

# Monografia D1

Titolo: **INFANRIX HEXA**

Rev.	Descrizione	data
0	Prima emissione	11 aprile 2018

---

## I RIFERIMENTI INFORMATIVI

Vaccino (adsorbito) antidifterico (D), antitetanico (T), antipertossico (componente acellulare) (Pa), antiepatite B (rDNA) (HBV), antipoliomielitico (inattivato) (IPV) ed anti-Haemophilus influenzae tipo b (Hib) coniugato.

- **Foglio illustrativo DB AIFA:** [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000231\\_034960\\_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_034960_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3)
- **Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) DB AIFA:** [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000231\\_034960\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_034960_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3)
- **Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) DB EMA:** [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000296/WC500032505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf)
- **Foglio illustrativo USA (label): PEDIARIX-** diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis adsorbed, hepatitis b (recombinant) and inactivated poliovirus vaccine combined injection, suspension
  - ✓ <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b63c4c7d-3dbf-419d-84cc-2c1957b92be7>
  - ✓ <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved-Products/UCM241874.pdf>
- **Foglio illustrativo USA (label): INFANRIX -** Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM124514.pdf>
- **Foglio illustrativo USA (label): HIBERIX -** Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate) <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM179530.pdf>

Per approfondimenti:

- [https://gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Pediarix/pdf/PEDIARIX.PDF](https://gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Pediarix/pdf/PEDIARIX.PDF)
- <http://ca.gsk.com/media/537989/infanrix-hexa.pdf>
- <https://gsksource.com/pharma/content/gsk/source/us/en/brands/pediarix/pi/product-overview.html>

---

### 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 36 mesi: FARMACO OFF LABEL**

Nel foglietto illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto leggiamo che la sicurezza e l'efficacia di Infanrix Hexa in bambini di età superiore a 36 mesi non sono state stabilite. Non sono disponibili dati. Poiché Infanrix Hexa non è destinato all'uso per adulti, non sono disponibili dati adeguati sull'uomo sull'uso in gravidanza o allattamento e neppure adeguati studi di riproduzione negli animali.

**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.

## **Il bambino ha un'età pari o inferiore a 36 mesi**

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

### **COMPOSIZIONE**

Una dose (0,5 ml) contiene:

- Tossoidi difterici<sup>1</sup> non meno di 30 UI;
- Tossoidi tetanici<sup>1</sup> non meno di 40 UI;
- Antigeni della Bordetella pertussis: Tossoidi pertossici<sup>1</sup> 25 mcg, Emoagglutinina filamentosa<sup>1</sup> 25 mcg, Pertactina<sup>1</sup> 8 mcg;
- Antigene di superficie dell'epatite B<sup>2,3</sup> 10 mcg;
- Virus della poliomielite (inattivati): tipo 1 (ceppo Mahoney)<sup>4</sup> 40 D-unità antigene, tipo 2 (ceppo MEF-1)<sup>4</sup> 8 D-unità antigene, tipo 3 (ceppo Saukett)<sup>4</sup> 32 D-unità antigene;
- Polisaccaride dell'Haemophilus tipo b (poliribosilribitol fosfato)<sup>3</sup> 10 mcg coniugato con tossoidi tetanici come proteina carrier 20-40 mcg;

### **Note:**

1. Adsorbito su alluminio idrossido, idrato (Al(OH)<sub>3</sub>) 0,5 milligrammi Al<sup>3+</sup>;
2. Prodotto da cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) tramite tecnologia del DNA ricombinante;
3. Adsorbito su fosfato di alluminio (AlPO<sub>4</sub>) 0,32 milligrammi Al<sup>3+</sup>;
4. Propagato in cellule VERO;

Il vaccino può contenere tracce di formaldeide, neomicina e polimixina che sono impiegate durante il processo di produzione.

