perché queste sostanze non vengono rilevate nel Foglio Illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto forniti da AIFA?

Perché questa difformità fra i Paesi nel documentare al pubblico informazioni basilari e indispensabili per poter effettuare una scelta consapevole? Il medico vaccinatore è a conoscenza di tutte le sostanze del vaccino Boostrix? E il pediatra di famiglia? Come può effettuare un'anamnesi corretta se non è a conoscenza lui stesso degli ingredienti del farmaco che potrebbero avere un grande impatto sulla salute di mio figlio/a?

Si tratta di sostanze che presentano importanti criticità:

La **FORMALDEIDE** è una sostanza classificata **Carc. 1B; H350 “Può provocare il cancro”**, Muta.2, ovvero sospettato di provocare mutazioni genetiche, oltre a risultare altamente tossico. Sebbene la maggior parte delle agenzie sanitarie concorda sul fatto che l'esposizione infantile alla formaldeide nei vaccini sia sicura, i dati degli studi hanno valutato solo l'inalazione, l'ingestione e l'applicazione del composto; gli studi non hanno esaminato come il corpo reagisca alla forma iniettata.

(<https://www.thevaccinereaction.org/2015/11/formaldehyde-a-poison-and-carcinogen/>)

Nel caso in cui voi foste in possesso di questi studi, avremmo il desiderio di analizzarli.

La presenza, seppur in tracce, di **MATERIALE DI ORIGINE BOVINA** oltre a rappresentare un potenziale allergenico comporta il rischio di trasmissione di agenti patogeni.

Il **POLISORBATO 80** è in grado di aprire la barriera emato-encefalica lasciando entrare sostanze chimiche come l'alluminio e la formaldeide.

Inoltre può essere potenzialmente tossico. Ci sono numerosi studi (che lo testano per la maggior parte per inalazione o ingestione e non per via parenterale) che lo collegano alla sterilità, shock anafilattico, problemi cardiaci, cancro, ecc.

Alcuni di questi studi:

- **The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development.** NeuroRx, 2005
NeuroRx. 2005 Jan; 2(1): 3–14. doi: 10.1602/neurorx.2.1.3
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539316/>
- **Preparation and Therapeutic Efficacy of Polysorbate-80-Coated Amphotericin B/PLA-b-PEG Nanoparticles.** Journal of Biomaterials Science 20 (2009)
<https://pdfs.semanticscholar.org/194a/0c69b7c381df182f20ad8c091e2421a3ae50.pdf>
- **Tween 80 containing lipid nanoemulsions for delivery of indinavir to brain.** Acta Pharmaceutica Sinica B, 2013
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383513000774>
- **Stealth lipid polymer hybrid nanoparticles loaded with rutin for effective brain delivery – comparative study with the gold standard (Tween 80): optimization, characterization and biodistribution.** Drug Deliv. 2017 Nov;24(1):1874-1890. doi: 10.1080/10717544.2017.1410263.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191047>
- **Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Modified with Tween 80 Pass through the Intact Blood-Brain Barrier in Rats under Magnetic Field.** ACS Appl Mater Interfaces. 2016 May 11;8(18):11336-41. doi: 10.1021/acsami.6b02838. Epub 2016 Apr 27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092793>
- **Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 2005. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61024-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61024-1)
[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)61024-1/references](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)61024-1/references)
- **Delayed effects of neonatal exposure to Tween 80 on female reproductive organs in rats.** Food and Chemical Toxicology, 1993 Mar;31(3):183-90.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8473002>

La **GLUTARALDEIDE** è una sostanza **BIOCIDA**, classificata **TOSSICA** (tossicità acuta).

