

| ECCIPIENTI³² | | | | |
|--|------|---------------------------------|--|--|
| <i>Nome Componente</i> | | <i>Quantità massima teorica</i> | <i>Quantità relativa al modulo di base</i> | <i>Fascia Min e Max della presenza del componente con la profilassi completa</i> |
| 2-phenoxyethanol** | [mg] | 5 | 0 | 0 |
| Amino acids for injection* | [mg] | 21 | 6 | Tra 9 e 18 |
| Calcium chloride dihydrate CaCl ₂ *2H ₂ O | [mg] | 0,09956 | 0,03356 | Tra 0,09356 e 0,09956 |
| Citric Acid | [mg] | 0,04 | 0 | Tra 0 e 0,04 |
| Disodium phosphate dodecahydrate | [mg] | 2,45 | 0 | Tra 0 e 1,15 |
| Ethanol | [mg] | 1,632001 | 0 | Tra 0 e 0,632001 |
| Hydrolyzed Porcine Gelatin* | [mg] | 17,8 | 0 | Tra 0 e 17,8 |
| L-Arginine | [mg] | 4 | 0 | Tra 0 e 4 |
| Lactose* | [mg] | 96 | 32 | Tra 32 e 96 |
| Magnesium chloride hexahydrate MgCl ₂ •6H ₂ O | [mg] | 0,05545 | 0,00545 | 0,05545 |
| Magnesium sulfate heptahydrate MgSO ₄ .7H ₂ O | [mg] | 0,03655 | 0,02855 | Tra 0,02855 e 0,03655 |
| Mannitol | [mg] | 24 | 8 | Tra 8 e 24 |
| Potassium dihydrogen phosphate KH ₂ PO ₄ | [mg] | 0,65589 | 0,00789 | Tra 0,32589 e 0,56589 |
| Phenylalanine | [mg] | 0,990001 | 0,33 | Tra 0,330001 e 0,99 |
| Polyethylene 400 (PEG 400)* | [mg] | 0,000004 | 0 | 0,000004 |

³² Nella tecnica farmaceutica, sostanza farmacologicamente inerte e di scarsa reattività chimica, che conferisce a una preparazione medicinale la forma, la consistenza, la diluizione e gli altri caratteri fisici e chimico-fisici necessari per la sua formulazione, fungendo soprattutto da veicolo per le sostanze attive.

| | | | | |
|---|------|----------|----------|-----------------------------|
| Polysorbate 20* | [mg] | 0,04005 | 0 | Tra 0,04 e 0,04005 |
| Polysorbate 80 + Octoxynol 10 (Triton X-100)* | [mg] | 1,175003 | 0 | Tra 0,000001 e 1,175 |
| Potassium chloride KCl | [mg] | 0,512 | 0,068 | Tra 0,256 e 0,512 |
| RRR-alpha-Tocopheryl hydrogen succinate | [mg] | 0,1 | 0 | 0 |
| Sodium borate | [mg] | 0,21 | 0 | 0 |
| Sodium Borate Decahydrate | [mg] | 0,14 | 0 | Tra 0 e 0,14 |
| Sodium chloride NaCl | [mg] | 129,44 | 5,84 | Tra 84,44 e 128,04 |
| Sodium citrate | [mg] | 12,66 | 0 | Tra 12 e 12,66 |
| Sodium deoxycholate | [mg] | 0,005 | 0 | 0 |
| Sodium dihydrogen phosphate Na ₂ HPO ₄ | [mg] | 0,415395 | 0,0126 | Tra 0,013395 e 0,415395 |
| Sodium dihydrogen phosphate dihydrate | [mg] | 2,84 | 0 | Tra 0 e 2,84 |
| Sodium phosphate dibasic dihydrate | [mg] | 24,05 | 0 | Tra 20,12 e 23,39 |
| Sodium phosphate monobasic dihydrate | [mg] | 4 | 0 | 4 |
| sorbitan trioleate | [mg] | 1,175 | 0 | Tra 0 e 1,175 |
| Sorbitol | [mg] | 21 | 9 | Tra 9 e 21 |
| Squalene** | [mg] | 9,75 | 0 | Tra 0 e 9,75 |
| Sucrose | [mg] | 36,5 | 0 | Tra 0,000001 e 36,000001 |
| Urea | [mg] | 7,2 | 0 | Tra 0 e 7,2 |
| L-Cysteine hydrochloride -H ₂ O | [mg] | 0,000436 | 0,000436 | 0,000436 |
| L-Arginine | [mg] | 3 | 3 | 3 |
| L-Glutamine | [mg] | 0,01455 | 0,01455 | 0,01455 |

