

Monografia D3

Titolo: **Tetraxim - Tetravac**

Rev.	Descrizione	data
0	Prima emissione	dicembre 2018

Questa monografia è dedicata al vaccino TETRAXIM - TETRAVAC [(**Tetravac, Sospensione iniettabile Sospensione iniettabile Vaccino adsorbito antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare) e antipolio (inattivato)**)] e si compone di due sezioni principali:

La prima, dedicata ad un sommario esecutivo delle informazioni importanti che derivano dalla scheda e che possono essere utilizzate come argomenti di discussione e confronto nell'iter di obiezione;

La seconda, dedicata agli approfondimenti e ai riferimenti bibliografici relativi alle tematiche principali.

Attenzione poi al fatto che il prodotto è da considerarsi OFF-LABEL per i ragazzi di età superiore ai 12 anni.

SEZIONE 1

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

Dall'esposizione della monografia emergono le seguenti criticità generali e particolari che possono essere utilizzate nella fase interlocutoria con il medico durante il colloquio e/o per la redazione dei vostri scritti:

Per la fascia di età 2 mesi/12 anni

Tra i componenti del vaccino, osserviamo le seguenti criticità che sono evidenziate in letteratura:

Rif. A ALLUMINIO, FORMALDEIDE, MEDIUM 199, FENOSSIETANOLO, NEOMICINA, POLIMIXINA B, STREPTOMICINA, ETANOLO, FENILALANINA, GLUTARALDEIDE

Componenti con caratteristiche di **NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ:**

Rif. B NEOMICINA, STREPTOMICINA E POLIMIXINA

Componenti con caratteristiche potenzialmente **SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI:**

Rif. C CELLULE VERO. Abbiamo appurato che

Contaminanti BIOLOGICI:

non vi è la totale certezza di eliminazione delle proteine e delle cellule di DNA
VERO: ci chiediamo come sia possibile che il vaccino non sia contaminato da virus animali presenti nelle colture utilizzate nel ciclo produttivo (esistono di fatto prove di queste contaminazioni in vaccini come il Rotarix, Glaxo, e RotaTeq, Merck)

In generale osserviamo anche le seguenti criticità:

MANCANZA DI STUDI FARMACOCINETICI; MANCANZA DI DATI PRECLINICI DI SICUREZZA; ASSENZA DI DATI RIGUARDANTI MUTAGENICITÀ E CARCINOGENICITÀ

Il medico vaccinatore potrebbe fornirci studi sui quali attestare l'innocuità delle sostanze sopra elencate?

Potrebbe, altresì, garantire per iscritto che la combinazione di tutti gli ingredienti contenuti nel farmaco TETRAVAC (o Tetraxim), inclusi i componenti non dichiarati, sia sicura, non soltanto in via generale ma con particolare riferimento al soggetto direttamente interessato (nostro figlio ...)?

Per la fascia di età superiore ai 12 anni

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

Da informazioni in nostro possesso 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.

E' quindi necessario, prima di acconsentire alla somministrazione vaccinale, accertare la sussistenza dei requisiti elencati, sia a tutela del soggetto da sottoporre alla vaccinazione, sia nell'interesse del medico vaccinatore.

SEZIONE 2

IL BAMBINO HA UN'ETÀ COMPRESA TRA I 2 MESI E I 12 ANNI (o 7 anni?) ... *da dove nasce questo dubbio?*

NB: "Tetravac contiene un alto dosaggio della componente difterica. In alcuni paesi, in accordo con le politiche vaccinali locali, potrebbe tuttavia essere **raccomandato l'impiego di vaccini contenenti un basso dosaggio della componente difterica in soggetti di età inferiore ai 12 anni.**

Il documento "**Recuperi Vaccinali - Indirizzi procedurali inerenti all'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017 sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a**

scuola”, consultabile all’indirizzo <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=4843&lang=it>” riporta le seguenti affermazioni:

«Anzitutto il Board del Calendario per la vita, raccomanda di utilizzare prioritariamente vaccini esavalenti per l’immunizzazione primaria dei bambini fino al compimento di sette anni, mentre **per le età successive raccomanda di usare i vaccini a dosaggio antigenico ridotto (adulto)**. Nelle condizioni in cui il minore risulti essere “inadempiente parziale”, perché vaccinato solo contro il tetano, si raccomanda di completare il ciclo di immunizzazione con lo specifico **vaccino combinato a dosaggio antigenico “ridotto” (es.: DTpa IPV)**. Nel caso della eventuale interruzione di qualsiasi ciclo vaccinale non è necessario iniziare nuovamente lo stesso ciclo o somministrare dosi aggiuntive di vaccino. Tale indicazione vale per qualsiasi altro vaccino, e non solo per DTP.

