

Alcuni aspetti pratici

**Schede tecniche dei vaccini:
corrette indicazioni sulla loro lettura**

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo (FI)

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è un **documento ufficiale con valore legale** che descrive le principali caratteristiche di un medicinale.
- Tale documento, **insieme al Foglio Illustrativo (FI), costituisce parte del dossier registrativo** che viene **valutato dalle Agenzie regolatorie in sede di Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)**.
- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è un documento **destinato principalmente agli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri)** ed è una "carta di identità" del medicinale, **costantemente aggiornata nel corso degli anni**. Esso **riporta tutte le informazioni fondamentali relative all'efficacia e alla sicurezza del farmaco**.
- Il **FI** è un documento **destinato al paziente/utilizzatore**. Esso contiene tutte le informazioni utili per un impiego quanto più sicuro e corretto del farmaco espresse in un linguaggio chiaro e facilmente comprensibile.
- Per la stesura di RCP e FI il documento di riferimento è il ***Corporate Core Data Sheet (CCDS)***, preparato dal titolare AIC e contenente oltre alle informazioni riguardanti la sicurezza in senso stretto (Corporate Core Safety Information, CCSI), informazioni relative alle indicazioni, alla posologia, alla farmacologia e altre informazioni riguardanti il prodotto.
- Il contenuto del foglio illustrativo e del RCP sono stabiliti per legge. La **legge** è la **n. 219 del 2006**.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)

1. Denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica.
2. Composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive ed eccipienti la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate la denominazione comune usuale o la descrizione chimica.
3. Forma farmaceutica
- 4. Informazioni cliniche:**
 - 4.1 Indicazioni terapeutiche;**
 - 4.2 Posologia e modo di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per bambini;
 - 4.3 Controindicazioni;
 - 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego e, per i medicinali immunologici, precauzioni speciali per le persone che manipolano detti medicinali e che li somministrano ai pazienti, nonché eventuali precauzioni che devono essere prese dal paziente;
 - 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione;
 - 4.6 Gravidanza ed allattamento;
 - 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari;
 - 4.8 Effetti indesiderati;
 - 4.9 Sovradosaggio (sintomi, procedure di primo intervento, antidoti).
- 5. Proprietà farmacologiche:**
 - 5.1 Proprietà farmacodinamiche;**
 - 5.2 Proprietà farmacocinetiche;
 - 5.3 Dati preclinici di sicurezza.
6. Informazioni farmaceutiche:
 - 6.1 Elenco degli eccipienti;
 - 6.2 Incompatibilità;
 - 6.3 Periodo di validità, all'occorrenza specificare il periodo di validità dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta;
 - 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione;
 - 6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione;
 - 6.6 Eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale.
7. Titolare dell'AIC.
8. Numero dell'AIC o numeri delle AIC.
9. Data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione.
10. Data di revisione del testo.