| | | | | |
|---|------|----------|----------|-------------------------|
| L-Tyrosine | [mg] | 0,000602 | 0,000602 | 0,000602 |
| Solution N°4 (Amino Acids) | [µL] | 0,363 | 0,363 | 0,363 |
| Solution N°6 (vitamins) | [µL] | 0,145 | 0,145 | 0,145 |
| Sodium hydrogen carbonate (NaHCO ₃) | [mg] | 7200,17 | 0,17 | 7200,17 |
| Sodium carbonate anhydrous | [mg] | 800 | 0 | 800 |
| D-Bactogalactose | [mg] | 0,02909 | 0,02909 | 0,02909 |
| Saccharin | [mg] | 60 | 0 | 60 |
| Dextrose | [mg] | 0,02909 | 0,02909 | 0,02909 |
| CONTAMINANTI³³ | | | | |
| Acetaldehyde* | [mg] | 0,00065 | 0 | Tra 0 e 0,00065 |
| Acetone** | [mg] | 0,000375 | 0 | Tra 0 e 0,000375 |
| AmberliteTM XAD4* | [mg] | 0,000001 | 0 | 0,000001 |
| ANTIBIOTICS* | [mg] | 0,00006 | 0 | 0,00006 |
| Gentamicin sulfate* | [mg] | 0,00015 | 0 | 0 |
| Kanamycin acid sulphate* | [mg] | 0,000001 | 0 | 0,000001 |
| Neomycin* | [mg] | 0,00168 | 0 | Tra 0,0004 e 0,00128 |
| Neomycin sulphate* | [mg] | 0,075021 | 0,025 | Tra 0,025021 e 0,075001 |
| Antifoaming agent* | [mg] | 0,00028 | 0 | Tra 0 e 0,00028 |

³³ Sostanza tossica o potenzialmente tossica presente nel farmaco a causa del processo di lavorazione, o nelle materie prime da cui viene derivato.

| | | | | |
|--|------|------------|---------|----------------------------|
| Arsenic** | [mg] | 0,00000975 | 0 | Tra 0 e 0,00000975 |
| Bacterially-derived DNA* | [mg] | 0,000201 | 0 | Tra 0 e 0,000201 |
| Barium sulphate** | [mg] | 0,000001 | 0 | 0,000001 |
| BOVINE SERUM ALBUMIN (BSA)* | [mg] | 0,00035 | 0,00005 | Tra 0,00030002 e 0,0003345 |
| CaCl ₂ | [mg] | 0,000004 | 0 | 0,000004 |
| Caesium chloride (CsCl ₂) | [mg] | 0,004 | 0 | 0,004 |
| Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) | [mg] | 0,200001 | 0 | Tra 0,000001 e 0,200001 |
| Chloroform** | [mg] | 1,157 | 0 | Tra 0,001 e 1,156 |
| EDTA and phenylmethyl sulfonyl fluoride e PMSF** | [mg] | 0,072004 | 0 | Tra 0,000004 e 0,072004 |
| Endotoxin** | [mg] | 0,000001 | 0 | Tra 0 e 0,000001 |
| Ethylene glycol. | [mg] | 0,000004 | 0 | 0,000004 |
| Formaldehyde* | [mg] | 0,120003 | 0 | Tra 0,015025 e 0,115001 |
| Free Fatty Acids (acidi grassi) | [mg] | 0,0052 | 0 | Tra 0 e 0,0052 |
| Haemagglutinin (HA) e Neuraminidase (NA)* | [mg] | 0,015 | 0 | 0,015 |
| Heavy metals | [mg] | 0,000121 | 0 | Tra 0 e 0,000121 |
| Heptaacyl MPL | [mg] | 0,001 | 0 | Tra 0 e 0,001 |
| HUMAN SERUM ALBUMIN (HSA)* | [mg] | 2,45 | 0 | Tra 0,45 e 2,45 |
| Hydrocortisone | [mg] | 0,0000016 | 0 | 0 |
| Isopropanol | [mg] | 0,000004 | 0 | 0,000004 |
| KDO 2-keto-3-deoxyoctonate (Sialic acid) | [mg] | 0,00048 | 0 | Tra 0 e 0,00048 |