* N.B.: **Dopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidiftto-tetanico (dT), oppure antidiftto- tetanico-pertossico acellulare (dTpa) ridotto (tipo adolescenziale-adulto)**»

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:

Tossoide difterico purificato ⁽¹⁾	non meno di 30 U.I. (#)
Tossoide tetanico purificato ⁽¹⁾	non meno di 40 U.I.(*)
Tossoide pertossico purificato (PTxd) ⁽¹⁾	25 µg
Emoagglutinina filamentosa purificata (FHA) ⁽¹⁾	25 µg
Virus della poliomielite inattivato di tipo 1 ⁽²⁾	Antigene D (**): 40 unità
Virus della poliomielite inattivato di tipo 2 ⁽²⁾	Antigene D (**): 8 unità
Virus della poliomielite inattivato di tipo 3 ⁽²⁾	Antigene D (**): 32 unità

(#): Come valore medio

(*): Come limite inferiore dell’intervallo di confidenza (p = 0,95)

(**): Quantità di antigene nel bulk finale, in accordo con le raccomandazioni dell’OMS

⁽¹⁾ adsorbito su 0,30 mg di idrossido di alluminio (espresso come Al³⁺)

⁽²⁾ prodotto su cellule Vero

Eccipienti con effetti noti: il vaccino contiene fenilalanina e un quantitativo ridotto (meno di 100 mg per dose) di etanolo (alcol).

Questo vaccino può contenere tracce di GLUTARALDEIDE, neomicina, streptomina e polimixina B.

Elenco degli eccipienti:

- Formaldeide
- FENOSSETANOLO
- Etanolo
- Medium 199 [miscela complessa di aminoacidi (compresa la fenilalanina), sali minerali, vitamine ed altre sostanze (come il glucosio)]
- Acqua per preparazioni iniettabili

· Rif. A

NEURO-TOSSICITÀ, TOSSICITÀ O POTENZIALE TOSSICITÀ

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

- **ALLUMINIO**: presenza di 0,30 mg di idrossido di alluminio (espresso come Al³⁺)
vedi Monografia E
- **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)¹ si legge: «**Complete toxicological properties have yet to be determined**» (*Le proprietà tossicologiche devono ancora essere completamente determinate*). *vedi Scheda Medium 199* IL PUNTO PIU' IMPORTANTE DELLA SCHEDA SUL MEDIUM 199 E' 1.1.1, le proprietà tossicologiche sono secondarie rispetto a quella affermazione.
- **Fenossietanolo**: Il Fenossietanolo è un conservante BIOCIDA, classificato NOCI-VO (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” (*Avvertenza! Secondo la classificazione e l'etichettatura armonizzate (CLP00) approvate dall'Unione Europea, questa sostanza è nociva se ingerita e provoca grave irritazione agli occhi*)
Un bimbo di 18 mesi ha sviluppato orticaria con patch positivo all'etanolo post somministrazione vaccino DPT (informazione importante per i soggetti allergici).
Riferimenti:
 - Bohn S and Bircher AJ; Allergy 56: 922-923 (2001),

¹ MSDS Medium 199 di Capricorn Scientific GmbH: http://www.capricorn-scientific.com/fileadmin/content/MSDS/MSDS_M199.pdf

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2001.00218.x/full>

- http://business.edf.org/files/2017/05/122-99-6_2-Phenoxyethanol_GS-518_v1-2_Certified_Feb_2016_EDF.pdf

Consultando le schede di sicurezza (SDS) di alcuni produttori notiamo:

- “*The toxicological properties have not been fully investigated*” (*Le proprietà tossicologiche devono ancora essere completamente determinate*)
[https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=AC130240010&product-Description=2-PHENOXYETHANOL](https://www.fishersci.com/store/msds?partNumber=AC130240010&product-Description=2-PHENOXYETHANOL%2C+99%25+1LT&vendorId=VN00032119&countryCode=US&language=en)

- “*Informazioni sugli effetti tossicologici:*

Effetti acuti: *il prodotto è nocivo se ingerito e anche minime quantità ingerite possono provocare notevoli disturbi alla salute (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea).*

Effetti acuti: *il contatto con gli occhi provoca irritazione; i sintomi possono includere: arrossamento, edema, dolore e lacrimazione. L'ingestione può provocare disturbi alla salute, che comprendono dolori addominali con bruciore, nausea e vomito.*

Effetti acuti: *il prodotto è nocivo se ingerito e anche minime quantità ingerite possono provocare notevoli disturbi alla salute (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea).”* http://www.andreagallo.it/images/schedepdf/MSDS/IT_55125005_CLP.pdf