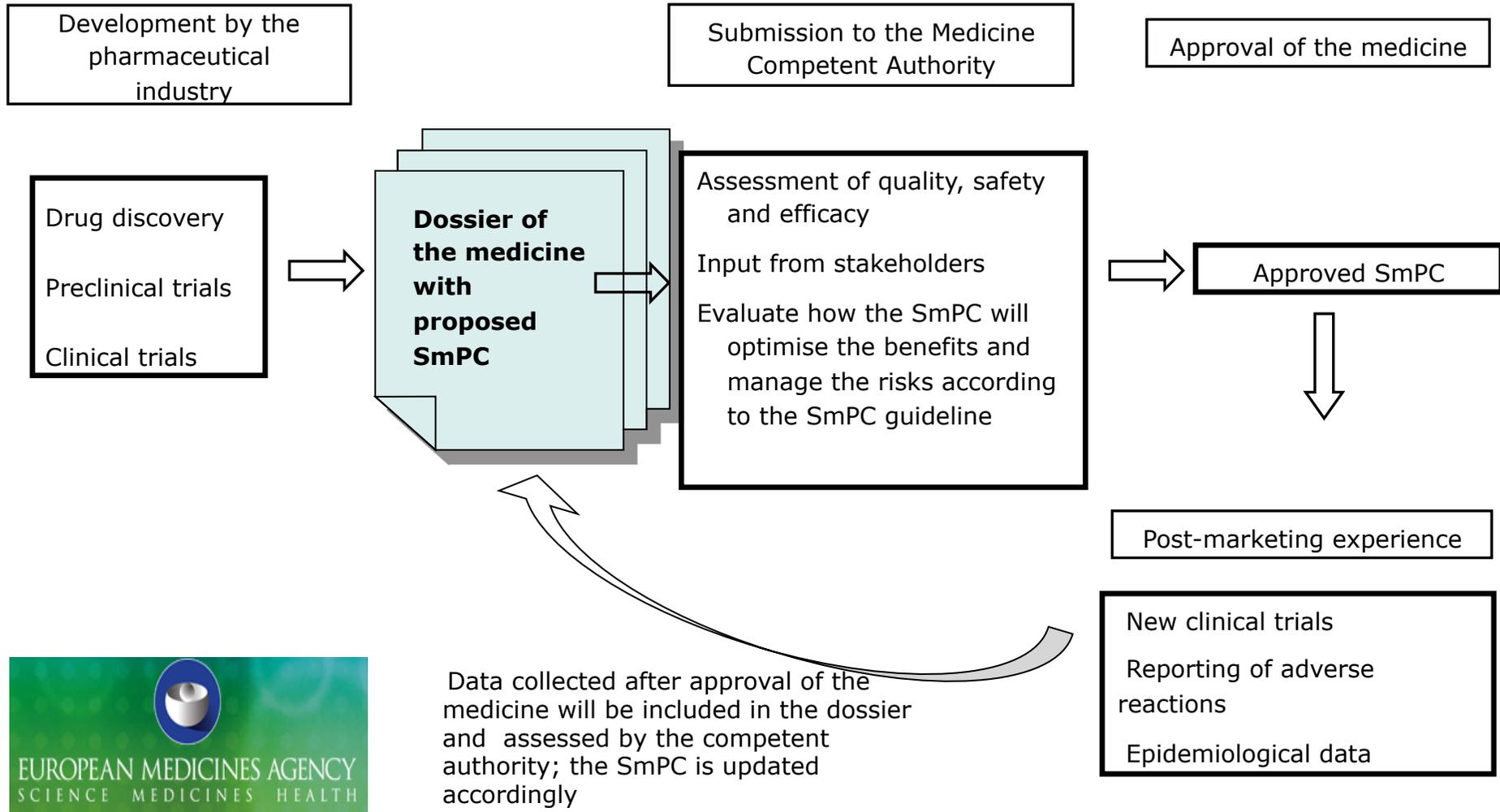
Essential information for the use of the medicine

- The situations where the medicine **must not be used** for safety reasons are outlined in section **4.3 “Contraindications”**. They define the patient populations who must not take the medicine.
- Section **4.4 on “Special warnings and precautions for use”** provides information on:
 - **Risks requiring a precaution for use prior or during treatment (e.g. monitoring)**
 - **Special patient groups that are at increased risk**
 - **Risks to which healthcare professionals need to be alerted to prevent or handle occurrence**

Information on the risks of the medicine

- Section 4.8 “**Undesirable effects**” provides:
 - A summary of safety profile of the medicine **informing** on the **most serious and/or most frequently occurring adverse reactions**
 - A tabulated list of **all adverse reactions with their respective frequency** category, presented according to a standard system organ classification
 - Information characterising **specific adverse reaction** which may be useful to prevent, assess or manage the occurrence of an adverse reaction in clinical practice
 - Information on **clinically relevant differences in special population**

How is the information prepared?