| | | | | |
|--|------|-------------------|----------------|--------------------------|
| L-cystine | [mg] | 0,0858 | 0,0678 | Tra 0,0678 e 0,0858 |
| Methanol | [mg] | 0,628 | 0 | Tra 0 e 0,628 |
| Monosodium L-Glutamate** | [mg] | 0,72 | 0 | Tra 0 e 0,72 |
| Ovalbumin* | [mg] | 0,01685 | 0 | 0,0168 |
| PCB/Dioxin** | [mg] | 0,0000000064 4 | 0 | Tra 0 e 0,00000000644 |
| Phenol red** | [mg] | 0,02111 | 0,00511 | Tra 0,00511 e 0,02111 |
| Phospholipid | [mg] | 0,00076 | 0 | Tra 0 e 0,00076 |
| SILICIUM (SILICON) | [mg] | 0,000001 | 0 | Tra 0 e 0,000001 |
| thiocyanate** | [mg] | 0,000003 | 0 | 0 |
| Thiomersal o sodio-etilmercurio- tiosalicilato (C ₉ H ₉ HgNaO ₂ S)** | [mg] | 0,2 | 0 | 0 |
| Yeast DNA* | [mg] | 0,000000004 | 0 | Tra 0 e 0,000000004 |
| Yeast-derived polysaccharides* | [mg] | 0,008 | 0 | 0,008 |
| Yeast-derived proteins (HBsAg etc.)* | [mg] | 0,000801 | 0 | Tra 0,0008 e 0,000801 |
| B-propiolactone | [mg] | 0,0006 | 0 | 0,0006 |
| phenol** | [mg] | 1,25 | 1,25 | 1,25 |
| Medium 199 | [mg] | 1,33 | 1,33 | 1,33 |
| Adenine | [mg] | 0,0000618 | 0,000061 8 | 0,0000618 |
| Thymidine | [mg] | 0,00000728 | 0,000007 28 | 0,00000728 |

Dai calcoli effettuati dalla Commissione è emerso che al termine della profilassi vaccinale, la quantità di contaminanti assunti (*calcolata come adiuvanti + contaminanti + eccipienti*) è compresa *tra circa 8,32 e 8,42 g*. Questo valore è comunque sottostimato perché non sono stati testati i contaminanti biologici - *ovvero virus, batteri, micoplasmi e micobatteri, nonché DNA umano fetale e DNA animale* - che provengono dai tessuti biologici di coltura dei vaccini³⁴.

A questo proposito, nell'articolo già agli atti della Commissione (*New Quality-Control Investigations on Vaccines: Micro and Nanocontamination*³⁵) è riportata una foto (foto n. 7 a pag. 11) della contaminazione di un vaccino con cellule umane/animali provenienti dal tessuto di coltura.