**Elenco degli eccipienti:**

- Polvere Hib: Lattosio anidro;
- Sospensione DTPa-HBV-IPV;
- Sodio cloruro (NaCl);
- Medium 199 contenente principalmente aminoacidi, sali minerali, vitamine Acqua per preparazioni iniettabili;

## NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ

Tra i componenti, elenchiamo quelli con caratteristiche di **NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ**:

- **ALLUMINIO:** presenza di alluminio idrossido, **idrato** (idrossido)  $(Al(OH)_3)$  0,5 milligrammi  $Al^{3+}$  e fosfato di alluminio  $(AlPO_4)$  0,32 milligrammi  $Al^{3+}$
- **FORMALDEIDE:** 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.
- **MEDIUM 199:** composto da più di 60 ingredienti (anche di origine animale) fra i quali aminoacidi, vitamine, sali e altri componenti. Diverse sostanze presentano problematiche di tossicità. Nella scheda di sicurezza (MSDS)<sup>1</sup> si legge: «**Complete toxicological properties have yet to be determined**».
- **Neomicina:** tutti gli aminoglicosidi -specialmente kanamicina e neomicina- sono nefrotossici e ototossici.
- **Polimixina:** su Wikipedia leggiamo: «Gli effetti indesiderati più gravi, legati alla somministrazione parenterale di polimixina B, sono la neurotossicità e la nefrotossicità, entrambe dose-correlate. Le reazioni neurotossiche comprendono sia effetti periferici, come parestesia periorale e disturbi della vista, sia effetti centrali, come vertigini, atassia, confusione mentale, sedazione. La nefrotossicità della polimixina B coinvolge circa il 20% dei pazienti trattati con l'antibiotico per via parenterale e può manifestarsi con iperazotemia, ematuria, proteinuria, necrosi tubulare. In seguito a somministrazione di polimixina B si può verificare uno squilibrio elettrolitico, in particolare iponatriemia, ipocloremia, ipokaliemia e ipocalcemia. L'iniezione intratecale dell'antibiotico è irritante e può produrre meningismo con cefalea, rigidità nucale e febbre; le iniezioni intramuscolari e sottocongiuntivali sono molto dolorose. Le polimixine sono potenti bloccanti neuromuscolari e possono dar luogo a paralisi respiratoria, apnea e conseguente insufficienza respiratoria acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa o con preesistenti disturbi nella trasmissione neuromuscolare (ad esempio pazienti affetti da miastenia grave). Si possono osservare anche altri sintomi del blocco neuromuscolare: diplopia, oftalmoplegia, ptosi, eloquio inceppato, debolezza generalizzata, ariflessia».

## COMPONENTI SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI

Tra i componenti, elenchiamo quelli **SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI**:

---

<sup>1</sup> MSDS Medium 199 di Capricorn Scientific GmbH:  
[http://www.capricorn-scientific.com/fileadmin/content/MSDS/MSDS\\_M199.pdf](http://www.capricorn-scientific.com/fileadmin/content/MSDS/MSDS_M199.pdf)

- **Neomicina, streptomycin<sup>2</sup> e polimixina:** tracce di antibiotici che potrebbero causare anche importanti reazioni allergiche. Le reazioni di ipersensibilità (prurito, orticaria, rash cutaneo, eczema, febbre) si verificano raramente, ma il rilascio di istamina può condurre a broncocostrizione e ad altri sintomi anafilattoidi. Inoltre i prodotti contenenti **neomicina** per uso orale sono controindicati nei bambini sotto i due anni di età. Sul foglietto illustrativo del farmaco BIMIXIN si legge: “*Inoltre non si deve somministrare l'antibiotico contemporaneamente ad agenti potenzialmente nefrotossici (kanamicina, **streptomycin**, gentamicina, **polimixina**, viomicina, colistina, cefalosporine, ecc.)*”. Anche la somministrazione di streptomycin è controindicata nei bambini al di sotto dei due anni.
- **Lattosio**

## CONTAMINANTI BIOLOGICI

Tra i componenti, evidenziamo la presenza di alcuni **CONTAMINANTI BIOLOGICI**: i virus della poliomielite sono propagati in **cellule VERO**.

Sul sito del produttore americano ATCC (<https://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/CCL-81.aspx?>) leggiamo:

*«The Vero cell line was initiated from the kidney of a normal adult African green monkey on March 27, 1962, by Y. Yasumura and Y. Kawakita at the Chiba University in Chiba, Japan.»*,

ovvero cellule di scimmia verde Africana.