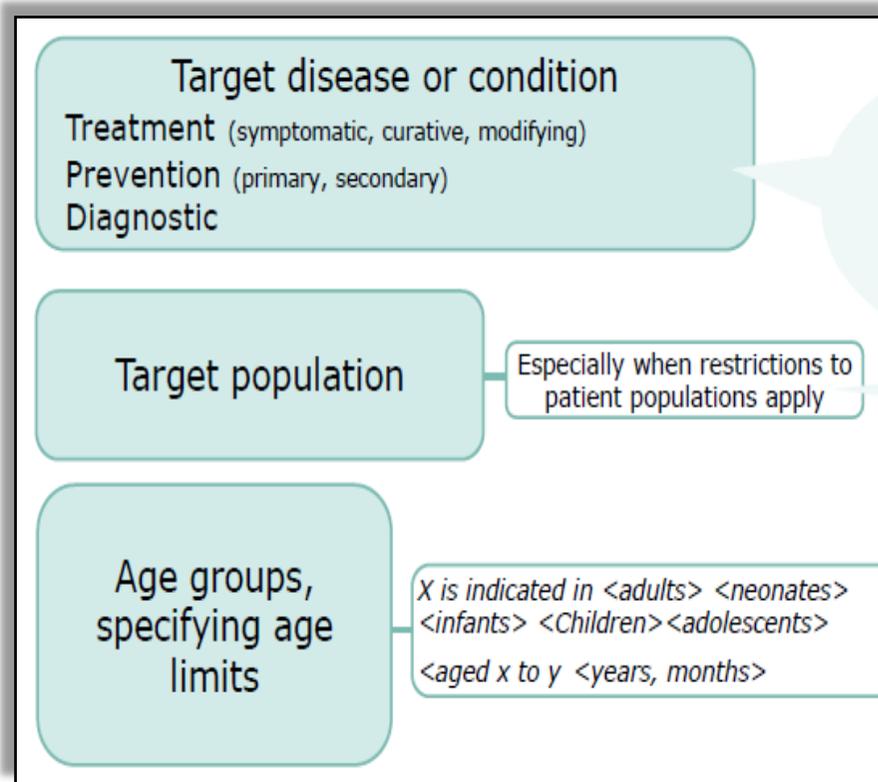


RCP - Sezione 4.1

Indicazioni terapeutiche

Definisce:

- la malattia/condizione patologica cui è destinato il farmaco
- la popolazione target per la quale il rapporto rischio/beneficio è positivo
- l'uso (terapeutico, preventivo, diagnostico)
- Limiti di età



Precisazioni del Board del calendario per la vita riguardo alla vaccinazione degli inadempienti all'obbligo vaccinale

1) Indicazione dei vaccini

- Una delle parti fondamentali delle schede tecniche vaccinali è il **paragrafo 4.1 che definisce l'indicazione del vaccino.**
 - E' sulla base di essa che, ***anche dal punto di vista medico-legale***, è stabilita la possibilità di utilizzare il prodotto nelle diverse tipologie di popolazioni
- **Ad esempio, i vaccini esavalenti hanno come indicazione 'a partire dalle 6 settimane di vita'.**
 - Pertanto **non hanno limite superiore di utilizzo.** Considerando che contengono una dose di antigeni "pediatrica" il loro uso è raccomandato fino a 7 anni.

Impiego del vaccino esavalente DTaP5-HB-IPV-Hib nei bambini di età superiore a 15 mesi

- L'autorità Regulatoria Europea (EMA), nell'EPAR del prodotto, in conseguenza di uno specifico *assessment report* **afferma che l'impiego del vaccino esavalente DTPaP5 nei bambini di età superiore a 15 mesi è in accordo alle indicazioni della scheda tecnica (in situazioni particolari ad esempio legati ai recuperi vaccinali) ed è sostenuto dai dati sull'immunogenicità relativi ai vaccini antipertosse simili (EMA/6575/2016 EPAR).**
- A supporto delle decisioni EMA ed a sostegno delle indicazioni d'uso del prodotto decise dall'Ente Regulatorio si riporta quanto di pertinenza specificamente contenuto nel relativo assessment report (EMA/CHMP/690012/2015)
 - **2.5.7. Conclusions on the clinical efficacy. Overall the efficacy of the vaccine is demonstrated in the proposed indication in infants and toddlers above the age of 6 weeks (see also section 2.10 on the discussion related to the indication).**