³⁴ [Biologicals. 2010 May;38\(3\):332-4. Human and animal vaccine contaminations. Pastoret PP; EVM reflection paper on the Safety Assessment of Residuals and Contaminants in Vaccines; Minimum requirements for biological products; Guidance for Industry – Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the production of Viral Vaccines for Infectious Disease – Indications; Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines; Cancer Res. 2005 Nov 15;65\(22\):10273-9. Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961. Cutrone R¹, Lednický J, Dunn G, Rizzo P, Bocchetta M, Chumakov K, Minor P, Carbone M; Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Mar;19\(3\):306-10. Safety assessment of recalled Haemophilus influenzae type b \(Hib\) conjugate vaccines--United States, 2007-2008. Huang WT¹, Chang S, Miller ER, Woo EJ, Hoffmaster AR, Gee JE, Clark TA, Iskander JK, Ball R, Broder KR; Bovine Derived Materials Used in Vaccine Manufacturing Questions and Answers; Hum Vaccin Immunother. 2013 Aug 28;9\(11\). Investigation of a regulatory agency enquiry into potential porcine circovirus type 1contamination of the human rotavirus vaccine, Rotarix™: Approach and outcome. Dubin G¹, Toussaint JF, Cassart JP, Howe B, Boyce D, Friedland L, Abu-Elyazeed R, Poncelet S, Han HH, Debrus S.; Recall of FLUVIRIN \(Influenza Virus Vaccine\) 2010-2011 Formula Multidose Vial; Jpn J Infect Dis. 2004 Apr;57\(2\):58-9. Endotoxin content in Haemophilus influenzae type b vaccine. Ochiai M¹, Kataoka M, Toyozumi H, Yamamoto A, Kamachi K, Arakawa Y, Kurata T, Horiuchi Y.; Vaccine. 2015 Jan 1;33\(1\):252-9. Detecting and preventing reversion to toxicity for a formaldehyde-treated C. difficile toxin B mutant. Wang B¹, Wang S¹, Rustandi RR¹, Wang F¹, Mensch CD¹, Hong L¹, Kristopeit A¹, Secore S¹, Dornadula G¹, Kanavage A¹, Heinrichs JH¹, Mach H¹, Blue JT¹,Thiriot DS²; Vaccine. 2008 Jul 23;26\(31\):3835-41. Residual enzymatic activity of the tetanus toxin light chain present in tetanus toxoid batches used for vaccine production. Behrendorf-Nicol HA¹, Kegel B, Bonifas U, Silberbach K, Klimek J, Weiber K, Krämer B.; Med Hypotheses. 2005;65\(3\):509-20. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination: could minute contamination of the vaccine by partial hepatitis B virus polymerase play a role through molecular mimicry? Faure E¹; Issues Law Med. 2015 Spring;30\(1\):47-70.Epidemiologic and Molecular Relationship Between Vaccine Manufacture and Autism Spectrum Disorder Prevalence.Deisher TA, Doan NV, Koyama K, Bwabye S.; Computational Detection of Homologous Recombination Hotspots in X-Chromosome Autism-Associated Genes A. Arda , S. Bwabye , K. Koyama , N. Doanb, M. A. LaMadridc , T. A. Deisher.; J Immunotoxicol. 2011 Jan-Mar;8\(1\):68-79.Theoretical aspects of autism: causes--a review. Ratajczak HV; Cytotechnology. 2002 Jul;39\(2\):91-116. Virus contaminations of cell cultures - A biotechnological view. Merten OW¹. ;J Virol. 2010 Jun;84\(12\):6033-40. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. Victoria JG¹, Wang C, Jones MS, Jaing C, McLoughlin K, Gardner S, Delwart EL](#)

³⁵ Gatti A.M., Montanari S. (2016) New Quality-Control Investigations on Vaccines: Micro and Nanocontamination. Int J Vaccines 4(1) (foto n.7 a pag. 11).

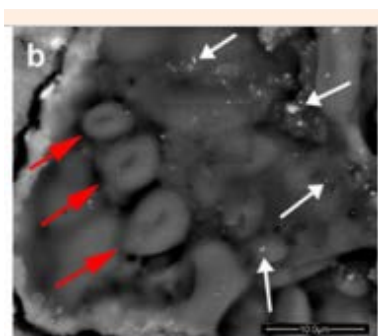


Figure 7: Immagine di un'area in una goccia di Repevax (vaccino antidifterite, tetano, pertosse, polio) dove è stata identificata la morfologia di globuli rossi (frecce rosse). E' impossibile stabilire se sono di origine umana o animale.

Poiché molti dei vaccini utilizzati vengono prodotti con colture di cellule e tessuti animali (embrioni di pollo) o umani (tessuti fetali, linee cellulari), tale contaminazione pone dei seri rischi per la salute umana, perché potrebbe essere responsabile di reazioni autoimmuni contro il DNA umano. In particolare è il caso di richiamare lo studio dal titolo *“Epidemiologic and Molecular Relationship Between Vaccine Manufacture and Autism Spectrum Disorder Prevalence”* di Deisher TA, et al. Issues Law Med. 2015, nelle cui conclusioni si legge: *“I vaccini prodotti in linee di cellule fetali umane contengono livelli inaccettabili di contaminanti del frammento di DNA fetale. Il genoma umano contiene naturalmente regioni suscettibili di formazione di rottura a doppio filamento e mutagenesi inserzionale del DNA. La “Scossa di Wakefield” ha creato un esperimento naturale che può dimostrare una relazione causale tra vaccini fabbricati da linee cellulari fetali e la prevalenza di ASD”*³⁶. La Commissione osserva che lo studio è frutto dell’analisi di laboratorio svolta su un vaccino presente nell’elenco della documentazione consegnata da AIFA, ma nella quale non si fa menzione di tale componente.