- **Neomicina:** tutti gli aminoglicosidi -specialmente kanamicina e neomicina- sono nefrotossici e ototossici.
- **Polimixina B:** «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 sottoconguntivali 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.»
Riferimenti: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/167631?dopt=Abstract> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6257452?dopt=Abstract> , <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4321710?dopt=Abstract> ,
- **Streptomycin:** sul dizionario di medicina Treccani leggiamo: «La tossicità della s. è legata spec. alla sua azione lesiva sul nervo acustico, proporzionale alla dose del farmaco e solitamente irreversibile: consiste nella distruzione progressiva delle cellule sensoriali dell'orecchio interno, che non possono più rigenerare; a ciò segue una degenerazione retrograda del nervo acustico e la perdita irreversibile dell'udito.»
- **Etanolo:** è tossico sebbene sia ampiamente utilizzato nei farmaci anche a uso pediatrico.
Le incertezze legate alla sicurezza dei medicinali che utilizzano etanolo sono documentate da ampia letteratura scientifica e dalle stesse autorità di regolamentazione di tutto il mondo.

La stessa OMS scrive: «***It is desirable that no ethanol be included in paediatric medicines because the safety implications are not well understood. However, if ethanol is unavoidable, the concentration should be kept as low as possible. The amount of ethanol contained in any medicine should not be able to produce a blood concentration greater than 25 mg/100 ml after a single dose, and appropriate dosing intervals should be prescribed to prevent accumulation of blood alcohol. The package volume should be kept to a reasonable minimum to prevent effects of accidental ingestion of the whole contents***»

(È auspicabile che l'etanolo non venga incluso nei medicinali pediatrici perché le implicazioni sulla sicurezza non sono ben comprese. Tuttavia, se l'etanolo è inevitabile, la concentrazione deve essere mantenuta il più bassa possibile. La quantità di etanolo contenuta in qualsiasi medicinale non dovrebbe essere in grado di produrre una concentrazione ematica superiore a 25 mg/100 ml dopo una singola dose, e devono essere prescritti intervalli di somministrazione appropriati per prevenire l'accumulo di alcol nel sangue. Il volume della confezione dovrebbe essere mantenuto ad un livello minimo ragionevole per evitare effetti di ingestione accidentale dell'intero contenuto)

(vedi http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/Rev2-PaediatricMedicinesDevelopment_OAS08-257Rev1_8102010.pdf)

Nello studio italiano “**Safety issues with ethanol as an excipient in drugs intended for pediatric use**”, Expert Opin Drug Saf. 2011 Jul;10(4):499-502. doi: 10.1517/14740338.2011.565328. Epub 2011 Mar 21, leggiamo:

«Moreover, ethanol coadministration may alter drugs absorption or interfere with active principles metabolism, thus resulting in **potentially dangerous pharmacological interactions**. (...) **Ethanol, even if used as an excipient, cannot be considered inert**. Pediatric population is particularly vulnerable to its negative effects and is potentially more exposed to both acute and chronic toxicities. Removal of ethanol from drugs intended for use in children is absolutely desirable»

(Inoltre, la somministrazione concomitante di etanolo può alterare l'assorbimento dei farmaci o interferire con il metabolismo dei principi attivi, determinando così interazioni farmacologiche potenzialmente pericolose. (...) L'etanolo, anche se usato come eccipiente, non può essere considerato inerte. La popolazione pediatrica è particolarmente vulnerabile ai suoi effetti negativi ed è potenzialmente più esposta a tossicità acuta e cronica. La rimozione di etanolo da farmaci destinati all'uso nei bambini è assolutamente auspicabile)

In un farmaco con diversi componenti a tossicità elevata, l'etanolo, quindi, potrebbe dare o esacerbare effetti tossici.

La Food and Drug Administration statunitense ha fissato un limite massimo di ≤ 0,5%, 5% e 10% di etanolo nei prodotti orali destinati rispettivamente ai bambini <6 anni, ai bambini 6-12 e ai bambini > 12 anni.

Attualmente in Europa non vige una regolamentazione specifica per la popolazione pediatrica che tenga conto delle soglie per le diverse fasce di età, nonostante se ne ravveda l'urgenza come riportato nel documento **Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', 23 January 2014**, EMA/CHMP/507988/2013, Committee for Human Medicinal Products (CHMP) (CPMP/463/00) (vedi http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf).

Nel sopra citato documento leggiamo quindi che secondo l'Agenzia del Farmaco francese l'etanolo non dovrebbe essere utilizzato nei medicinali destinati ai bambini, a meno che non sia necessario. Se usato nei bambini, la quantità di etanolo non dovrebbe produrre concentrazione di alcol nel sangue (etanolo) (BAC) superiore a 0,125 g/l. Al fine di minimizzare i rischi, ogni eccipiente dovrebbe essere facilmente identificato

e spiegato per quanto riguarda sia la sua quantità che la sua funzione nel medicinale.