Precisazioni del Board del calendario per la vita riguardo alla vaccinazione degli inadempienti all'obbligo vaccinale

2) Gruppi nei quali sono stati effettuati gli studi

- I paragrafi successivi della scheda tecnica contengono dati su interazioni con altri farmaci e specifiche sui gruppi nei quali sono stati effettuati gli studi di efficacia e sicurezza.
- Questo paragrafo non deve essere confuso con l'indicazione del vaccino.
 - Come logico, sia i vaccini, sia i farmaci utilizzati in campo terapeutico, sono studiati solitamente nelle fasce di età in cui è previsto il loro maggiore utilizzo.
 - Tuttavia, il fatto che, ad esempio, un farmaco anti-ipertensivo sia stato studiato tra i 50 e i 60 anni, non ne esclude l'utilizzo in soggetti di 70 anni di età.
- Analogamente, il fatto che un vaccino abbia studi di sicurezza fino, ad esempio, a 24 mesi, non ne preclude l'utilizzo in fasce di età superiore, come del resto riportato in indicazione per i vaccini esavalenti e opportunamente precisato anche dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Precisazioni del Board del calendario per la vita riguardo alla vaccinazione degli inadempienti all'obbligo vaccinale

3) Il termine “raccomandato”

- **Il termine ‘raccomandato’** (utilizzato, ad esempio, per uno dei vaccini monovalenti Hib in riferimento alla non raccomandazione sopra i 5 anni di età) è utilizzato sulla base di evidenze epidemiologiche che suggeriscono un **minore rischio di malattia** sopra tale età, **ma non riguarda l'indicazione del vaccino**
 - Si sottolinea peraltro come il vaccino monovalente Hib sia ampiamente utilizzato anche negli adulti con particolari fattori di rischio (es. asplenic), per i quali può rappresentare un vero presidio salvavita. Peraltro, non vi è alcuna evidenza che la somministrazione di una o più dosi del vaccino Hib anche sopra i 5 anni comporti rischi di aumento della frequenza e gravità degli effetti collaterali

Interscambiabilità

- Non esistono studi ad hoc sull'interscambiabilità. Sono peraltro disponibili i dati derivanti da situazioni in cui si è ritenuta necessaria l'interscambiabilità, considerando anche altre vaccinazioni.
 - **DTaP(2) e DTaP(3)** (Kwak GY et al, Vaccine 2012),
 - **Vaccini pentavalenti** (con componente antigenica pertosse a cellule intere (Capeding MRZ et al, Vaccine 2014)
 - **Schedula mista esa/penta/esa** (PRP-OMPC/PRP-T/PRP-OMPC) con riferimento alla componente antigenica anti-Hib, PRP coniugata a diversi carrier in base ai diversi produttori (Martinon Torres R et al, Vaccine 2017)
 - **Diversi tipi di vaccini DTaP, HepB, Polio e Hib** (Greenberg DP et al, Clin Pediatr 2003).
- Gli autori, che rimandano alle autorità internazionali, concludono che è **sempre preferibile utilizzare lo stesso vaccino almeno nella schedula primaria.**

La vaccinazione con diversi vaccini contenenti antigeni simili è accettabile solo se le tempistiche possono inficiare il completamento della schedula vaccinale come previsto o se non è noto il vaccino somministrato precedentemente.