In relazione alle reazioni autoimmuni si fa rinvio alla trattazione nell’apposito paragrafo dal titolo **Ipersensibilità e allergie**, della presente relazione, in cui le aziende produttrici interessate suggeriscono di appurare l’ipersensibilità, tra l’altro, a cellule di pollo e uovo e a cellule diploide umane, prima di provvedere alla somministrazione del vaccino al fine di evitare reazioni indesiderate.

³⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/26103708/>

Verifiche richieste in merito ai rischi legati a problemi di immunosoppressione, iperimmunizzazione, autoimmunità e di ipersensibilità

Come già evidenziato nella relazione intermedia di luglio, la vaccinazione comporta dei rischi in termine di problemi di immunosoppressione, iperimmunizzazione, autoimmunità e di ipersensibilità. Questa affermazione ha trovato conferma dall'analisi dei documenti pubblici dei vaccini, quali fogli illustrativi e schede tecniche (*vedi da punto 4.4 delle RCP fornite da AIFA*), come sintetizzati nella tabella che segue. In particolare, le case farmaceutiche chiedono l'applicazione di opportune precauzioni all'impiego del vaccino e, tra l'altro, la verifica dello stato di salute del vaccinando e dell'assenza delle patologie sotto elencate al momento della vaccinazione.

| <i>Verifica richiesta dalla casa farmaceutica delle patologie di cui accertarsi dell'assenza prima di effettuare la vaccinazione</i> | <i>Numero dei vaccini compresi nella profilassi militare che la richiede</i> |
|--|--|
| immunosoppressione endogena o iatrogena | 7 |
| Immunodepressione congenita | 3 |
| Immunodepressione idiopatica | 2 |
| terapia immunosoppressiva | 10 |
| immunodeficienza | 6 |
| soggetto HIV positivo | 1 |
| immunodeficienza umorale o cellulare | 3 |
| immunodeficienza congenita o ereditaria | 1 |
| malattia autoimmune | 1 |
| trombocitopenia | 2 |
| tumori solidi maligni | 2 |
| neoplasie maligne del sistema ematopoietico e linfatico | 1 |
| linfomi di qualunque tipo | 1 |

| | |
|------------------------------------|---|
| leucemie | 1 |
| farmaci antimitotici | 1 |
| radioterapia | 2 |
| timoma | 1 |
| test qualitativo per gli anticorpi | 2 |
| produzione anticorpi efficacemente | 1 |
| sistema immunitario indebolito | 2 |
| Test sierologici | 2 |
| malattie gastrointestinali acute | 1 |
| malattie febbrili acute. | 8 |
| dieta a basso contenuto di sodio | 1 |
| disordini della coagulazione | 1 |
| disordini neurologici | 1 |
| epilessia | 1 |
| emofilia | 1 |
| alterazioni della coagulazione | 1 |
| disturbi della coagulazione | 2 |
| malattia cerebrale | 1 |
| malattia febbrile grave acuta | 3 |
| Altre forme di Epatite | 1 |
| Incubazione Epatite A | 2 |
| emodialisi | 2 |
| insufficienza renale | 1 |
| farmaci citotossici | 2 |

| | |
|--|---|
| timectomia | 1 |
| disfunzione timica | 1 |
| infezioni gastrointestinali acute | 1 |
| trattamento con antibiotici o sulfonamidi | 1 |
| affezioni febbrili | 5 |
| infezione acuta | 5 |
| patologie a carico del sistema Nervoso Centrale | 1 |
| suscettibilità alle convulsioni febbrili | 1 |
| Complicazioni neurologiche a seguito di vaccinazione | 1 |
| gravi malattie croniche | 1 |
| discrasie ematiche | 1 |
| Tubercolosi attiva non trattata | 1 |

Sono ben 22 le indicazioni di svolgere accertamenti pre vaccinali volti ad escludere l'esistenza di eventuali stati di immunosoppressione, 7 quelle che prevedono la preventiva valutazione dell'efficienza o inefficienza del sistema immunitario, 3 quelle riferite alle necessità di escludere malattie autoimmuni, 9 le malattie oncologiche e, a vario titolo, ben 11 che chiedono una vera e propria analisi dell'eventuale immunodeficienza.