Nella scheda di sicurezza appaiono le seguenti informazioni:

- *Toxicity Data: **data not available**;*
- *Effects of Long Term or Repeated Exposure: **data not available**;*
- *Chronic Exposure–Teratogen: **data not available**;*
- *Chronic Exposure–Mutagen: **data not available**;*
- *Chronic Exposure–Reproductive Hazard: **data not available**;*
- *No Information was found in relation to: RTECS, LD50/LC50, Carcinogenicity, Epidemiology, Teratogenicity, Reproductive effects, Mutagenicity, or Neurotoxicology.*

**Note:** *The toxicological properties of this substance **have not been fully investigated**.*

**Intended Use:** *This product is intended for research use only. It is not intended for any animal or human therapeutic or diagnostic use.*

Sul sito di EMA è disponibile la discussione scientifica che ha portato all'approvazione di Infanrix Hexa (si veda [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf)), nel quale si legge:

*«Results of in process and quality control tests indicate that the production process is adequate. Virus yield after culture is reproducible. Purification gives a product of consistent quality from which proteins and VERO cell DNA are **virtually eliminated**.»*.

Una affermazione davvero poco rassicurante considerato il fatto che si tratta di DNA di scimmia che andrebbe a impattare con il DNA di nostro figlio/a.

Non solo, ma se non vi è la totale certezza di eliminazione delle proteine e delle cellule di DNA VERO, come è possibile avere la certezza che il vaccino non sia contaminato dal virus SV40 (Simian Virus 40), considerato cancerogeno di gruppo 2°, ovvero probabilmente cancerogeno per l'uomo? Il fatto che i primi vaccini contro la poliomielite fossero contaminati è noto.

Così come è noto che **non è assolutamente improbabile che i vaccini siano contaminati da virus animali**.

In un vaccino per il morbillo si scoprirono piccole quantità di virus della leucosi aviaria (<http://jvi.asm.org/content/73/7/5843>).

<sup>2</sup> La presenza di streptomycin è segnalata nella “Guida pratica alle vaccinazioni” a cura di La Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) [https://www.siaip.it/upload/1967\\_Guida%20pratica%20alle%20vaccinazioni-SIPPS.pdf](https://www.siaip.it/upload/1967_Guida%20pratica%20alle%20vaccinazioni-SIPPS.pdf)

Nel 2010 la notizia che in altri due vaccini, Rotarix (Glaxo) e RotaTaq (Merck), furono trovati frammenti di DNA di virus suino: circovirus di tipo 2 (PCV2) e di tipo 1 (PCV1), (si veda [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PCV1\\_Q\\_and\\_As\\_rotavirus\\_vaccines\\_3Jun10.pdf](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PCV1_Q_and_As_rotavirus_vaccines_3Jun10.pdf)).

I due vaccini furono temporaneamente ritirati anche in Italia: i riferimenti,

- <http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-aifa-sui-vaccini-orali-rotarix-e-rotateq-06072010>;
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicato\\_Stampa\\_Ema\\_su\\_Rotarix.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicato_Stampa_Ema_su_Rotarix.pdf);
- <http://www.aifa.gov.it/content/comunicato-stampa-ema-su-rotarix-26032010>;
- [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicato\\_stampa\\_Ema\\_0.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Comunicato_stampa_Ema_0.pdf);

**Nota:** L'eziologia e le caratteristiche del virus che colpisce i suini sono davvero allarmanti secondo Zoetis, un'azienda che opera nella ricerca, nello sviluppo, nella produzione e nella commercializzazione di un portafoglio diversificato di farmaci e vaccini per uso veterinario (si veda <https://www.zoetis.it/conditions/suini/circovirus-suino-di-tipo-2.aspx>). Il virus **PCV2** è stato associato con:

- Sindrome da Deperimento Post-Svezzamento Multisistemica (PMWS);
- Turbe dell'apparato riproduttivo;
- Complesso della malattia respiratoria del suino (PRDC);
- Sindrome dermatite e nefrite del suino (PDNS);
- Polmonite proliferativa e necrotizzante (PP);
- Enterite;

**PCV** è un membro della famiglia Circoviridae:

- Piccoli, virus non capsulati;
- A singolo filamento di DNA circolare del genoma;

Ci sono due sierotipi:

- PCV1: non patogeni
- PCV2: patogeno

Entrambi sono onnipresenti.