Interscambiabilità



The image shows a screenshot of the journal homepage for 'Vaccine' on ScienceDirect. The page features the Elsevier logo on the left, the journal title 'Vaccine' in the center, and the journal homepage URL 'www.elsevier.com/locate/vaccine' below it. On the right, there is a small graphic of a green virus particle. Below the screenshot, the text reads: 'New perspectives for hexavalent vaccines' followed by the authors: 'Pablo Obando-Pacheco, Irene Rivero-Calle, José Gómez-Rial, Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez, Federico Martínón-Torres*'. The entire screenshot is enclosed in a red border.

5.2. Interchangeability

Given the existence of multiple vaccine manufacturers, several combination vaccines containing slightly different components are available. This raises questions as to how to proceed if the previously administered vaccine is unknown or not available at the moment of administration of the next dose [79–81].

Several studies have compared immunization with schedules containing vaccines of different manufacturers, demonstrating good immunological response [80,81].

Interscambiabilità



Vaccines containing diphtheria, tetanus, poliovirus, HepB and Hib antigens are interchangeable. Recent data also supports the administration of DTaP5-IPV-HB-Hib in a mixed primary series schedule (hexa/penta/hexa) including PRP-OMPC/PRP-T/PRP-OMPC, with no concerns over immunity response or safety [67]. With pertussis, there is always difficulty, as there is no correlation of serological protective levels. Due to this fact, there has not been a clear answer regarding the interchangeability of pertussis-containing hexavalent vaccines. Nevertheless, no contraindication has been stated [79].

- [67] Oliver JL, Snape MD, Heath PT, et al. Hexavalent vaccine administered concomitantly with meningococcal serogroup C conjugate vaccines during primary series. In: 33rd annual meeting of the european society for paediatric infectious diseases (ESPID); 2015 May 12–16; Leipzig, Germany.
- [79] Greenberg D, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr* 2003;42(2):93–9.
- [80] Capeding M, Jica C, Macura-Biegun A, Rauscher M, Alberto E. Interchangeability of Quinvaxem during primary vaccination schedules: results from a phase IV, single-blind, randomized, controlled, single-center, non-inferiority study. *Vaccine* 2014;32(7):888–94.
- [81] Kwak G, Kwon H, Kim J, Kim H, Park J, Ma S, et al. The immunogenicity and safety of DTaP interchangeable immunization among Korean children. *Vaccine* 2012;30(31):4644–7.

Interscambiabilità



The image shows the cover of the journal 'Vaccine'. On the left is the Elsevier logo, which includes a tree and a figure, with the word 'ELSEVIER' below it. In the center, the text reads 'Contents lists available at ScienceDirect' above the journal title 'Vaccine', and 'journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine' below it. On the right is a small graphic of a green, spiky virus-like particle with the word 'Vaccine' above it.

New perspectives for hexavalent vaccines

Pablo Obando-Pacheco, Irene Rivero-Calle, José Gómez-Rial, Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez, Federico Martín-Torres*

However, it is always preferable to use the same vaccine, at least in the priming schedule. Vaccination with different vaccines containing similar antigens is deemed acceptable only if the timeliness of the immunization of the child may be affected, or if the vaccine administered previously is unknown [79].

Interscambiabilità esavalenti

- **La vaccinazione con diversi vaccini contenenti antigeni simili è accettabile solo se le tempistiche possono inficiare il completamento della schedula vaccinale come previsto, o se non è noto il vaccino somministrato precedentemente (ACIP).**
 - *“However, it is always preferable to use the same vaccine, at least in the priming schedule. Vaccination with different vaccines containing similar antigens is deemed acceptable only if the timeliness of the immunization of the child may be affected, or if the vaccine administered previously is unknown .”*

Il completamento di un ciclo vaccinale con un vaccino dello stesso produttore non è sempre possibile

- L'interscambiabilità è possibile quando necessaria (ACIP, AAP - Academy of Pediatrics e AAFP - Academy of Family Physicians)
- Pertanto è importante comprendere i dati disponibili sull'interscambiabilità dei singoli vaccini per semplificare il processo di vaccinazione ed assicurare la protezione prevista.