Alla luce di questo elenco la Commissione ritiene che l'allegato F alla direttiva DIFESAN 14 febbraio 2008, riguardante il modulo anamnestico e il consenso informato da compilare a cura del militare in sede di somministrazione vaccinale, appaia insufficiente e che la mera compilazione del modulo non possa ritenersi sostitutiva degli accertamenti sanitari richiesti dalle aziende produttrici dei vaccini. Conclude pertanto che il modulo debba essere integrato con i corrispondenti accertamenti diagnostici.

Ipersensibilità e allergie

Su tutti i vaccini analizzati e rientranti nella profilassi vaccinale militare, oltre al principio attivo del vaccino, sono **81** gli elementi per cui è prevista una valutazione di sensibilità o allergia.

| <i>Ipersensibilità da verificare prima della somministrazione del vaccino indicate dalla casa farmaceutica</i> | <i>Numero di vaccini che lo richiedono</i> |
|--|--|
| Cloruro di Sodio (Sodio cloruro) | 15 |
| formaldeide | 10 |
| Principio attivo | 8 |
| neomicina solfato | 8 |
| potassio fosfato monobasico | 6 |
| proteine di pollo | 5 |
| Saccarosio | 5 |
| neomicina | 4 |
| polisorbato 80 | 4 |
| <i>Cellule di Uova di pollo*</i> | 4 |
| <i>embrioni di gallina*</i> | 4 |
| Ovalbumina | 4 |
| Sodio fosfato dibasico diidrato | 4 |
| idrossido di alluminio | 4 |
| aminoacidi per preparazioni iniettabili | 4 |
| kanamicina | 3 |
| cetiltrimetilammonio bromuro (CTAB) | 3 |
| solfo di bario | 3 |
| sodio fosfato dibasico | 3 |
| lievito | 3 |

| | |
|---|---|
| Potassio cloruro | 3 |
| cloruro di potassio | 3 |
| Lattosio | 3 |
| Sorbitolo E420 | 3 |
| emoagglutinina | 3 |
| ottoxino 10 | 2 |
| Albumina umana | 2 |
| <i>Cellule diploidi umane (MRC-5)*</i> | 2 |
| sodio fosfato dibasico dodecaidrato | 2 |
| Sodio fosfato monobasico diidrato | 2 |
| cloruro di magnesio esaidrato | 2 |
| sodio desossicolato | 2 |
| α -tocoferolo succinato acido | 2 |
| Sodio borato | 2 |
| Potassio diidrogeno fosfato | 2 |
| gentamicina solfato | 2 |
| Mannitolo | 2 |
| <i>Trometamolo*</i> | 2 |
| gentamicina | 1 |
| <i>clorotetraciclina*</i> | 1 |
| anfotericina B | 1 |
| polisorbato 20 | 1 |
| Sodio glutammato | 1 |
| Sodio fosfato dibasico anidro | 1 |

| | |
|--|---|
| Sodio bicarbonato | 1 |
| Sodio citrato | 1 |
| sodio diidrogeno fosfato | 1 |
| Sodio carbonato, anidro | 1 |
| Disodio idrogeno fosfato | 1 |
| Cloruro di Sodio | 1 |
| Sodio | 1 |
| alluminio fosfato | 1 |
| monofosforil lipide A | 1 |
| potassio tiocianato | 1 |
| Acido citrico | 1 |
| Saccarina sodica | 1 |
| Magnesio solfato | 1 |
| Calcio cloruro | 1 |
| <i>E171 (titanio diossido)*</i> | 1 |
| <i>E172 (ossido di ferro giallo e ossido di ferro rosso)*</i> | 1 |
| <i>E127 (eritrosina)*</i> | 1 |
| gelatina | 1 |
| Gelatina idrolizzata | 1 |
| <i>idrossipropilmetilcellulosafталato (HP-MCP)-50*</i> | 1 |
| <i>dibutilftalato*</i> | 1 |
| <i>dietilftalato*</i> | 1 |
| etilenglicole | 1 |
| L-alanina | 1 |

| | |
|-------------------------------|---|
| L-istidina idroclorito | 1 |
| fenolo | 1 |
| 2-fenossietanolo | 1 |
| <i>idrossido di sodio*</i> | 1 |
| <i>Acido cloridrico*</i> | 1 |
| Urea | 1 |
| <i>solfo di protamina*</i> | 1 |
| <i>lattice*</i> | 1 |
| Edetato bisodico | 1 |
| <i>Potassio-L-glutammato*</i> | 1 |
| <i>Polygelina*</i> | 1 |
| <i>9-ottoxino*</i> | 1 |
| <i>streptomicina*</i> | 1 |
| <i>polimixina B*</i> | 1 |