Anche in questo caso si pongono questioni rilevanti in materia di sicurezza:

**Come mai questo DNA di virus dei suini è finito nei due vaccini?**

**Come mai le aziende farmaceutiche non si sono accorte della presenza di DNA estraneo nei loro vaccini?**

**Se i ricercatori non avessero scoperto e segnalato la contaminazione, per quanto tempo avrebbero continuato a tenere del DNA animale nei vaccini?**

**Come è possibile avere quindi la certezza che il contaminante biologico sia stato effettivamente rimosso dalle preparazioni vaccinali?**

Ad ulteriore testimonianza del fatto che il rischio contaminazione non è così remoto, il 6 ottobre 2012, l'Istituto di Stato per Controllo dei Farmaci della Slovacchia (SUKL), diramò una comunicazione recante URGENZA di CLASSE 1: ritiro immediato del vaccino esavalente INFANRIX HEXA per rischio contaminazione batterica pericolosa. Nel caso specifico si trattò del Bacillus Cereus e il vaccino fu ritirato in 19 Paesi. Secondo la classificazione stabilita dalle norme europee la 1a classe d'urgenza corrisponde alle urgenze che minacciano potenzialmente la vita oppure possono causare gravi danni alla salute e il provvedimento è da attuare immediatamente.

## **CELLULE GENETICAMENTE MODIFICATE**

Tra i componenti, evidenziamo che HBsAg è prodotto per coltura su terreno selettivo di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*) **GENETICAMENTE MODIFICATE**.

# DIFFORMITÀ NELLA COMPOSIZIONE NEI DIVERSI PAESI

Consultando il foglio illustrativo dei vaccini Infanrix

(<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM124514.pdf>) e Pediarix (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b63c4c7d-3dbf-419d-84cc-2c1957b92be7>, <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM241874.pdf>) approvati da US Food and Drug Administration (FDA), notiamo la presenza di **ULTERIORI ELEMENTI DI CRITICITÀ**:

«

## **4 CONTRAINDICATIONS**

### **4.1 Hypersensitivity**

*A severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after a previous dose of any diphtheria toxoid-, tetanus toxoid-, pertussis antigen-, hepatitis B-, or poliovirus-containing vaccine **or any component of this vaccine**, including **yeast**, neomycin, and polymyxin B, is a contraindication to administration of PEDIARIX [see **Description (11)**].*

## **11 DESCRIPTION**

*(...) The diphtheria, tetanus, and pertussis components are the same as those in INFANRIX and KINRIX. The hepatitis B surface antigen is the same as that in ENGERIX-B. The diphtheria toxin is produced by growing *Corynebacterium diphtheriae* in **Fenton medium containing a bovine extract**. Tetanus toxin is produced by growing *Clostridium tetani* in a modified **Latham medium derived from bovine casein**. (...)*

*Both toxins are detoxified with formaldehyde, concentrated by ultrafiltration, and purified by precipitation, dialysis, and sterile filtration. The acellular pertussis antigens (PT, FHA, and pertactin) are isolated from *Bordetella pertussis* culture grown in modified **Stainer-Scholte liquid medium**.*

*PT and FHA are isolated from the fermentation broth; pertactin is extracted from the cells by heat treatment and flocculation. The antigens are purified in successive chromatographic and precipitation steps.*

*PT is detoxified using **glutaraldehyde** and **formaldehyde**. FHA and pertactin are treated with formaldehyde. The hepatitis B surface antigen is obtained by culturing genetically engineered *Saccharomyces cerevisiae* cells, which carry the surface antigen gene of the hepatitis B virus, in **synthetic medium**. The surface antigen expressed in the *S. cerevisiae* cells is purified by several physicochemical steps, which include precipitation, ion exchange chromatography, and ultrafiltration. The inactivated poliovirus component is an enhanced potency component.*