Uso Off-Label: definizioni

Table 3
Definitions of off-label use.

EMA [57]	Off-label use relates to situations where a medicine is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information. Off-label use includes use in non-authorised paediatric age categories. Unless specifically requested, it does not include use outside the EU in an indication authorised in that territory which is not authorised in the EU.
FDA [58–60]	Off-label use is defined (called unlabelled indication) under the perspective of the health care provider only, i.e. when a marketed drug is prescribed to treat a patient for an unlabelled indication
American academy of pediatrics committee on drugs [42]	Off-label use of an approved drug refers to a use that is not included in the approved label
MEDRA [61]	Off-label use is defined as a practice of prescribing pharmaceuticals outside the scope of the drug's approved label, most often concerning the drug's indication.
Health Canada [62]	Health Canada approves drugs for specific indications included in the drug's official product monograph which is part of the Notice of Compliance (NOC). Many off-label drug uses are effective, well documented in the peer-reviewed literature, and widely used. Off-label or unlabelled drug use occurs when a drug is used in a treatment regime or patient population that is not included in the NOC, and a drug is used for an indication other than those specifically included in the NOC.
L'Ecluse et al. [63]	The term off-label use refers to the prescribing or administration of an authorised medicinal product outside any of the terms of the marketing authorisation, as reflected in the Summary of Product Characteristics (SmPC). This might

Si definisce “off-label” l’impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato.

L’uso off-label riguarda, molto spesso, molecole conosciute e utilizzate da tempo, per le quali le evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non approvate da un punto di vista regolatorio.

Esempi di usi off-label

Sezione	RCP	Pratica clinica
Posologia	Schedula a 3 dosi	Schedula a 2 dosi
Popolazioni speciali (gravide)	Somministrazione non raccomandata	Somministrazione effettuata (es. dTap/Polio in UK)
Indicazioni	Somministrazione in una specifica fascia di età	Somministrazione al di fuori della specifica fascia di età in RCP
Indicazioni	Prevenzione/cura di una specifica patologia	Somministrazione per prevenzione/cura di una patologia diversa da quella indicata in RCP
Indicazioni	Somministrazione per prevenzione	Somministrazione per cura

Uso *off-label* e responsabilità

- La normativa che regola l'uso *off-label* dei medicinali (Art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94) indica che il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto tali modalità sono state valutate nella fase di sperimentazione del medicinale.
- Tuttavia la legge permette un uso "diverso" del farmaco qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate.
- D'altra parte, l'uso di farmaci *off-label* espone il paziente a rischi potenziali, considerato che l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state valutate in popolazioni diverse da quelle oggetto della prescrizione *off-label*. Pertanto, **è necessario che il medico, oltre ad avvalersi del consenso informato del paziente, spieghi il razionale della terapia, il rischio di possibili eventi avversi, e quali dati di efficacia sono effettivamente disponibili nell'uso *off-label* del farmaco che si intende somministrare.**

Qualora si prescriva al di fuori di quanto indicato nella scheda tecnica, in caso di contenzioso insorto tra medico e paziente, è onere del prescrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali.

L'esempio delle co-somministrazioni

Facendo riferimento alla co-somministrazione, questa è possibile o perché ci sono specifiche indicazioni nella scheda tecnica (RCP) dei vaccini che si intendono co-somministrare, o perché, pur non essendoci specifiche indicazioni in RCP al riguardo, non esistono specifiche controindicazioni alla co-somministrazione e/o esistono pubblicazioni scientifiche a supporto della stessa pur non ancora recepite ed inserite in RCP

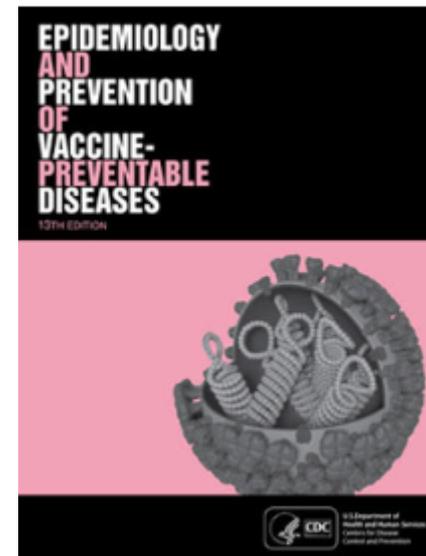
Co-somministrazioni e raccomandazioni internazionali

- Tutte le raccomandazioni internazionali indicano che, ***a meno che non vi siano prove che due vaccini non possono essere co-somministrati, si possono co-somministrare,*** anche in assenza di specifici studi - cosa riportata dal Pink Book
 - come del resto non abbiamo prove di co-somministrabilità per tutti i farmaci terapeutici che vengono somministrati insieme

Simultaneous and Nonsimultaneous Administration

General Rule: All vaccines can
be administered at the same visit as
all other vaccines.*

*exception: in children with functional or anatomic asplenia pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and Menactra brand meningococcal conjugate vaccines should not be administered at the same visit; separate these vaccines by at least 4 weeks



Pink Book (Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases) **U.S. Centers for Disease Control and Prevention**

"Simultaneous administration (that is, administration on the same day) of the most widely used live and inactivated vaccines does not result in decreased antibody responses or increased rates of adverse reaction. Simultaneous administration of all vaccines for which a child is eligible is very important in childhood vaccination programs because it increases the probability that a child will be fully immunized at the appropriate age".

General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Kroger AT, Duchin J, Vázquez M.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

Il ruolo delle Autorità Sanitarie e delle Società Scientifiche

- **In ambito vaccinale è importante (come in tutti gli altri settori della medicina) seguire le linee guida e buone pratiche validate ed approvate dalle società scientifiche**
- **In tale ambito è quindi importante che non solo il Ministero della Salute e l'ISS, ma anche le Società Scientifiche (Calendario per la Vita) diano chiare indicazioni, ad es. di co-somministrabilità, anche là dove esse non siano riportate in scheda tecnica.**

OMS - Tabelle riassuntive relative alle raccomandazioni per le vaccinazioni di routine

- *“Vaccines can generally be co-administered (i.e. more than one vaccine given at different sites during the same visit). Recommendations that explicitly endorse co-administration are indicated in the table, however, **lack of an explicit co-administration recommendation does not imply that the vaccine cannot be co-administered**; further, there are no recommendations against co-administration.”*

Specifiche indicazioni a livello regionale: l'esempio dell'Emilia Romagna

*«I vaccini possono generalmente essere co-somministrati (cioè più di un vaccino somministrato in siti differenti durante la stessa seduta ... **La co-somministrazione di vaccini non citati in scheda tecnica è sempre possibile a meno che non ci sia una controindicazione specifica**»*

Legge Gelli (24/2017): estrema improbabilità di essere chiamati a rispondere penalmente e civilmente in ambito vaccinale

Art. 6

Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria

1. Dopo l'articolo 590-quinquies del codice penale e' inserito il seguente:

«Art. 590-sexies (Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario). - Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma.

Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità e' esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto».

Art. 7

Responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria

1. La struttura sanitaria o sociosanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e ancorché non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose o colpose.

2. La disposizione di cui al comma 1 si applica anche alle prestazioni sanitarie svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero nell'ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica ovvero in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale nonché attraverso la telemedicina.

3. L'esercente la professione sanitaria di cui ai commi 1 e 2 risponde del proprio operato ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Il giudice, nella determinazione del risarcimento del danno, tiene conto della condotta dell'esercente la professione sanitaria ai sensi dell'articolo 5 della presente legge e dell'articolo 590-sexies del codice penale, introdotto dall'articolo 6 della presente legge.

**Conclusioni:
ci sono numerosi e inequivocabili motivi
per vaccinare con estrema tranquillità!**



Grazie per l'attenzione!