Utilizzata come alghicida, battericida e fungicida. L'esposizione per inalazione o contatto può causare irritazione delle membrane e della pelle. Effetti critici: irritazioni pelle, occhi e respiratorie, sensibilizzazione della pelle e asma. Altri sintomi rilevati sono palpitazioni e tachicardia. Se ingerito provoca forte corrosione della cavità orale e della faringe con rischio di perforazione dell'esofago e dello stomaco. **Tra i principali sintomi ed effetti, sia acuti che ritardati:** Corrosione, Reazioni allergiche, Disturbi asmatici, Stordimento, Cefalea, Vertigini, Nausea, Vomito, Diarrea, Rischio di gravi lesioni oculari, Dispnea, Collasso circolatorio, Pericolo di cecità, Perforazione dello stomaco.

Riferimenti: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.003.506>,

- *Hazard classification & labelling Glutaral CAS no. 111-30-8;*
- *«Help GHS05: Corrosive, GHS08; Serious Health Hazard, GHS06; Acute Toxicity, GHS09; Hazardous to the Environment.
Danger! According to the harmonised classification and labelling (ATP09) approved by the European Union, **this substance is fatal if inhaled**, is toxic if swallowed, causes severe*

skin burns and eye damage, is very toxic to aquatic life, is toxic to aquatic life with long lasting effects, may cause an allergic skin reaction, may cause allergy or asthma symptoms or breathing difficulties if inhaled and may cause respiratory irritation. Additionally, the classification provided by companies to ECHA in REACH registrations identifies that this substance causes serious eye damage».

MANCANZA DI STUDI FARMACOCINETICI

Sul Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) leggiamo:

“5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche **non è richiesta per i vaccini.**”

LACUNE E MANCANZA DI DATI TOSSICOLOGICI

Sul Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) leggiamo:

“5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva

Fertilità

I dati non clinici ottenuti con Boostrix rivelano l'assenza di un rischio specifico per la specie umana sulla base degli studi convenzionali di fertilità femminile in ratti e conigli.

Tossicologia e/o farmacologia animale

I dati preclinici ricavati dagli studi convenzionali di sicurezza e di tossicità non hanno evidenziato particolari rischi per la specie umana.”

Quali studi tossicologici sono stati effettuati visto che in USA e in Australia non risultano studi al riguardo?

Negli USA

<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM152842.pdf>

“13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

BOOSTRIX has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or for impairment of fertility.”

In Australia

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-06757-3:>

“**Effects on fertility**

No human data are available. In combined fertility and embryofetal development studies in rats and rabbits, female fertility was unaffected by IM administration of BOOSTRIX twice before mating with 2/5x (rats) or 1x (rabbits) the human dose.

Genotoxicity

BOOSTRIX has not been evaluated for genotoxicity.

Carcinogenicity

BOOSTRIX has not been evaluated for carcinogenicity.”

Il medico vaccinatore potrebbe fornirci studi sui quali attestare l'innocuità delle sostanze sopra elencate se iniettate (non assunzione orale) a nostro figlio?

Potrebbe, altresì, **garantire per iscritto che la combinazione di tutti gli ingredienti contenuti nel farmaco BOOSTRIX, inclusi i componenti non dichiarati, è sicura per l'iniezione nel corpo di nostro figlio?**

Il bambino ha un'età inferiore a 4 anni: FARMACO OFF LABEL

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto leggiamo che Boostrix può essere somministrato a partire dall'età di quattro anni in poi.

Questo farmaco per nostro figlio risulta off-label perché fuori fascia di età.

Vorremmo innanzitutto evidenziare che durante il nostro colloquio non siamo stati informati di ciò.

Da nostre informazioni ci risulta che il medico può, in singoli casi, utilizzare un farmaco off label nell'ambito del rispetto dei seguenti requisiti:

- Mancanza di valida alternativa terapeutica da dati documentabili
- Consenso informato del paziente
- Assunzione di responsabilità del Medico
- Presenza di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Al fine di tutelare l'integrità di nostro figlio, prima di sottoporlo a qualsiasi rischio, **vorremmo accertarci della presenza di tali requisiti**, certi che sia anche nell'interesse del medico vaccinatore, che, con l'assunzione di responsabilità, è obbligato a tutelarne la salute contro qualsiasi pericolo che ne minacci l'integrità.