*Each of the 3 strains of poliovirus is individually grown in VERO cells, a continuous line of monkey kidney cells, cultivated on microcarriers. **Calf serum** and **lactalbumin hydrolysate** are used during VERO cell culture and/or virus culture. Calf serum is sourced from countries the USDA has determined neither have nor present an undue risk for BSE. After clarification, each viral suspension is purified by ultrafiltration, diafiltration, and successive chromatographic steps, and inactivated with formaldehyde.*

*The 3 purified viral strains are then pooled to form a trivalent concentrate. Diphtheria and tetanus toxoids and pertussis antigens (inactivated PT, FHA, and pertactin) are individually adsorbed onto aluminium hydroxide.*

*The hepatitis B component is adsorbed onto aluminium phosphate. (...) Each 0.5-mL dose contains aluminium salts as adjuvant (not more than 0.85 mg aluminium by 14 assay) and 4.5 mg of sodium chloride.*

Each dose also contains  $\leq 100$  mcg of residual formaldehyde and  $\leq 100$  mcg of **polysorbate 80** (Tween 80).

Neomycin sulphate and polymyxin B are used in the poliovirus vaccine manufacturing process and may be present in the final vaccine at  $\leq 0.05$  ng neomycin and  $\leq 0.01$  ng polymyxin B per dose.

The procedures used to manufacture the HBsAg antigen result in a product that contains  $\leq 5\%$  **yeast protein**

»

Sul sito di CDC sono riportati gli eccipienti utilizzati nei vaccini in uso, tra i quali i Pediarix, Infanrix, Hiberix, (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf>); il documento è aggiornato al 6 gennaio 2017:

«

**Pediarix:** Fenton medium containing a bovine extract, modified Latham medium derived from bovine casein, formaldehyde, modified Stainer-Scholte liquid medium, VERO cells, a continuous line of monkey kidney cells, calf serum and lactalbumin hydrolysate, aluminum hydroxide, aluminum phosphate, aluminum salts, sodium chloride, polysorbate 80 (Tween 80), neomycin sulfate, polymyxin B, yeast protein.

**Infanrix:** Fenton medium containing a bovine extract, modified Latham medium derived from bovine casein, formaldehyde, modified Stainer-Scholte liquid medium, glutaraldehyde, aluminum hydroxide, sodium chloride, polysorbate 80 (Tween 80).

**Hiberix:** saline, synthetic medium, formaldehyde, sodium chloride, lactose.

»

**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 collegano alla sterilità, shock anafilattico, problemi cardiaci, cancro, ecc.

Alcuni di questi studi:

- <http://www.thevaccinereaction.org/2016/01/polysorbate-80-a-risky-vaccine-ingredient/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539316/>
- <https://pdfs.semanticscholar.org/194a/0c69b7c381df182f20ad8c091e2421a3ae50.pdf>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383513000774>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191047>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092793>
- [http://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(10\)61024-1/references](http://www.annallergy.org/article/S1081-1206(10)61024-1/references)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8473002>

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

Utilizzata come algicida, 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*».

La presenza di **Glutaraldeide** è confermata anche sulla monografia del farmaco pubblicata in Canada da GSK: <http://ca.gsk.com/media/537989/infanrix-hexa.pdf>, dove notiamo ulteriori componenti non segnalati né dalle autorità europee, né americane, come ad esempio:

- **Polysorbate 20**, che può scatenare fenomeni allergici.
- **Glycine**

Il *New Zealand Immunisation Advisory Centre* pubblica gli ingredienti di Infanrix Hexa (<http://www.immune.org.nz/sites/default/files/resources/Written%20Resources/ConcernVaccineIngredients20170825V01Final.pdf>), dove troviamo conferma della presenza di materiale di origine bovina dovuta al processo di produzione, di polisorbato 20 e glicina, ma non c'è traccia di **glutaraldeide**.

### **Perché questi ingredienti non vengono elencati nel foglio illustrativo fornito da AIFA e da EMA?**

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 tutti gli ingredienti del vaccino Infanrix Hexa? 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?

Ancora, ai seguenti indirizzi si evidenzia la presenza di **Fenossietanolo (2-phenoxyethanol)** nel vaccino Infanrix Hexa:

- [http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddatadownloads/111/File/DCDD6D65758C4DAB87B386B4F3C3B106/CMI\\_Infanrixhexa.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddatadownloads/111/File/DCDD6D65758C4DAB87B386B4F3C3B106/CMI_Infanrixhexa.pdf);
- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf);
- [http://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioni-regionali/toscana/toscana\\_informazione\\_vaccini.pdf](http://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioni-regionali/toscana/toscana_informazione_vaccini.pdf);
- <https://www.aslteramo.it/Informative%20SIESP/infanrix%201.pdf>;
- [http://www.ulss22.ven.it/UploadDocs/1212\\_06\\_Idoneitalle\\_vaccinazioni.pdf](http://www.ulss22.ven.it/UploadDocs/1212_06_Idoneitalle_vaccinazioni.pdf);
- [http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/pdf/lit\\_review\\_e.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/pdf/lit_review_e.pdf);
- [http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/362/FileName/D58F401484B3F7CD68FBC0A2D3A1D77D/Infanrix\\_Hexa\\_\(Preservative\\_containing\)\\_v4\\_0\\_clean\\_PDF.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/362/FileName/D58F401484B3F7CD68FBC0A2D3A1D77D/Infanrix_Hexa_(Preservative_containing)_v4_0_clean_PDF.pdf);

Il **Fenossietanolo** è un conservante **BIOCIDA**, classificato **NOCIVO** (tossicità acuta) se ingerito. Come per la formaldeide non esistono studi che valutino gli effetti di una somministrazione muscolare.

Riferimenti: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.004.173>,

- Hazard classification & labelling 2-phenoxyethanol CAS no. 122-99-6:
- **Warning!** According to the harmonised classification and labelling (CLP00) approved by the European Union, this substance is harmful if swallowed and causes serious eye irritation.

Un bimbo di 18 mesi ha sviluppato orticaria con patch positivo all'etanolo post somministrazione vaccino DPT (informazione estremamente importante per i soggetti allergici). Riferimenti:

- Bohn S and Bircher AJ; Allergy 56: 922-923 (2001),  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2001.00218.x/full>
- <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+@rel+122-99-6>

**Perché il fenossietanolo su RCP INFANRIX non è evidenziato fra gli ingredienti**

([https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000200\\_029244\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_029244_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)) ma è invece riportato nella scheda di sicurezza del prodotto (<http://www.msds-gsk.com/GetSdsFile.ashx?fileId=12859>)?

## **ASSENZA DI DATI RIGUARDANTI MUTAGENICITÀ E CARCINOGENICITÀ**

Sempre nel documento che riporta la discussione scientifica per l'approvazione al commercio di Infanrix Hexa ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000296/WC500032501.pdf)) leggiamo:

**«The absence of mutagenicity and carcinogenicity data in the application is justified on the basis that the product is a vaccine and none of the active ingredients or excipients are novel or known to induce mutagenic or carcinogenic effects»**

Queste affermazioni non ci possono che lasciare estremamente perplessi e pertanto è necessario essere rassicurati circa l'esistenza di **studi sui quali attestare l'innocuità degli ingredienti di Infanrix Hexa una volta se iniettati (non assunzione orale).**

Si dovrà altresì **garantire che la combinazione di tutte le sostanze contenute nel farmaco INFANRIX HEXA, inclusi i componenti "sotto-soglia", sia sicura per i soggetti sottoposti al trattamento vaccinale relativo.**

## **SOSPETTE REAZIONI AVVERSE (dati AIFA):**

- Nel **2014** sono state registrate 1803 segnalazioni, di cui 166 gravi (9,2%) e 2 decessi per sospetta SIDS. In Veneto si sono verificate 360 segnalazioni ogni 100.000 dosi, ovvero 1 ogni 277 dosi. In Campania 4 segnalazioni ogni 100.000 dosi, ovvero 1 ogni 25.000.
- Nel **2015** sono state registrate 983 segnalazioni di cui 141 gravi (14,3%) e 1 decesso in un neonato di 11 settimane. In Veneto si sono verificate 85 segnalazioni ogni 100.000 dosi, ovvero 1 ogni 1.176 dosi. In Campania 1 segnalazione ogni 100.000 dosi.
- Nel **2016** sono state registrate 702 segnalazioni di cui 142 gravi (20,2%) e 2 decessi.
- In Veneto si sono verificate 35,3 segnalazioni ogni 100.000 abitanti, ovvero 1 ogni 2832 abitanti. In Campania 1,1 segnalazioni ogni 100.000 abitanti.

**Come giustificare questa significativa differenza fra Regioni?**

**Questo gap non può che far supporre lacune profonde nel sistema di VACCINOVIGILANZA.** È evidente che la Regione Veneto sia dotata di un più efficace sistema di segnalazione di eventi avversi.

**E perché nel 2016 il tasso delle segnalazioni non è più riferito alle dosi ma agli abitanti, rendendo disomogenei i dati per un efficace raffronto?**

**Nonostante le lacune evidenti di questi rapporti che fanno supporre che i dati siano sottostimati, il numero delle sospette segnalazioni è comunque significativo.**

**Tra le segnalazioni si registrano anche patologie importanti.**

**LA VACCINAZIONE È VERAMENTE UN ATTO SANITARIO ESENTE DA RISCHI?**

## IL CASO GSK

Vorremmo, infine, evidenziare che il 23 settembre 2014 il Tribunale di Milano ha stabilito che il Ministero della Salute versi un assegno al bambino affetto da autismo, dopo che nel 2006 gli fu iniettato Infanrix Hexa, GSK.

Questa sentenza ha portato alla luce un grave scandalo: la multinazionale Glaxo Smith Kline ha omesso intenzionalmente i casi di autismo, insorti durante i trial clinici, dall'elenco degli effetti avversi sottoposto alle autorità sanitarie per l'autorizzazione al commercio del vaccino esavalente.

Il documento presenta, in forma di tabelle, le "reazioni avverse al vaccino" elencate nelle varie relazioni mediche redatte dopo la vaccinazione: 3825 casi differenti di complicazioni mediche.

Di questi 559 sono considerati più gravi, ma solo 56 sono elencati nel documento ufficiale (a questo link [http://www.informasalus.it/it/data/allegati\\_docsc/2738.pdf](http://www.informasalus.it/it/data/allegati_docsc/2738.pdf) è possibile trovare il documento "confidenziale" della GSK, rivolto agli enti regolatori).

Nelle tabelle si fa riferimento anche all'autismo, inserito tra i cosiddetti disordini mentali, e ai cinque casi citati dal perito del Tribunale.

Il rapporto "ufficiale" conclude affermando che "il profilo beneficio/rischio dell'Infanrix Hexa continua a essere favorevole". Manca, però, una descrizione dettagliata dei casi e la correlazione con l'autismo. La GSK è una delle multinazionali del farmaco più controverse al mondo, con decine di scandali, denunce e condanne.

---

### AVVERTENZA

**Nel caso in cui vi proponessero la somministrazione concomitante di  
Infanrix Hexa e MPR o altri vaccini ...**

---

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto database AIFA si legge:

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Infanrix hexa può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (PCV7, PCV10 e PCV13), con un vaccino meningococcico di sierogruppo C coniugato (coniugati CRM<sub>197</sub> e TT), con un vaccino meningococcico di sierogruppi A, C, W-135 e Y coniugati (coniugato TT), con un vaccino orale per il rotavirus e vaccini per morbillo, parotite, rosolia e varicella (MMRV).

I dati non hanno dimostrato in modo clinicamente rilevante alcuna interferenza nella risposta anticorpale a ciascuno dei singoli antigeni, sebbene siano state osservate risposte anticorpali inconsistenti al polio

5

Documento reso disponibile da AIFA il 27/09/2017

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

virus di tipo 2 somministrato in concomitanza con Synflorix (tasso di siero protezione da 78% al 100%) e i tassi di risposta immunitaria all'antigene PRP (Hib) di Infanrix hexa dopo due dosi somministrate a 2 e 4 mesi di età erano più alti se co-somministrato con un vaccino pneumococcico coniugato con tossoide tetanico o un vaccino meningococcico (vedere paragrafo 5.1). La rilevanza clinica di queste osservazioni rimane non nota.

I dati dagli studi clinici indicano che, quando Infanrix hexa viene somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato, il tasso di reazioni febbrili è maggiore in confronto a quello che si riscontra a seguito della somministrazione di Infanrix hexa da solo. I dati da uno studio clinico indicano che quando Infanrix hexa viene somministrato in concomitanza con un vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV), il tasso di reazioni febbrili è più elevato se confrontato con quello che si verifica a seguito della somministrazione di Infanrix hexa da solo e simile a quello che si verifica a seguito della somministrazione di un vaccino MMRV da solo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le risposte immunitarie sono rimaste inalterate.

Al paragrafo 4.8 sono riportati i dati degli studi clinici:

- Esperienza in co-somministrazione

L'analisi dei tassi delle segnalazioni, successive alla commercializzazione, suggerisce un potenziale aumento del rischio di convulsioni (con o senza febbre) e di episodi ipotonici-iporesponsivi, quando si confrontano gruppi con impiego riferito di Infanrix hexa in concomitanza a Prevenar 13 rispetto a gruppi con impiego riferito del solo Infanrix hexa.

Negli studi clinici in cui alcuni dei soggetti sono stati vaccinati con Infanrix hexa in concomitanza a Prevenar (PCV7) come dose di richiamo (4<sup>a</sup>) di entrambi i vaccini, è stata segnalata febbre  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  nel 43,4% dei bambini vaccinati contemporaneamente con Prevenar e Infanrix hexa in confronto al 30,5% dei bambini vaccinati con il solo esavalente. È stata osservata febbre  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  nel 2,6% e nell'1,5% dei bambini vaccinati con Infanrix hexa associato o no a Prevenar, rispettivamente (vedere paragrafi 4.4 e

7

4.5). L'incidenza e la gravità della febbre a seguito della co-somministrazione dei due vaccini nella vaccinazione primaria è stata inferiore rispetto a quella osservata dopo le dosi di richiamo.

I dati dagli studi clinici mostrano incidenze simili di febbre quando Infanrix hexa è somministrato in concomitanza con un altro vaccino pneumococcico saccaridico coniugato.

In uno studio clinico in cui alcuni dei vaccinati ricevevano una dose di richiamo di Infanrix hexa in concomitanza con un vaccino morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV), è stata segnalata febbre  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  nel 76,6% dei bambini che hanno ricevuto il vaccino MMRV ed Infanrix hexa contemporaneamente, rispetto al 48% dei bambini che hanno ricevuto Infanrix hexa da solo ed al 74,7% dei bambini che hanno ricevuto il vaccino MMRV da solo. Febbre  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  è stata segnalata nel 18% dei bambini che hanno ricevuto Infanrix hexa insieme ad un vaccino MMRV, rispetto al 3,3% dei bambini che hanno ricevuto Infanrix hexa da solo ed al 19,3% dei bambini che hanno ricevuto MMRV da solo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Considerato che sul sito della Commissione Europea si trova documentazione nella quale si afferma che **non vi sono dati sufficienti relativi all'efficacia e alla sicurezza della somministrazione contemporanea di Infanrix Hexa e vaccini MPR** (v. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150820132557/anx\\_132557\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150820132557/anx_132557_it.pdf)) e poiché gli studi clinici riportati nel RCP relativamente alle somministrazioni concomitanti sembrerebbero focalizzarsi esclusivamente sull'incidenza e la gravità della febbre, **riteniamo opportuno chiedere al riguardo maggiori garanzie di sicurezza.**

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non vi sono dati sufficienti relativi all'efficacia e alla sicurezza della somministrazione contemporanea di Infanrix hexa e vaccini per morbillo-parotite-rosolia che consentano di formulare una qualsiasi raccomandazione.

I dati relativi alla somministrazione concomitante di Infanrix hexa e Prevenar (vaccino pneumococcico saccaridico coniugato, adsorbito), non hanno dimostrato in modo clinicamente rilevante alcuna interferenza nella risposta anticorpale a ciascuno dei singoli antigeni quando essi vengono somministrati come vaccinazione primaria in 3 dosi (vedere il paragrafo 4.4 per avvertenze su Prevenar e Prevenar 13).

Come per altri vaccini, in pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi è possibile che non si ottenga una risposta adeguata al vaccino.