- **Fenilalanina:** presente nel vaccino senza alcuna indicazione del quantitativo.
- **Glutaraldeide: 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»*
*(Pericolo! Secondo la classificazione e l'etichettatura armonizzate (ATP09) approvate dall'Unione Europea, questa sostanza è **letale se inalata**, è **tossica se ingerita**, provoca gravi ustioni cutanee e danni agli occhi, è molto tossica per la vita acquatica, è tossica per la vita acquatica con effetti duraturi, può causare una reazione allergica cutanea, può causare sintomi di allergia o asma o difficoltà respiratorie se inalato e può causare irritazione alle vie respiratorie. Inoltre, la classificazione fornita dalle società all'ECHA nelle registrazioni REACH identifica che questa sostanza provoca gravi lesioni oculari).*

· Rif. B

COMPONENTI SCATENANTI FENOMENI ALLERGICI

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

- **Neomicina, streptomina 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, **streptomina**, gentamicina, **polimixina**, viomicina, colistina, cefalosporine, ecc.)". Anche la somministrazione di **streptomina** è **controindicata nei bambini al di sotto dei due anni**.

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*» (*La linea di cellule Vero fu iniziata dal rene di una normale scimmia verde africana adulta il 27 marzo 1962, da Y. Yasumura e Y. Kawakita presso l'Università Chiba di Chiba, in Giappone*),

Nella scheda di sicurezza appaiono le seguenti informazioni:

- *Toxicity Data: **data not available** (dato non disponibile);*
- *Effects of Long Term or Repeated Exposure: **data not available** (dato non disponibile);*
- *Chronic Exposure–Teratogen: **data not available**, (dato non disponibile);*
- *Chronic Exposure–Mutagen: **data not available**, (dato non disponibile);*
- *Chronic Exposure–Reproductive Hazard: **data not available** (dato non disponibile);*
- *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), 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*» (*I risultati dei test di controllo di processo e di qualità indicano che il processo di produzione è adeguato. La resa virale dopo la coltura è riproducibile. La purificazione fornisce un prodotto di qualità costante da cui vengono virtualmente eliminate proteine e DNA di cellule VERO*).

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

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>).

Nel 2010 la notizia che in altri due vaccini, Rotarix (Glaxo) e RotaTeq (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).

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/content/comunicato-stampa-ema-su-rotarix-26032010>;
- 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.

I RIFERIMENTI INFORMATIVI

Vaccino adsorbito antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare) e antipolio (inattivato).

- **Foglio illustrativo DB AIFA:**
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFile-Name=footer_004285_034127_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3
- **Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) DB AIFA:**
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFile-Name=footer_004285_034127_FI.pdf&retry=0&sys=m0b1I3
- **Riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) DB EMA:** Non presente
“Your search for “tetravac” 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.”

Per approfondimenti:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto, lingua francese:
<http://www.sanofipasteurope.com/fr/documents/RCPs-Notices/TETRAVAC%20ACELLULAIRE%20-%20RCP%20-%202012.02.2018.pdf>
- Scheda Tecnica: <http://www.comilva.org?gfid=18>
- Report Pubblico di valutazione: cosa è necessario conoscere prima della sua somministrazione, come si usa, possibili reazioni avverse, come va conservato il prodotto, discussione scientifica, aspetti non clinici, aspetti clinici, valutazioni del rapporto rischio/beneficio e raccomandazioni:
https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/ph_0000021754.pdf
- Linee guida per i Medicinali per uso umano, Sicurezza, Ambiente e Informazione. Eccipienti nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo di prodotti medicinali per uso umano, Marzo 2018: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf
- EMA, Domande e risposte sull'etanolo nel contesto della revisione della direttiva sugli "eccipienti nell'etichetta e nel foglietto illustrativo di prodotti medicinali per uso umano", (CPMP/463/00), gennaio 2014: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf
- EMA, Allegato agli orientamenti della Commissione europea sugli "Eccipienti nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano" (SAN-TE-2017-11668), ottobre 2017: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
- EMA, informazioni su Aspartame e fenilalanina: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001645.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6
- EMA, Informazioni per il foglio illustrativo sull'aspartame e la fenilalanina usati come eccipienti nei medicinali per uso umano, ottobre 2017: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500235906.pdf
- EMA, L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) pubblica informazioni sugli eccipienti per l'inclusione nell'etichettatura e nel foglietto illustrativo dei medicinali per uso umano:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001683.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6

Parti ELIMINATE:

Nota: questo testo da dove è tratto?

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).