**componenti di cui non ci è stata fornita una quantificazione*

Come si evince dal prospetto sovrastante, piuttosto che una valutazione sulla tollerabilità ad ogni singolo elemento può essere percorribile la scelta di effettuare una valutazione di tollerabilità complessiva per vaccino da somministrare. In questo modo si metterebbe in evidenza anche la possibile intolleranza o ipersensibilità agli allergeni tra loro combinati.

Effetti indesiderati, reazioni avverse e controindicazioni

Dall'analisi degli effetti indesiderati, delle reazioni avverse e delle controindicazioni, sono emerse informazioni importanti. Nel totale le reazioni censite ammontano a ben 240, con frequenza variabile dal 10 per cento alla “*frequenza non nota*”. Di seguito si riporta la tabella che descrive la frequenza di accadimento di reazioni avverse e di eventi indesiderati e il numero di volte in cui è citata nei fogli illustrativi dei vaccini.

| | <table border="1"> <tr><td>MC</td><td>≥1/10</td></tr> <tr><td>C</td><td>≥1/100, <1/10</td></tr> <tr><td>NC</td><td>≥1/1.000, <1/100</td></tr> <tr><td>R</td><td>≥1/10.000, <1/1.000</td></tr> <tr><td>MR</td><td><1/10.000</td></tr> <tr><td>NN</td><td>nessun dato</td></tr> </table> | | | | | | MC | ≥1/10 | C | ≥1/100, <1/10 | NC | ≥1/1.000, <1/100 | R | ≥1/10.000, <1/1.000 | MR | <1/10.000 | NN | nessun dato |
|---|--|--------|--------|---|--------|--------|----|-------|---|---------------|----|------------------|---|---------------------|----|-----------|----|-------------|
| MC | ≥1/10 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | ≥1/100, <1/10 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NC | ≥1/1.000, <1/100 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| R | ≥1/10.000, <1/1.000 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MR | <1/10.000 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NN | nessun dato | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Reazione avversa o evento indesiderato</i> | <i>Numero di volte in cui è citata con la medesima frequenza³⁷</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | M C | N C | N C | R | M R | N N | | | | | | | | | | | | |
| dolore al sito di iniezione | 13 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Affaticamento | 8 | 2 | 4 | 0 | 2 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| cefalea | 5 | 8 | 3 | 0 | 2 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Mialgia | 5 | 5 | 5 | 1 | 2 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| indurimento al sito di iniezione | 4 | 11 | 1 | 2 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| rossore al sito di iniezione | 4 | 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Irritabilità | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| febbre | 3 | 16 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| dolore | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | | | | | | | | | | | | |
| eritema al sito di iniezione | 2 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| mal di testa | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| Dolore e sensibilità al sito di iniezione | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | |

³⁷ MC = Molto Comune, C = Comune, NC = non comune, R = Raro, MR = Molto Raro e NN = Non nota (1 su 1 milione) frequenza non nota

| | | | | | | |
|---|---|----|---|---|---|---|
| malessere | 1 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Ecchimosi al sito di iniezione | 1 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| astenia | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 |
| Ematoma al sito di iniezione | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Eritema e gonfiore | 1 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 |
| Calore al sito di iniezione | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| nodulo al sito di iniezione | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| edema al sito di iniezione | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| gonfiore della sede di iniezione | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| nausea | 0 | 15 | 3 | 2 | 2 | 0 |
| Gonfiore al sito di iniezione | 0 | 13 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| vomito | 0 | 11 | 6 | 1 | 2 | 0 |
| diarrea | 0 | 10 | 6 | 2 | 2 | 1 |
| dolore addominale | 0 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Artralgia | 0 | 7 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| brividi | 0 | 7 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| perdita dell'appetito o scarso appetito | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| sonnolenza | 0 | 5 | 2 | 3 | 1 | 0 |
| sudorazione | 0 | 5 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| eruzione cutanea | 0 | 3 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| piressia | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prurito al sito di iniezione | 0 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| sindrome simil-influenzale | 0 | 2 | 2 | 5 | 3 | 3 |
| infezione del tratto respiratorio superiore | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |