

BNT162b2

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-autorizzazione

5.3.6 ANALISI CUMULATIVA DELLE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI POST AUTORIZZAZIONE DI PF-07302048 (BNT162B2) RICEVUTE FINO AL 28-FEB-2021

Relazione redatta da:

Sicurezza mondiale

Pfizer

Le informazioni contenute in questo documento sono proprietarie e riservate. Qualsiasi divulgazione, riproduzione, la distribuzione o altra diffusione di queste informazioni al di fuori di Pfizer, delle sue affiliate, dei suoi licenziatari o delle agenzie di regolamentazione è severamente vietata. Salvo quanto diversamente concordato per iscritto, accettando o rivedendo questi materiali, l'utente accetta di mantenere tali informazioni riservate e di non divulgarle ad altri (salvo ove previsto dalla legge applicabile), né di utilizzarlo per scopi non autorizzati.

090177e196ea1800\Approvato\Approvato il: 30-apr-2021 09:26 (GMT)

SOMMARIO

| | |
|---|----|
| ELENCO DELLE TABELLE..... | 3 |
| LISTA DELLE FIGURE | 3 |
| APPENDICI | 3 |
| ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI..... | 4 |
| 1. INTRODUZIONE | 5 |
| 2. METODOLOGIA | 5 |
| 3. RISULTATI | 6 |
| 3.1. Banca dati sulla sicurezza | 6 |
| 3.1.1. Panoramica generale..... | 6 |
| 3.1.2. Riepilogo dei problemi di sicurezza nel piano di farmacovigilanza statunitense | 9 |
| 3.1.3. Revisione degli eventi avversi di particolare interesse (AESI) | 16 |
| 3.1.4. Errore farmaco | 26 |
| 4. DISCUSSIONE | 28 |
| 5. SINTESI E CONCLUSIONE | 29 |

ELENCO DELLE TABELLE

| | | |
|------------|---|----|
| Tabella 1. | Panoramica generale: caratteristiche selezionate di tutti i casi ricevuti durante l'intervallo di segnalazione..... | 7 |
| Tavolo 2. | Eventi segnalati in $\geq 2\%$ casi..... | 8 |
| Tabella 3. | Problemi di sicurezza | 9 |
| Tabella 4. | Rischio importante identificato | 10 |
| Tabella 5. | Rischio potenziale importante | 11 |
| Tabella 6. | Descrizione delle informazioni mancanti | 12 |
| Tabella 7. | Valutazione AESI per BNT162b2..... | 16 |
| Tabella 8. | ME PT per gravità con o senza danno di co-associazione (fino al 28 febbraio 2021) | 27 |

LISTA DELLE FIGURE

| | | |
|-----------|--|---|
| Figura 1. | Numero totale di eventi avversi 13vPnC per classi sistemiche organiche e gravità dell'evento | 8 |
|-----------|--|---|

APPENDICI

| | |
|--|----|
| APPENDICE 1 ELENCO DEGLI EVENTI AVVERSI DI PARTICOLARE INTERESSE | 30 |
|--|----|

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

| Acronimo | Termine |
|-----------------------|--|
| AE | evento avverso |
| AESI | evento avverso di particolare interesse |
| AVANTI CRISTO | Brighton Collaborazione |
| CDC | Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie |
| COVID-19 | malattia di coronavirus 2019 |
| DLP | punto di blocco dei dati |
| Stati Uniti d'America | autorizzazione all'uso di emergenza |
| HLGT | (MedDRA) Termine ad alto livello di gruppo |
| LDS | (MedDRA) Termine di alto livello |
| MAH | titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio |
| MedDRA | dizionario medico per attività regolatorie |
| MHRA | Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari |
| PCR | Reazione a catena della polimerasi |
| per | (MedDRA) Termine preferito |
| PVP | piano di farmacovigilanza |
| RT-PCR | Reazione a catena della trascrizione inversa-polimerasi |
| RSI | fare riferimento alle informazioni sulla sicurezza |
| TME | evento medico mirato |
| SARS-CoV-2 | sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 |
| SMQ | interrogazione MedDRA standardizzata |
| SOC | (MedDRA) Classificazione per sistemi e organi |
| UK | Regno Unito |
| noi | stati Uniti |
| VAED | malattia potenziata associata al vaccino |
| VAERD | malattia respiratoria potenziata associata al vaccino |
| VAERS | sistema di segnalazione degli eventi avversi del vaccino |

1. INTRODUZIONE

Si fa riferimento alla richiesta di commenti e consigli presentata il 4 febbraio 2021 in merito alla proposta di Pfizer/BioNTech per il pacchetto di dati di sicurezza clinici e post-autorizzativi per la domanda di licenza biologica (BLA) per il nostro vaccino sperimentale COVID-19 (BNT162b2). Si fa ulteriore riferimento alla risposta dell'Agenzia del 9 marzo 2021 a tale richiesta e, in particolare, alla seguente richiesta dell'Agenzia.

"I rapporti mensili sulla sicurezza si concentrano principalmente sugli eventi che si sono verificati durante l'intervallo di segnalazione e includono informazioni non rilevanti per una presentazione BLA come elenchi di eventi avversi per paese. Siamo molto interessati a un'analisi cumulativa dei dati sulla sicurezza post-autorizzazione per supportare la tua futura presentazione BLA. Invia un'analisi integrata dei tuoi dati cumulativi sulla sicurezza post-autorizzazione, inclusa l'esperienza post-autorizzazione negli Stati Uniti e all'estero, nella tua prossima presentazione BLA. Si prega di includere un'analisi cumulativa degli Importanti Rischi Identificati, Importanti Rischi Potenziali e aree di Importanti Informazioni Mancanti identificate nel proprio Piano di Farmacovigilanza, nonché eventi avversi di particolare interesse ed errori di somministrazione del vaccino (associati o meno a un evento avverso). Si prega di includere anche i dati di distribuzione e un'analisi degli eventi avversi più comuni. Inoltre, invia il tuo piano di farmacovigilanza aggiornato con la tua presentazione BLA.

Questo documento fornisce un'analisi integrata dei dati cumulativi sulla sicurezza post-autorizzazione, comprese le segnalazioni di eventi avversi post-autorizzazione negli Stati Uniti e all'estero, ricevute fino al 28 febbraio 2021.

2. METODOLOGIA

Pfizer è responsabile della gestione dei dati di sicurezza post-autorizzazione per conto del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio BioNTech secondo l'accordo di farmacovigilanza in vigore. I dati di BioNTech sono inclusi nel rapporto quando applicabile.

Il database di sicurezza di Pfizer contiene casi di eventi avversi segnalati spontaneamente a Pfizer, casi segnalati dalle autorità sanitarie, casi pubblicati nella letteratura medica, casi da programmi di marketing sponsorizzati da Pfizer, studi non interventistici e casi di eventi avversi gravi segnalati da studi clinici indipendentemente da valutazione di causalità.

Nell'interpretazione di questi dati devono essere presi in considerazione i limiti della segnalazione di eventi avversi da farmaco post-marketing:

- Le segnalazioni vengono presentate volontariamente e l'entità della sottosegnalazione è sconosciuta. Alcuni dei fattori che possono influenzare la segnalazione di un evento includono: periodo di tempo dalla commercializzazione, quota di mercato del farmaco, pubblicità su un farmaco o un evento avverso, gravità della reazione, azioni normative, consapevolezza da parte degli operatori sanitari e dei consumatori di reazioni avverse segnalazione di eventi di droga e contenzioso.
- Poiché molti fattori esterni influenzano la segnalazione o meno di un evento avverso, il sistema di segnalazione spontanea fornisce le proporzioni di segnalazione e non i tassi di incidenza. Di conseguenza, generalmente non è appropriato effettuare confronti tra farmaci utilizzando questi

proporzioni; il sistema di segnalazione spontanea dovrebbe essere utilizzato per la rilevazione del segnale piuttosto che per la verifica di ipotesi.

- In alcune segnalazioni, le informazioni cliniche (come l'anamnesi, la convalida della diagnosi, il tempo trascorso dall'uso del farmaco all'insorgenza della malattia, la dose e l'uso di farmaci concomitanti) sono mancanti o incomplete e le informazioni di follow-up potrebbero non essere disponibili.
 - Un accumulo di segnalazioni di eventi avversi (AER) non indica necessariamente che un particolare evento avverso sia stato causato dal farmaco; piuttosto, l'evento può essere dovuto a una malattia sottostante o ad altri fattori come una storia medica passata o una terapia concomitante.
 - Tra le segnalazioni di eventi avversi ricevute nel database di sicurezza Pfizer durante il periodo cumulativo, nell'SSR mensile sono incluse solo quelle che hanno un ciclo di flusso di lavoro completo nel database di sicurezza (il che significa che sono passate allo stato di flusso di lavoro di distribuzione o chiuso). Questo approccio impedisce l'inclusione di casi che non sono stati completamente elaborati, quindi non riflettono accuratamente le informazioni finali. A causa del gran numero di segnalazioni di eventi avversi spontanee ricevute per il prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dato priorità al trattamento dei casi gravi, al fine di rispettare le tempistiche di segnalazione regolamentari accelerate e garantire che queste segnalazioni siano disponibili per l'attività di rilevamento e valutazione dei segnali. L'aumento del volume delle segnalazioni non ha influito sull'elaborazione dei casi per le segnalazioni gravi, e le metriche di conformità continuano a essere monitorate settimanalmente con azioni tempestive intraprese secondo necessità per mantenere la conformità con gli obblighi di segnalazione accelerata. I casi non gravi sono inseriti nella banca dati sulla sicurezza entro e non oltre 4 giorni di calendario dal ricevimento. L'ingresso nel database include la codifica di tutti gli eventi avversi; ciò consente una revisione manuale degli eventi ricevuti ma potrebbe non includere l'elaborazione immediata del caso fino al completamento. I casi non gravi vengono evasi il prima possibile e non oltre 90 giorni dal ricevimento. Pfizer ha inoltre intrapreso molteplici azioni per contribuire ad alleviare il grande aumento delle segnalazioni di eventi avversi. Ciò include miglioramenti tecnologici significativi e soluzioni di processo e flusso di lavoro, oltre all'aumento del numero di colleghi per l'immissione di dati e l'elaborazione dei casi. Ad oggi, Pfizer si è imbarcata approssimativamente I casi non gravi sono inseriti nella banca dati sulla sicurezza entro e non oltre 4 giorni di calendario dal ricevimento. L'ingresso nel database include la codifica di tutti gli eventi avversi; ciò consente una revisione manuale degli eventi ricevuti ma potrebbe non includere l'elaborazione immediata del caso fino al completamento. I casi non gravi vengono evasi il prima possibile e non oltre 90 giorni dal ricevimento. Pfizer ha inoltre intrapreso molteplici azioni per contribuire ad alleviare il grande aumento delle segnalazioni di eventi avversi. Ciò include miglioramenti tecnologici significativi e soluzioni di processo e flusso di lavoro, oltre all'aumento del numero di colleghi per l'immissione di dati e l'elaborazione dei casi. Ad oggi, Pfizer si è imbarcata approssimativamente I casi non gravi sono inseriti nella banca dati sulla sicurezza entro e non oltre 4 giorni di calendario dal ricevimento. L'ingresso nel database include la codifica di tutti gli eventi avversi; ciò consente una revisione manuale degli eventi ricevuti ma potrebbe non includere l'elaborazione immediata del caso fino al completamento. I casi non gravi vengono evasi il prima possibile e non oltre 90 giorni dal ricevimento. Pfizer ha anche intrapreso molteplici azioni per aiutare ad alleviare il grande aumento delle segnalazioni di eventi avversi. Ciò include miglioramenti tecnologici significativi e soluzioni di processo e flusso di lavoro, oltre all'aumento del numero di colleghi per l'immissione di dati e l'elaborazione dei casi. Ad oggi, Pfizer si è imbarcata approssimativamente ciò consente una revisione manuale degli eventi ricevuti ma potrebbe non includere l'elaborazione immediata del caso fino al completamento. I casi non gravi vengono evasi il prima possibile e
- (b) (4) risorse aggiuntive entro giugno 2021.

3. RISULTATI

3.1. Banca dati sulla sicurezza

3.1.1. Panoramica generale

Si stima che approssimativamente (b) (4) dosi di BNT162b2 sono state spedite in tutto il mondo dal ricevimento della prima autorizzazione temporanea alla fornitura di emergenza dal 1° dicembre 2020 al 28 febbraio 2021.

Cumulativamente, fino al 28 febbraio 2021, sono stati registrati un totale di 42.086 case report (25.379 confermati dal punto di vista medico e 16.707 non confermati dal punto di vista medico) contenenti 158.893 eventi. La maggior parte dei casi (34.762) sono stati ricevuti da Stati Uniti (13.739), Regno Unito (13.404) Italia (2.578), Germania (1913), Francia (1506), Portogallo (866) e Spagna (756); i restanti 7.324 sono stati distribuiti in altri 56 paesi.

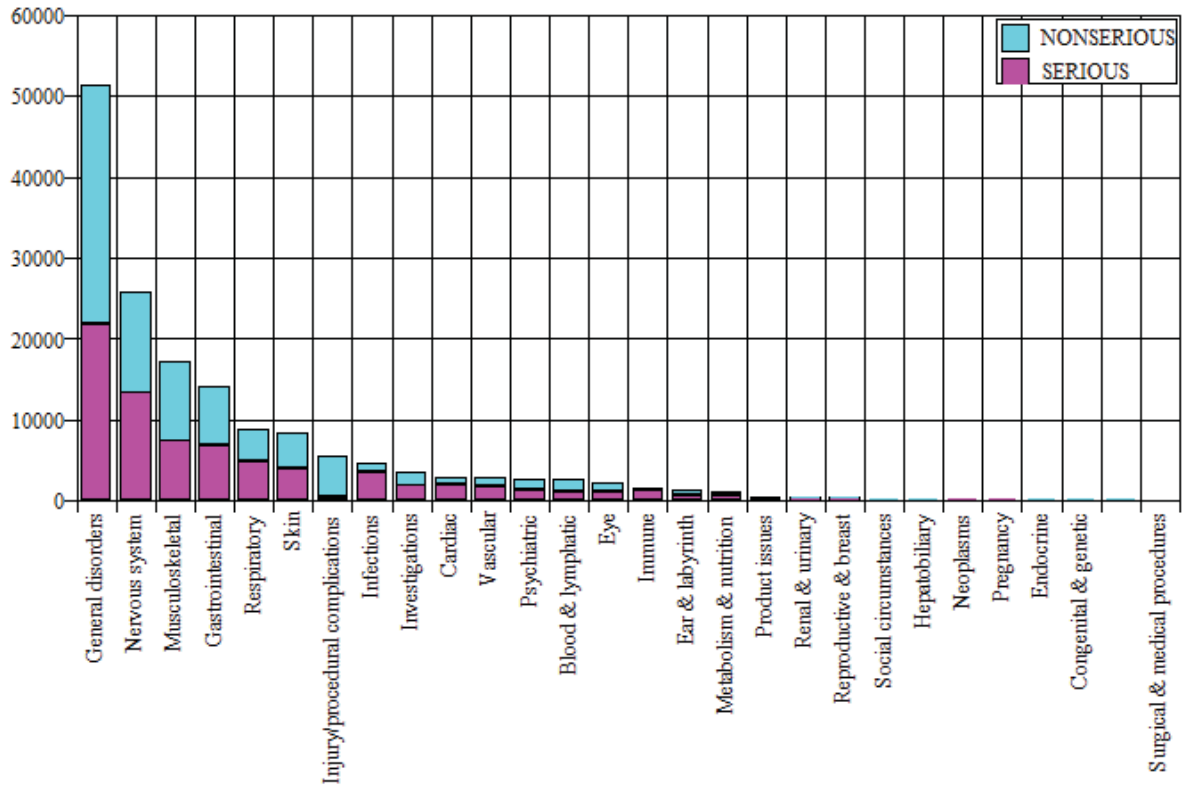
La seguente tabella 1 presenta le principali caratteristiche dei casi complessivi.

Tabella 1. Panoramica generale: caratteristiche selezionate di tutti i casi ricevuti durante l'intervallo di segnalazione

| Caratteristiche | | Casi rilevanti (N=42086) |
|---|--|--------------------------|
| Genere: | Femmina | 29914 |
| | Male | 9182 |
| | Nessun dato | 2990 |
| Fascia di età (anni): 0,01 -107 anni Media = 50,9 anni n = 34952 | ≤ 17 | 175 ^{un} |
| | 18-30 | 4953 |
| | 31-50 | 13886 |
| | 51-64 | 7884 |
| | 65-74 | 3098 |
| | ≥ 75 | 5214 |
| Sconosciuto | 6876 | |
| Esito del caso: | Recuperato/Recupero | 19582 |
| | Recuperato con sequele | 520 |
| | Non recuperato al momento della segnalazione | 11361 |
| | Fatale | 1223 |
| | Sconosciuto | 9400 |

un. in 46 casi segnalati l'età era < 16 anni e in 34 casi < 12 anni.

Come mostrato in [Figura 1](#), le classi per sistemi e organi (SOC) che contenevano il maggior numero (≥2%) di eventi, nel set di dati complessivo, erano Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (51.335 AE), Patologie del sistema nervoso (25.957), Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo (17.283), Patologie gastrointestinali (14.096), Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (8.476), Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (8.848), Infezioni e infestazioni (4.610), Traumi, avvelenamenti e complicanze procedurali (5.590) e Indagini (3.693).

Figura 1. Numero totale di eventi avversi BNT162b2 per classi sistemiche organiche e gravità dell'evento

La tabella 2 mostra i PT MedDRA (v. 23.1) riportati più comunemente ($\geq 2\%$) nel set di dati complessivo (fino al 28 febbraio 2021),

Tavolo 2. Eventi segnalati in $\geq 2\%$ casi

| MedDRA SOC | MedDRA PT | Cumulativamente fino a 28 Febbraio 2021 AE (AERP%) N = 42086 |
|--|--------------------------------|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | |
| | Linfoadenopatia | 1972 (4.7%) |
| Disturbi cardiaci | | |
| | Tachicardia | 1098 (2.6%) |
| Disordini gastrointestinali | | |
| | Nausea | 5182 (12.3%) |
| | Diarrea | 1880 (4.5%) |
| | Vomito | 1698 (4.0%) |
| Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione | | |
| | Piressia | 7666 (18.2%) |
| | Fatica | 7338 (17.4%) |
| | Brividi | 5514 (13.1%) |
| | Dolore al sito di vaccinazione | 5181 (12.3%) |

Tavolo 2. Eventi segnalati in $\geq 2\%$ casi

| MedDRA SOC | MedDRA PT | Cumulativamente fino a 28 Febbraio 2021 AE (AERP%) N = 42086 |
|---|-----------------------------------|---|
| | Dolore | 3691 (8.8%) |
| | Debolezza | 2897 (6.9%) |
| | Astenia | 2285 (5.4%) |
| | Farmaco inefficace | 2201 (5.2%) |
| | Eritema al sito di vaccinazione | 930 (2.2%) |
| | Sito di vaccinazioneSwelling | 913 (2.2%) |
| | L'influenza come una malattia | 835 (2%) |
| Infezioni e infestazioni | | |
| | COVID-19 | 1927 (4.6%) |
| Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali | | |
| | Uso fuori etichetta | 880 (2.1%) |
| | Problema di utilizzo del prodotto | 828 (2.0%) |
| Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | | |
| | Mialgia | 4915 (11.7%) |
| | Dolore alle estremità | 3959 (9.4%) |
| | Artralgia | 3525 (8.4%) |
| Disturbi del sistema nervoso | | |
| | Mal di testa | 10131 (24.1%) |
| | Vertigini | 3720 (8.8%) |
| | Parestesie | 1500 (3.6%) |
| | Ipoestesia | 999 (2.4%) |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | |
| | Dispnea | 2057 (4.9%) |
| | Tosse | 1146 (2.7%) |
| | Dolore orofaringeo | 948 (2.3%) |
| Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo | | |
| | Prurito | 1447 (3.4%) |
| | <small>Eruzione cutanea</small> | 1404 (3.3%) |
| | Eritema | 1044 (2.5%) |
| | Iperidrosi | 900 (2.1%) |
| | Orticaria | 862 (2.1%) |
| Numero totale di eventi | | 93473 |

3.1.2. Sintesi dei problemi di sicurezza nel piano di farmacovigilanza statunitense**Tabella 3. Problemi di sicurezza**

| | |
|---------------------------------------|---|
| Rischi importanti identificati | Anafilassi |
| Rischi potenziali importanti | Malattia potenziata associata al vaccino (VAED), inclusa la malattia respiratoria potenziata associata al vaccino (VAERD) |
| Informazione mancante | Utilizzare in gravidanza e allattamento Uso in soggetti pediatrici <12 Efficacia del vaccino per anni di età |

Tabella 4. Rischio Identificato Importante

| Argomento | Descrizione | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------------------|----------------|------|-----|------|-----|------|----|------|-----|------|-----|--------|------|
| Importante Identificato Rischio | Valutazione dei casi post-autorizzazione (cumulativa al 28 febbraio 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086) | | | | | | | | | | | | | | |
| Anafilassi | <p>Dalla prima autorizzazione temporanea per forniture di emergenza ai sensi del regolamento 174 nel Regno Unito (01 dicembre 2020) e fino al 28 febbraio 2021, 1833 casi potenzialmente rilevanti sono stati recuperati dalla strategia di ricerca SMQ (Narrow and Broad) reazione anafilattica, applicando l'algoritmo MedDRA. Questi casi sono stati esaminati e valutati individualmente in base alla definizione della Brighton Collaboration (BC) e al livello di certezza diagnostica come mostrato nella tabella seguente:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Livello di collaborazione a Brighton</th> <th>Numero di casi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>aC 1</td> <td>290</td> </tr> <tr> <td>aC 2</td> <td>311</td> </tr> <tr> <td>aC 3</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>aC 4</td> <td>391</td> </tr> <tr> <td>aC 5</td> <td>831</td> </tr> <tr> <td>Totale</td> <td>1833</td> </tr> </tbody> </table> <p>Il livello 1 indica un caso con il più alto livello di certezza diagnostica di anafilassi, mentre la certezza diagnostica è più bassa per il livello 3. Il livello 4 è definito come "evento segnalato di anafilassi con evidenza insufficiente per soddisfare la definizione del caso" e il livello 5 come non un caso di anafilassi.</p> <p>C'erano 1002 casi (54,0% dei casi potenzialmente rilevanti recuperati), 2958 eventi potenzialmente rilevanti, dalla strategia di ricerca SMQ reazione anafilattica (Broad and Narrow), che soddisfacevano BC Livello da 1 a 4:</p> <p>Paese di incidenza: Regno Unito (261), USA (184), Messico (99), Italia (82), Germania (67), Spagna (38), Francia (36), Portogallo (22), Danimarca (20), Finlandia, Grecia (19 ciascuno), Svezia (17), Repubblica Ceca, Paesi Bassi (16 ciascuno), Belgio, Irlanda (13 ciascuno), Polonia (12), Austria (11); i restanti 57 casi provenivano da 15 paesi diversi.</p> <p>Gravità dell'evento rilevante: Grave (2341), Non grave (617);</p> <p>Sesso: Donne (876), Maschi (106), Sconosciuto (20);</p> <p>L'età (n=961) variava da 16 a 98 anni (media = 54,8 anni, mediana = 42,5 anni);</p> <p>Risultato pari rilevante: fatale (9)^b, risolto/risolvibile (1922), non risolto (229), risolto con sequele (48), sconosciuto (754);</p> <p>PT rilevanti riportati più frequentemente (≥2%), dalla strategia di ricerca SMQ (Broad and Narrow) Reazione anafilattica: Reazione anafilattica (435), Dispnea (356), Eruzione cutanea (190), Prurito (175), Eritema (159), Orticaria (133), Tosse (115), Distress respiratorio, oppressione alla gola (97 ciascuno), Lingua gonfia (93), Shock anafilattico (80), Ipotensione (72), Fastidio al torace (71), Gonfiore del viso (70), Gonfiore della faringe (68) e Gonfiore delle labbra (64).</p> <p>Conclusione: la valutazione dei casi BC di livello 1 - 4 non ha rivelato alcuna nuova informazione significativa sulla sicurezza. L'anafilassi è adeguatamente descritta nell'etichetta del prodotto così come gli eventi di ipersensibilità non anafilattica. La sorveglianza continuerà.</p> | Livello di collaborazione a Brighton | Numero di casi | aC 1 | 290 | aC 2 | 311 | aC 3 | 10 | aC 4 | 391 | aC 5 | 831 | Totale | 1833 |
| Livello di collaborazione a Brighton | Numero di casi | | | | | | | | | | | | | | |
| aC 1 | 290 | | | | | | | | | | | | | | |
| aC 2 | 311 | | | | | | | | | | | | | | |
| aC 3 | 10 | | | | | | | | | | | | | | |
| aC 4 | 391 | | | | | | | | | | | | | | |
| aC 5 | 831 | | | | | | | | | | | | | | |
| Totale | 1833 | | | | | | | | | | | | | | |

UN Possono essere riportati diversi esiti clinici per un evento che si è verificato più di una volta allo stesso individuo.

b C'erano 4 individui nella valutazione dell'anafilassi che sono morti lo stesso giorno in cui sono stati vaccinati.

Sebbene questi pazienti abbiano manifestato eventi avversi (9) che sono potenziali sintomi di anafilassi, tutti avevano gravi condizioni mediche di base e un individuo sembrava avere anche la polmonite COVID-19, che probabilmente ha contribuito alla loro morte

Tabella 5. Rischio potenziale importante

| Argomento | Descrizione |
|--|---|
| Importante Potenziale Rischio | Valutazione dei casi post-autorizzazione (cumulativa al 28 febbraio 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086) |
| <p>Vaccino-Associato Migliorato Patologia (VAED), Compreso Vaccino-Associato Migliorato Respiratorio Patologia (VAERD)</p> | <p>Non sono state identificate segnalazioni di eventi avversi post-autorizzate come casi di VAED/VAERD, pertanto al momento non ci sono dati osservati. È difficile stabilire un tasso atteso di VAED, quindi un'analisi significativa osservata/attesa non può essere condotta a questo punto sulla base dei dati disponibili. La fattibilità di condurre tale analisi sarà costantemente rivalutata man mano che i dati sul virus crescono e i dati sulla sicurezza del vaccino continuano ad accumularsi.</p> <p>I criteri di ricerca utilizzati per identificare potenziali casi di VAED per questo rapporto includono PT che indicano una mancanza di effetto del vaccino e PT potenzialmente indicativi di COVID-19 grave o atipico^{un}.</p> <p>Dalla prima autorizzazione temporanea per la fornitura di emergenza ai sensi del regolamento 174 nel Regno Unito (1 dicembre 2020) e fino al 28 febbraio 2021, sono stati recuperati 138 casi [0,33% del set di dati totale del PM], che hanno segnalato 317 eventi potenzialmente rilevanti:</p> <p>Paese di incidenza: Regno Unito (71), USA (25), Germania (14), Francia, Italia, Messico, Spagna, (4 ciascuno), Danimarca (3); i restanti 9 casi provenivano da 9 diversi paesi; Gravità casi: 138; Criteri di gravità per un totale di 138 casi: Significativo dal punto di vista medico (71, di cui 8 anche gravi per disabilità), Ricovero richiesto (non fatale/non in pericolo di vita) (16, di cui 1 anche grave per disabilità), Pericoloso per la vita (13, di cui 7 gravi anche per ricovero), Morte (38). Sesso: Donne (73), Maschi (57), Sconosciuto (8); L'età (n=132) variava da 21 a 100 anni (media = 57,2 anni, mediana = 59,5); Esito del caso: fatale (38), risolto/risolvibile (26), non risolto (65), risolto con sequele (1), sconosciuto (8); Dei 317 eventi rilevanti, i PT più frequentemente riportati (≥2%) sono stati: farmaco inefficace (135), dispnea (53), diarrea (30), polmonite da COVID-19 (23), vomito (20), insufficienza respiratoria (8) e Sequestro (7).</p> <p>Conclusione: VAED può presentarsi come manifestazioni cliniche gravi o insolite di COVID-19. Complessivamente, c'erano 37 soggetti con sospetto COVID-19 e 101 soggetti con COVID-19 confermato a seguito di una o entrambe le dosi del vaccino; 75 dei 101 casi erano gravi, con conseguente ricovero in ospedale, disabilità, conseguenze pericolose per la vita o morte. Nessuno dei 75 casi può essere definitivamente considerato come VAED/VAERD.</p> <p>In questa revisione dei soggetti con COVID-19 dopo la vaccinazione, sulla base delle prove attuali, VAED/VAERD rimane un rischio teorico per il vaccino. La sorveglianza continuerà.</p> |

un. Criteri di ricerca: ricerca della risposta terapeutica ridotta standard E PT Dispnea; Tachipnea; ipossia; polmonite da COVID 19; insufficienza respiratoria; Sindrome da distress respiratorio acuto; insufficienza cardiaca; Shock cardiogenico; Infarto miocardico acuto; aritmia; Miocardite; vomito; Diarrea; Dolore addominale; ittero; Insufficienza epatica acuta; Trombosi venosa profonda; Embolia polmonare; Ischemia periferica; vasculite; Shock; Danno renale acuto; Insufficienza renale; Stato alterato di coscienza; Confisca; encefalopatia; Meningite; Incidente cerebrovascolare; Trombocitopenia; Coagulazione intravascolare disseminata; geloni; Eritema multiforme; Sindrome da disfunzione d'organo multipla; Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini.

Tabella 6. Descrizione delle informazioni mancanti

| Argomento | Descrizione |
|---|--|
| Mancante Informazione | Valutazione dei casi post-autorizzazione (cumulativa al 28 febbraio 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086) |
| Utilizzare in Gravidanza e allattamento | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 413_{un}(0,98% del set di dati PM totale); 84 gravi e 329 non gravi; • Paese di incidenza: USA (205), Regno Unito (64), Canada (31), Germania (30), Polonia (13), Israele (11); Italia (9), Portogallo (8), Messico (6), Estonia, Ungheria e Irlanda (5 ciascuno), Romania (4), Spagna (3), Repubblica Ceca e Francia (2 ciascuno), i restanti 10 casi sono stati distribuito in altri 10 paesi. <p>Casi di gravidanza: 274 casi tra cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 270 casi madre e 4 casi feti/neonati che rappresentano 270 gravidanze uniche (i 4 casi feti/neonati erano collegati a 3 casi madre; 1 caso madre riguardava gemelli). • Gli esiti della gravidanza per le 270 gravidanze sono stati riportati come aborto spontaneo (23), esito in sospeso (5), parto prematuro con morte neonatale, aborto spontaneo con morte intrauterina (2 ciascuna), aborto spontaneo con morte neonatale e esito normale (1 ciascuna) . Non è stato fornito alcun risultato per 238 gravidanze (si noti che sono stati riportati 2 esiti diversi per ciascun gemello ed entrambi sono stati contati). • 146 casi madri non gravi hanno riportato esposizione al vaccino in utero senza il verificarsi di alcun evento avverso clinico. I PT di esposizione codificati per i PT Esposizione materna durante la gravidanza (111), Esposizione durante la gravidanza (29) e Tempi di esposizione materna non specificati (6). Il trimestre di esposizione è stato riportato in 21 di questi casi: 1° trimestre (15 casi), 2° trimestre (7) e 3° trimestre (2). • 124 casi madri, 49 non gravi e 75 gravi, hanno riportato eventi clinici verificatisi nelle madri vaccinate. Eventi correlati alla gravidanza riportati in questi casi codificati con i PT Aborto spontaneo (25), Contrazione uterina durante la gravidanza, Rottura prematura delle membrane, Aborto, Aborto mancato e Morte fetale (1 ciascuno). Altri eventi clinici verificatisi in più di 5 casi codificati con i PT Mal di testa (33), Dolore al sito di vaccinazione (24), Dolore alle estremità e affaticamento (22 ciascuno), Mialgia e piressia (16 ciascuno), Brividi (13) Nausea (12), Dolore (11), Artralgia (9), Linfadenopatia e Farmaco inefficace (7 ciascuno), Dolore toracico, Vertigini e Astenia (6 ciascuno), Malessere e COVID-19 (5 ciascuno). Il trimestre di esposizione è stato riportato in 22 di questi casi: 1° trimestre (19 casi), 2° trimestre (1 caso), 3° trimestre (2 casi). • 4 casi gravi di feto/neonato hanno riportato i PT Esposizione durante la gravidanza, Limitazione della crescita fetale, Esposizione materna durante la gravidanza, Bambino prematuro (2 ciascuno) e Morte neonatale (1). Il trimestre di esposizione è stato segnalato per 2 casi (gemelli) come verificatosi durante il 1o trimestre. <p>Casi di allattamento al seno: 133, di cui:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 116 casi hanno riportato l'esposizione al vaccino durante l'allattamento (PT Esposizione tramite latte materno) senza il verificarsi di eventi avversi clinici; • 17 casi, 3 gravi e 14 non gravi, hanno riportato i seguenti eventi clinici che si sono verificati nel lattante/bambino esposto al vaccino durante l'allattamento: piressia (5), eruzione cutanea (4), irritabilità infantile (3), vomito infantile, diarrea, Insonnia e Malattia (2 ciascuno), Scarsa alimentazione infantile, Letargia, Fastidio addominale, Vomito, Allergia al vaccino, Aumento dell'appetito, Ansia, Pianto, Sonno di scarsa qualità, Eruzione, Agitazione, Dolore e Orticaria (1 ciascuno). <p>Casi di madri che allattano al seno (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 caso grave ha riportato 3 eventi clinici verificatisi in una madre durante l'allattamento (PT Esposizione materna durante l'allattamento); questi eventi codificati per i PT Brividi, Malessere e Piressia • 1 caso non grave segnalato con informazioni molto limitate e senza eventi avversi associati. |

Tabella 6. Descrizione delle informazioni mancanti

| Argomento | Descrizione |
|--|---|
| Mancante Informazione | Valutazione dei casi post-autorizzazione (cumulativa al 28 febbraio 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086) |
| | <ul style="list-style-type: none"> • In 4 casi (3 non gravi; 1 grave) si è verificata allattamento in una donna che allattava al seno con i seguenti eventi co-riportati: piressia (2), paresi, mal di testa, brividi, vomito, dolore alle estremità, artralgia, dolore al seno, Dolore cicatriziale, nausea, emicrania, mialgia, affaticamento e scolorimento del latte materno (1 ciascuno). <p>Conclusioni: non sono emersi segnali di sicurezza emersi dalla revisione di questi casi di utilizzo in gravidanza e durante l'allattamento.</p> |
| Utilizzare in pediatrico Individui <12 anni di Età | <p style="text-align: center;"><u>Soggetti pediatrici < 12 anni di età</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 34 (0,1% del dataset totale del PM), indicativo della somministrazione in soggetti pediatrici <12 anni di età; • Paese di incidenza: Regno Unito (29), USA (3), Germania e Andorra (1 ciascuno); • Gravità dei casi: grave (24), non grave (10); • Sesso: Donne (25), Maschi (7), Sconosciuto (2); • L'età (n=34) variava da 2 mesi a 9 anni, media = 3,7 anni, mediana = 4,0; • Esito del caso: risolto/risolvibile (16), non risolto (13) e sconosciuto (5). • Dei 132 eventi segnalati, quelli segnalati più di una volta sono stati i seguenti: Prodotto somministrato a pazienti di età inappropriata (27, vedere Errore farmaco), Uso off label (11), Piressia (6), Problema con l'uso del prodotto (5), Stanchezza, Mal di testa e nausea (4 ciascuno), Dolore al sito di vaccinazione (3), Dolore addominale superiore, COVID-19, Paralisi facciale, Linfadenopatia, Malessere, Prurito e Gonfiore (2 ciascuno). <p>Conclusioni: nessuna nuova informazione significativa sulla sicurezza è stata identificata sulla base di una revisione di questi casi rispetto alla popolazione non pediatrica.</p> |
| Vaccino Efficacia | <p>Convenzioni aziendali per la codifica dei casi indicativi di scarsa efficacia:</p> <p>Le convenzioni di codifica per mancanza di efficacia nell'ambito della somministrazione del vaccino COVID-19 sono state riviste il 15 febbraio 2021, come di seguito riportato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PT "Vaccinazione fallita" è codificato quando TUTTI i seguenti criteri sono soddisfatti: <ul style="list-style-type: none"> ○ Il soggetto ha ricevuto la serie di due dosi per il regime di dosaggio nell'etichettatura locale. ○ Sono trascorsi almeno 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose di vaccino. Il soggetto sperimenta l'infezione da SARS-CoV-2 (test di laboratorio confermati). • PT "Farmaco inefficace" è codificato quando si applica una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> ○ L'infezione non è confermata come SARS-CoV-2 attraverso test di laboratorio (indipendentemente dal programma di vaccinazione). Ciò include scenari in cui è dichiarato o implicito LOE, ad esempio "il vaccino non ha funzionato", "Ho avuto il COVID-19". ○ Non è noto: <ul style="list-style-type: none"> Se il soggetto ha ricevuto la serie di due dosi per il regime di dosaggio nell'etichettatura locale; Quanti giorni sono trascorsi dalla prima dose (compreso un numero imprecisato di giorni come "alcuni giorni", "alcuni giorni", ecc.); Se sono trascorsi 7 giorni dalla seconda dose; ○ Il soggetto sperimenta una malattia prevenibile con il vaccino 14 giorni dopo aver ricevuto la prima dose fino a 6 giorni dopo aver ricevuto la seconda dose. <p>Nota: dopo che il sistema immunitario ha avuto tempo sufficiente (14 giorni) per rispondere al vaccino, una segnalazione di COVID-19 è considerata una potenziale mancanza di efficacia anche se il ciclo di vaccinazione non è completo.</p> <p>Riassunto delle convenzioni di codifica per l'insorgenza di malattie prevenibili con il vaccino rispetto alla data di vaccinazione:</p> |

Tabella 6. Descrizione delle informazioni mancanti

| Argomento | Descrizione | | |
|--------------------------|--|---|--|
| Mancante Informazione | Valutazione dei casi post-autorizzazione (cumulativa al 28 febbraio 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086) | | |
| | 1a dose (giorno 1-13) | Dal giorno 14 dopo la 1a dose al giorno 6 dopo la 2a dose | Giorno 7 dopo la 2a dose |
| | Codificare solo gli eventi che descrivono l'infezione da SARS-CoV-2 | Codice "Farmaco inefficace" | Codice "Vaccinazione fallita" |
| | Scenario Not considered LOE | Scenario considerato LOE come "Farmaco inefficace" | Scenario considerato LOE come "Vaccinazione fallita" |
| | <p>Casi di mancanza di efficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 1665 (3,9 % del set di dati totale del PM) di cui 1100 confermati dal punto di vista medico e 565 non confermati dal punto di vista medico; • Numero di eventi di mancanza di efficacia: 1665 [PT: farmaco inefficace (1646) e fallimento della vaccinazione (19)]; • Paese di incidenza: USA (665), Regno Unito (405), Germania (181), Francia (85), Italia (58), Romania (47), Belgio (33), Israele (30), Polonia (28), Spagna (21), Austria (18), Portogallo (17), Grecia (15), Messico (13), Danimarca (8), Canada (7), Ungheria, Svezia ed Emirati Arabi Uniti (5 ciascuno), Repubblica Ceca (4), Svizzera (3); i restanti 12 casi provenivano da 9 paesi diversi. • L'infezione da COVID-19 è stata sospettata in 155 casi, confermata in 228 casi, in 1 caso è stato segnalato che la prima dose non era efficace (nessun altro dato). • L'esito dell'infezione da COVID-19 (sospetto o confermato) è stato segnalato come risolto/risolvibile (165), non risolto (205) o sconosciuto (1230) al momento della segnalazione; ci sono stati 65 casi in cui è stato riportato un esito fatale. <p>Casi inefficaci di farmaci (1649)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravità dell'evento inefficace del farmaco: grave (1625), non grave (21); • È stata segnalata la mancanza di termine di efficacia: <ul style="list-style-type: none"> ○ dopo la 1a dose in 788 casi ○ dopo la 2a dose in 139 casi ○ in 722 casi non era noto dopo quale dose si verificasse la mancanza di efficacia. • La latenza del termine di mancanza di efficacia riportato dopo la prima dose era nota per 176 casi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entro 9 giorni: 2 soggetti; Entro 14 e ○ 21 giorni: 154 soggetti; Entro 22 e ○ 50 giorni: 20 soggetti; • La latenza del termine di mancanza di efficacia riportato dopo la seconda dose era nota per 69 casi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entro 0 e 7 giorni: 42 soggetti; ○ Entro 8 e 21 giorni: 22 soggetti; ○ Entro 23 e 36 giorni: 5 soggetti. • La latenza del termine di mancanza di efficacia riportato nei casi in cui non è stato fornito il numero di dosi somministrate, era nota in 409 casi: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entro 0 e 7 giorni dalla vaccinazione: 281 soggetti. ○ Entro 8 e 14 giorni dalla vaccinazione: 89 soggetti. ○ Entro 15 e 44 giorni dalla vaccinazione: 39 soggetti. <p>Secondo la RSI, gli individui potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la loro seconda dose di vaccino, quindi per i suddetti 1649 casi in cui è stata segnalata mancanza di efficacia dopo la prima dose o il</p> | | |

Tabella 6. Descrizione delle informazioni mancanti

| Argomento | Descrizione |
|----------------------------------|---|
| Mancante Informazione | Valutazione dei casi post-autorizzazione (cumulativa al 28 febbraio 2021) Numero totale di casi nel periodo di riferimento (N=42086) |
| | <p>2a dose, gli eventi riportati possono rappresentare segni e sintomi di infezione o infezione da COVID-19 intercorrente o non diagnosticata in un individuo che non è stato completamente vaccinato, piuttosto che l'inefficacia del vaccino.</p> <p style="text-align: center;"><i>Casi di fallimento della vaccinazione (16)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravità del fallimento della vaccinazione: tutto grave; • Il termine di mancanza di efficacia è stato riportato in tutti i casi dopo la 2a dose: • La latenza della mancanza di efficacia era nota per 14 casi: <ul style="list-style-type: none"> o Entro 7 e 13 giorni: 8 soggetti; o Entro 15 e 29 giorni: 6 soggetti. <p>COVID-19 (10) e COVID-19 asintomatico (6) sono state le infezioni prevenibili con il vaccino segnalate che si sono verificate in questi 16 casi.</p> <p>Conclusioni: non sono emersi nuovi segnali di sicurezza di mancanza di efficacia del vaccino sulla base di una revisione di questi casi.</p> |

un. Su un totale di 417 casi, 4 casi sono stati esclusi dall'analisi. In 3 casi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato informato che una paziente di 33 anni e due donne in stato di gravidanza di età non specificata avrebbero dovuto ricevere bnt162b2 (PT ha segnalato l'uso off label e il problema dell'uso del prodotto in 2 casi; circostanza o informazione in grado di portare a un errore di terapia in un caso). Un caso ha riportato il PT Malattia mattutina; tuttavia, la gravidanza non è stata confermata in questo caso.

B. 558 casi aggiuntivi recuperati in questo set di dati sono stati esclusi dall'analisi; al momento della revisione, 546 casi non possono essere considerati veri casi di mancanza di efficacia perché il farmaco PT inefficace era codificato ma i soggetti hanno sviluppato l'infezione da SARS-CoV-2 durante i primi giorni dalla prima dose (giorni 1 – 13); il vaccino non ha avuto tempo sufficiente per stimolare il sistema immunitario e, di conseguenza, lo sviluppo di una malattia prevenibile con il vaccino durante questo periodo non è considerato una potenziale mancanza di effetto del vaccino; in 5 casi il farmaco PT inefficace è stato rimosso dopo il data lock point (DLP) perché i soggetti non hanno sviluppato l'infezione da COVID-19; in 1 caso, che riportava il fallimento del trattamento e l'attacco ischemico transitorio, il PT Mancanza di efficacia non si riferiva al vaccino BNT162b2; 5 casi sono stati invalidati nel database di sicurezza dopo DLP; 1 caso è stato cancellato dalla discussione perché i PT hanno riportato la resistenza ai patogeni e il problema della preparazione del prodotto non erano indicativi di una mancanza di efficacia. da eliminare.

C. Al momento della revisione, 31 casi aggiuntivi sono stati esclusi dall'analisi in quanto i dati riportati (es. dettagli clinici, altezza, peso, ecc.) non erano coerenti con i soggetti pediatrici

D. Al momento della revisione, 28 casi aggiuntivi sono stati esclusi dall'analisi in quanto i dati riportati (es. dettagli clinici, altezza, peso, ecc.) non erano coerenti con i soggetti pediatrici.

e. Possono essere riportati diversi esiti clinici per un evento che si è verificato più di una volta allo stesso individuo

F. In 2 casi il PT Vaccinazione fallita è stato sostituito con Farmaco inefficace dopo DLP. Un altro caso non è stato incluso nella discussione dei casi di fallimento della vaccinazione perché non è possibile confermare una corretta programmazione (21 giorni di distanza tra la prima e la seconda dose).

3.1.3. Revisione degli eventi avversi di particolare interesse (AESI)

Per favore riferisci a [Appendice 1](#) per l'elenco degli AESI aziendali per BNT162b2.

L'elenco AESI dell'azienda prende in considerazione gli elenchi di AESI dei seguenti gruppi di esperti e autorità di regolamentazione: Brighton Collaboration (SPEAC), protocollo ACCESS, US CDC (elenco preliminare di AESI per la sorveglianza VAERS), MHRA (linee guida non pubblicate).

I termini AESI sono incorporati in un elenco TME e includono eventi di interesse per la loro associazione con COVID-19 grave e eventi di interesse per i vaccini in generale.

L'elenco AESI comprende PT MedDRA, HLT, HLTG o SMQ MedDRA e può essere modificato a seconda dei casi in base all'evoluzione del profilo di sicurezza del vaccino.

La tabella 7 fornisce un riepilogo dei casi cumulativi all'interno delle categorie AESI nel database di sicurezza Pfizer. Ciò è diverso dalle valutazioni dei segnali di sicurezza che sono condotte e incluse, a seconda dei casi, nei rapporti mensili di sintesi sulla sicurezza presentati regolarmente alla FDA e ad altre autorità sanitarie.

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---|--|
| Reazioni anafilattiche <i>Criteri di ricerca: SMQ di reazione anafilattica (Narrow and Broad, con l'algoritmo applicato), selezionando i casi rilevanti secondo criteri BC</i> | Si prega di fare riferimento al rischio 'Anafilassi' incluso sopra in Tabella 4 . |
| AESI cardiovascolari <i>Criteri di ricerca: PT Infarto miocardico acuto; aritmia; insufficienza cardiaca; Insufficienza cardiaca acuta; Shock cardiogenico; Coronaropatia; Infarto miocardico; Sindrome da tachicardia posturale ortostatica; Cardiomiopatia da stress; Tachicardia</i> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 1403 (3,3% del set di dati totale del PM), di cui 241 confermati dal punto di vista medico e 1162 non confermati dal punto di vista medico; Paese di incidenza: Regno Unito (268), USA (233), Messico (196), Italia (141), Francia (128), Germania (102), Spagna (46), Grecia (45), Portogallo (37), Svezia (20), Irlanda (17), Polonia (16), Israele (13), Austria, Romania e Finlandia (12 ciascuno), Paesi Bassi (11), Belgio e Norvegia (10 ciascuno), Repubblica Ceca (9), Ungheria e Canada (8 ciascuno), Croazia e Danimarca (7 ciascuno), Islanda (5); i restanti 30 casi sono stati distribuiti in altri 13 paesi; Sesso dei soggetti: femminile (1076), maschile (291) e sconosciuto (36); Fascia d'età dei soggetti (n = 1346): Adulto_c(1078), Anziano_d(266) Bambino_ee Adolescente_f(1 ciascuno); Numero di eventi rilevanti: 1441, di cui 946 gravi, 495 non gravi; nei casi di segnalazione di eventi gravi rilevanti; PT rilevanti riportati: tachicardia (1098), aritmia (102), infarto miocardico (89), insufficienza cardiaca (80), infarto miocardico acuto (41), insufficienza cardiaca acuta (11), shock cardiogeno e sindrome da tachicardia posturale ortostatica (7 ciascuno) e malattia coronarica (6); Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 1209): Intervallo da <24 ore a 21 giorni, mediana <24 ore; |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Risultato dell'evento rilevante: fatale (136), risolta/risolvibile (767), risolta con sequele (21), non risolta (140) e sconosciuta (380); <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| <p>AESI COVID-19 <i>Criteri di ricerca: SMQ Covid-19 (Narrow and Broad) OPPURE PT Ageusia; Anosmia</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 3067 (7,3% del set di dati totale del PM), di cui 1013 confermati dal punto di vista medico e 2054 non confermati dal punto di vista medico; Paese di incidenza: USA (1272), Regno Unito (609), Germania (360), Francia (161), Italia (94), Spagna (69), Romania (62), Portogallo (51), Polonia (50), Messico (43), Belgio (42), Israele (41), Svezia (30), Austria (27), Grecia (24), Danimarca (18), Repubblica Ceca e Ungheria (17 ciascuno), Canada (12), Irlanda (11), Slovacchia (9), Lettonia ed Emirati Arabi Uniti (6 ciascuno); i restanti 36 casi sono stati distribuiti in altri 16 diversi paesi; Sesso dei soggetti: femmina (1650), maschio (844) e sconosciuto (573); Fascia d'età dei soggetti (n= 1880): Adulti (1315), Anziani (560), Neonati e Adolescente (2 ciascuno), Bambino (1); Numero di eventi rilevanti: 3359, di cui 2585 gravi, 774 non gravi; PT rilevanti segnalati più frequentemente (>1 occorrenza): COVID-19 (1927), SARS-CoV-2 positivo al test (415), Sospetto COVID-19 (270), Ageusia (228), Anosmia (194), SARS-CoV-2 test anticorpi negativi (83), esposizione a SARS-CoV-2 (62), test anticorpi SARS-CoV-2 positivi (53), polmonite COVID-19 (51), COVID-19 asintomatico (31), infezione da Coronavirus (13), Esposizione professionale a SARS-CoV-2 (11), Test SARS-CoV-2 falso positivo (7), Test coronavirus positivo (6), Test SARS-CoV-2 negativo (3) SARS-CoV-2 test degli anticorpi (2); Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 2070): Intervallo da <24 ore a 374 giorni, mediana 5 giorni; Esito dell'evento rilevante: fatale (136), non risolto (547), risolto/risolvibile (558), risolto con sequele (9) e sconosciuto (2110). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| <p>AESI dermatologiche <i>Criteri di ricerca: PT Chillblains; Eritema multiforme</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 20 casi (0,05% del set di dati totale del PM), di cui 15 confermati dal punto di vista medico e 5 non confermati dal punto di vista medico; Paese di incidenza: Regno Unito (8), Francia e Polonia (2 ciascuno), e i restanti 8 casi sono stati distribuiti tra altri 8 diversi paesi; Sesso dei soggetti: femmina (17) maschio e sconosciuto (1 ciascuno); Fascia d'età dei soggetti (n=19): Adulti (18), Anziani (1); Numero di eventi rilevanti: 20 eventi, 16 gravi, 4 non gravi |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> PT rilevanti segnalati: Erythema multiforme (13) e Chillblains (7) Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 18): Intervallo da <24 ore a 17 giorni, mediana 3 giorni; Risultato dell'evento rilevante: risolto/risolto (7), non risolto (8) e sconosciuto (6). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p> |
| <p>AESI ematologiche</p> <p><i>Criteri di ricerca: Leucopenia NEC (HLT) (Via Primaria) OR Neutropenia (HLT) (percorso primario) O PT immuni trombocitopenia, Trombocitopenia O SMQ Termini di emorragia (escl termini di laboratorio</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 932 (2,2 % del totale dei dati relativi al PM), di cui 524 confermati dal punto di vista medico e 408 non confermati dal punto di vista medico; Paese di incidenza: Regno Unito (343), USA (308), Francia (50), Germania (43), Italia (37), Spagna (27), Messico e Polonia (13 ciascuno), Svezia (10), Israele (9), Paesi Bassi (8), Danimarca, Finlandia, Portogallo e Irlanda (7 ciascuno), Austria e Norvegia (6 ciascuna), Croazia (4), Grecia, Belgio, Ungheria e Svizzera (3 ciascuna), Cipro, Lettonia e Serbia (2 ciascuna); i restanti 9 casi provenivano da 9 diversi paesi; Sesso dei soggetti (n=898): femmina (676) e maschio (222); Fascia di età dei soggetti (n=837): Adulti (543), Anziani (293), Neonati (1); Numero di eventi rilevanti: 1080, di cui 681 gravi, 399 non gravi; I PT rilevanti riportati più frequentemente (≥15 occorrenze) includono: epistassi (127), contusione (112), lividi nel sito di vaccinazione (96), emorragia nel sito di vaccinazione (51), petecchie (50), emorragia (42), ematochezia (34), Trombocitopenia (33), Ematoma nel sito di vaccinazione (32), Emorragia congiuntivale ed emorragia vaginale (29 ciascuna), Ematoma, Emottisi e Menorragia (27 ciascuno), Ematemesi (25), Emorragia oculare (23), Emorragia rettale (22), Trombocitopenia immunitaria (20), Presenza di urina nel sangue (19), Ematuria, Neutropenia e Porpora (16 ciascuno) Diarrea emorragica (15); Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 787): Intervallo da <24 ore a 33 giorni, mediana = 1 giorno; Esito dell'evento rilevante: fatale (34), risolto/risolvibile (393), risolto con sequele (17), non risolto (267) e sconosciuto (371). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| <p>AESI epatici</p> <p><i>Criteri di ricerca: indagini, segni e sintomi relativi al fegato (SMQ) (stretto e ampio) OPPURE PT danno epatico</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 70 casi (0,2% del dataset totale del PM), di cui 54 confermati dal punto di vista medico e 16 non confermati dal punto di vista medico; Paese di incidenza: Regno Unito (19), USA (14), Francia (7), Italia (5), Germania (4), Belgio, Messico e Spagna (3 ciascuno), Austria e Islanda (2 ciascuno); i restanti 8 casi provenivano da 8 diversi paesi; Sesso dei soggetti: femmina (43), maschio (26) e sconosciuto (1); Fascia d'età dei soggetti (n=64): Adulti (37), Anziani (27); |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di eventi rilevanti: 94, di cui 53 gravi, 41 non gravi; • I PT rilevanti riportati più frequentemente (≥3 occorrenze) includono: Aumento dell'alanina aminotransferasi (16), Aumento delle transaminasi e Dolore epatico (9 ciascuno), Aumento del test di funzionalità epatica (8), Aumento dell'aspartato aminotransferasi e Test di funzionalità epatica anormale (7 ciascuno), Aumento della gamma-glutamilttransferasi e aumento degli enzimi epatici (6 ciascuno), aumento della fosfatasi alcalina ematica e danno epatico (5 ciascuno), ascite, aumento della bilirubina ematica e ipertransaminasemia (3 ciascuno); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 57): Intervallo da <24 ore a 20 giorni, mediana 3 giorni; • Esito dell'evento rilevante: fatale (5), risolto/risolvibile (27), risolto con sequele (1), non risolto (14) e sconosciuto (47). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| <p>Paralisi facciale <i>Criteri di ricerca: PT Paralisi facciale, Paresi facciale</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 449^{io} (1,07% del set di dati PM totale), 314 confermati dal punto di vista medico e 135 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza: USA (124), Regno Unito (119), Italia (40), Francia (27), Israele (20), Spagna (18), Germania (13), Svezia (11), Irlanda (9), Cipro (8), Austria (7), Finlandia e Portogallo (6 ciascuno), Ungheria e Romania (5 ciascuno), Croazia e Messico (4 ciascuno), Canada (3), Repubblica Ceca, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia e Porto Rico (2 ciascuno); i restanti 8 casi provenivano da 8 diversi paesi; • Sesso dei soggetti: femmina (295), maschio (133), sconosciuto (21); • Fascia d'età dei soggetti (n=411): Adulti (313), Anziani (96), Neonati e Bambino (1 ciascuno); • Numero di eventi rilevanti^a: 453, di cui 399 gravi, 54 non gravi; • PT rilevanti segnalati: paralisi facciale (401), paresi facciale (64); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 404): Intervallo da <24 ore a 46 giorni, mediana 2 giorni; • Risultato dell'evento rilevante: risolto/risolvibile (184), risolto con sequele (3), non risolto (183) e sconosciuto (97); <p>Conclusione generale: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà. La valutazione della causalità sarà ulteriormente valutata in seguito alla disponibilità di ulteriori dati non in cieco dallo studio clinico C4591001, che sarà aperto per l'analisi finale verso la metà di aprile 2021. Inoltre, gli studi di sicurezza non interventistici, C4591011 e C4591012 dovrebbero acquisire dati su un popolazione vaccinata sufficientemente numerosa per rilevare un aumento del rischio di paralisi di Bell negli individui vaccinati. La tempistica per lo svolgimento di queste analisi sarà stabilita in base alla dimensione della popolazione vaccinata catturata nelle fonti dei dati dello studio dai primi rapporti intermedi (scadenza il 30 giugno)</p> |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|--|---|
| <p>AESI immuno-mediate/ autoimmuni</p> <p><i>Criteri di ricerca: Disturbi immunomediati/autoimmuni (SMQ) (Ampi e Stretti) O Disturbi autoimmuni HLGT (Via primaria) OPPURE PT Sindrome da rilascio di citochine; Tempesta di citochine; Ipersensibilità</i></p> | <p>2021). Anche lo studio C4591021, in attesa dell'approvazione del protocollo da parte dell'EMA, ha lo scopo di informare questo rischio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 1050 (2,5 % del totale dei dati relativi al PM), di cui 760 confermati dal punto di vista medico e 290 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza (>10 casi): Regno Unito (267), USA (257), Italia (70), Francia e Germania (69 ciascuno), Messico (36), Svezia (35), Spagna (32), Grecia (31), Israele (21), Danimarca (18), Portogallo (17), Austria e Repubblica Ceca (16 ciascuna), Canada (12), Finlandia (10). I restanti 74 casi provenivano da 24 paesi diversi. • Sesso dei soggetti (n=682): femmina (526), maschio (156). • Fascia d'età dei soggetti (n=944): Adulti (746), Anziani (196), Adolescenti (2). • Numero di eventi rilevanti: 1077, di cui 780 gravi, 297 non gravi. • PT rilevanti riportati più frequentemente (>10 occorrenze): Ipersensibilità (596), Neuropatia periferica (49), Pericardite (32), Miocardite (25), Dermatite (24), Diabete mellito ed Encefalite (16 ciascuno), Psoriasi (14), Dermatite bollosa (13), Disturbo autoimmune e fenomeno di Raynaud (11 ciascuno); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 807): Intervallo da <24 ore a 30 giorni, mediana <24 ore. • Risultato dell'evento rilevante: risolto/risolto (517), non risolto (215), fatale (12), risolta con sequele (22) e sconosciuta (312). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| <p>AESI muscoloscheletrici</p> <p><i>Criteri di ricerca: PT Artralgia; Artrite; Artrite batterica; Sindrome dell'affaticamento cronico; poliartrite; polineuropatia; Sindrome da stanchezza post virale; Artrite reumatoide</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 3600 (8,5% del totale dei dati PM), di cui 2045 confermati dal punto di vista medico e 1555 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza: Regno Unito (1406), USA (1004), Italia (285), Messico (236), Germania (72), Portogallo (70), Francia (48), Grecia e Polonia (46), Lettonia (33), Repubblica Ceca (32), Israele e Spagna (26), Svezia (25), Romania (24), Danimarca (23), Finlandia e Irlanda (19 ciascuno), Austria e Belgio (18 ciascuno), Canada (16), Paesi Bassi (14), Bulgaria (12), Croazia e Serbia (9 ciascuna), Cipro e Ungheria (8 ciascuna), Norvegia (7), Estonia e Porto Rico (6 ciascuna), Islanda e Lituania (4 ciascuna); i restanti 21 casi provenivano da 11 paesi diversi; • Sesso dei soggetti (n=3471): femmina (2760), maschio (711); • Fascia di età dei soggetti (n=3372): Adulti (2850), Anziani (515), Bambini (4), Adolescenti (2), Neonati (1); • Numero di eventi rilevanti: 3640, di cui 1614 gravi, 2026 non gravi; • PT rilevanti riportati: Artralgia (3525), Artrite (70), Artrite reumatoide (26), Poliartrite (5), Polineuropatia, Sindrome da stanchezza post virale, Sindrome da stanchezza cronica (4 ciascuno), Artrite batterica (1); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 2968): Intervallo da <24 ore a 32 giorni, mediana 1 giorno; |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Risultato dell'evento rilevante: risolto/risolvibile (1801), non risolto (959), risolto con sequele (49) e sconosciuto (853). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p> |
| <p>AESI neurologici (compresa la demielinizzazione)</p> <p><i>Criteri di ricerca: Convulsioni (SMQ) (Ampie e Strette) OPPURE Demielinizzazione (SMQ) (Ampie e Strette) OPPURE PT Atassia; Cataplessia; Encefalopatia; fibromialgia; Aumento della pressione intracranica; Meningite; Meningite asettica; Narcolessia</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 501 (1,2% del dataset totale del PM), di cui 365 confermati dal punto di vista medico e 136 non confermati dal punto di vista medico. Paese di incidenza (≥ 9 casi): Regno Unito (157), USA (68), Germania (49), Messico (35), Italia (31), Francia (25), Spagna (18), Polonia (17), Paesi Bassi e Israele (15 ciascuno), Svezia (9). I restanti 71 casi provenivano da 22 paesi diversi. Sesso dei soggetti (n=478): femmina (328), maschio (150). Fascia d'età dei soggetti (n=478): Adulti (329), Anziani (149); Numero di eventi rilevanti: 542, di cui 515 gravi, 27 non gravi. I PT rilevanti riportati più frequentemente (≥ 2 occorrenze) includevano: convulsioni (204), epilessia (83), convulsioni tonico-cloniche generalizzate (33), sindrome di Guillain-Barre (24), fibromialgia e nevralgia del trigemino (17 ciascuna), convulsioni febbrili (15), Status epilepticus (12), Aura e Mielite trasversa (11 ciascuno), Recidiva di sclerosi multipla e Neurite ottica (10 ciascuno), Epilessia del piccolo male e Convulsioni toniche (9 ciascuno), Atassia (8), Encefalopatia e Tonico movimenti clonici (7 ciascuno), Schiuma alla bocca (5), Sclerosi multipla, Narcolessia e Convulsioni parziali (4 ciascuno), Cattiva sensazione, Demielinizzazione, Meningite, Stato postictale, Convulsioni simili fenomeni e Mordersi la lingua (3 ciascuno); Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 423): Intervallo da <24 ore a 48 giorni, mediana 1 giorno; Esito degli eventi rilevanti: fatale (16), risolto/risolvibile (265), risolto con sequele (13), non risolto (89) e sconosciuto (161); <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| <p>Altri AESI</p> <p><i>Criteri di ricerca: infezioni virali da herpes (HLT) (percorso primario) OPPURE PT Evento avverso a seguito di immunizzazione; Infiammazione; Problema dei test analitici del laboratorio di produzione; Problema dei materiali di produzione; Problema di produzione manifatturiera; test MERS-CoV; Test MERS-CoV negativo; Test MERS-CoV positivo; sindrome respiratoria mediorientale; Disfunzione multiorgano sindrome; Esposizione professionale a malattie trasmissibili; Paziente</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> Numero di casi: 8152 (19,4% del set di dati totale del PM), di cui 4977 confermati dal punto di vista medico e 3175 non confermati dal punto di vista medico; Paese di incidenza (> 20 occorrenze): Regno Unito (2715), USA (2421), Italia (710), Messico (223), Portogallo (210), Germania (207), Francia (186), Spagna (183), Svezia (133), Danimarca (127), Polonia (120), Grecia (95), Israele (79), Repubblica Ceca (76), Romania (57), Ungheria (53), Finlandia (52), Norvegia (51), Lettonia (49), Austria (47), Croazia (42), Belgio (41), Canada (39), Irlanda (34), Serbia (28), Islanda (25), Paesi Bassi (22). I restanti 127 casi provenivano da 21 paesi diversi; Sesso dei soggetti (n=7829): femmina (5969), maschio (1860); Fascia di età dei soggetti (n=7479): Adulti (6330), Anziani (1125), Adolescenti, Bambini (9 ciascuno), Neonati (6); |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI_{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---|---|
| <i>solitudine; Problema di disponibilità del prodotto; Problema di distribuzione del prodotto; Problema di fornitura del prodotto; piressia; Quarantena; test SARS-CoV-1; Test SARS-CoV-1 negativo; Test SARS-CoV-1 positivo</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di eventi rilevanti: 8241, di cui 3674 gravi, 4568 non gravi; • I PT rilevanti riportati più frequentemente (≥6 occorrenze) includevano: piressia (7666), herpes zoster (259), infiammazione (132), herpes orale (80), sindrome da disfunzione multiorgano (18), infezione da virus dell'herpes (17), herpes simplex (13), Herpes zoster oftalmico (10), Herpes oftalmico e Herpes zoster riattivazione (6 ciascuno); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 6836): Intervallo da <24 ore a 61 giorni, mediana 1 giorno; • Esito degli eventi rilevanti: fatale (96), risolto/risolvibile (5008), risolto con sequele (84), non risolto (1429) e sconosciuto (1685). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |
| AESI correlati alla gravidanza <i>Criteri di ricerca: PT Infezione della cavità amniotica; Taglio cesareo; Anomalia congenita; Morte neonatale; eclampsia; Sindrome da sofferenza fetale; Bambino di basso peso alla nascita; Esposizione materna durante la gravidanza; Placenta previa; preeclampsia; travaglio prematuro; natimortalità; Rottura uterina; Vasa Praevia</i> | Per i casi rilevanti, fare riferimento a Tabella 6 , Descrizione delle informazioni mancanti, <i>Utilizzare in gravidanza e durante l'allattamento</i> |
| AESI renali <i>Criteri di ricerca: PT Danno renale acuto; Insufficienza renale.</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 69 casi (0,17% del totale dei dati PM), di cui 57 confermati dal punto di vista medico, 12 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza: Germania (17), Francia e Regno Unito (13 ciascuno), Stati Uniti (6), Belgio, Italia e Spagna (4 ciascuno), Svezia (2), Austria, Canada, Danimarca, Finlandia, Lussemburgo e Norvegia (1 ogni); • Sesso dei soggetti: donna (46), uomo (23); • Fascia d'età dei soggetti (n=68): Adulti (7), Anziani (60), Neonati (1); • Numero di eventi rilevanti: 70, tutti gravi; • PT rilevanti segnalati: danno renale acuto (40) e insufficienza renale (30); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 42): Intervallo da <24 ore a 15 giorni, mediana 4 giorni; • Esito dell'evento rilevante: fatale (23), risolto/risolvibile (10), non risolto (15) e sconosciuto (22). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p> |
| AESI respiratori <i>Criteri di ricerca: Infezioni delle basse vie respiratorie NCA (HLT)</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 130 casi (0,3% del totale dei dati PM), di cui 107 confermati dal punto di vista medico; |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|--|---|
| <p><i>(Via primaria) OPPURE insufficienza respiratoria (escl neonatale) (HLT) (Via primaria) OPPURE Infezioni virali delle vie respiratorie inferiori (HLT) (Via primaria) OPPURE PT: sindrome da distress respiratorio acuto; Intubazione endotracheale; ipossia; emorragia polmonare; Disturbo respiratorio; Grave sindrome respiratoria acuta</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Paesi di incidenza: Regno Unito (20), Francia (18), Stati Uniti (16), Germania (14), Spagna (13), Belgio e Italia (9), Danimarca (8), Norvegia (5), Repubblica Ceca, Islanda (3 ciascuno); i restanti 12 casi provenivano da 8 paesi diversi. • Sesso dei soggetti (n=130): femmina (72), maschio (58). • Gruppo di età dei soggetti (n=126): Anziani (78), Adulti (47), Adolescenti (1). • Numero di eventi rilevanti: 137, di cui 126 gravi, 11 non gravi; • PT rilevanti riportati: insufficienza respiratoria (44), ipossia (42), disturbi respiratori (36), sindrome da distress respiratorio acuto (10), sindrome respiratoria cronica (3), sindrome respiratoria acuta grave (2). • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n=102): range da < 24 ore a 18 giorni, mediana 1 giorno; • Esito eventi rilevanti: fatale (41), Risolto/risolvibile (47), non recuperato (18) e sconosciuto (31). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p> |
| <p>Eventi tromboembolici <i>Criteri di ricerca: embolia e trombosi (HLGT) (percorso primario), esclusi i PT rivisti come AESI da ictus, OR PT Trombosi venosa profonda; Disseminato coagulazione intravascolare; Embolia; Embolia venosa; Embolia polmonare</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 151 (0,3% del dataset totale del PM), di cui 111 confermati dal punto di vista medico e 40 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza: Regno Unito (34), USA (31), Francia (20), Germania (15), Italia e Spagna (6 ciascuna), Danimarca e Svezia (5 ciascuna), Austria, Belgio e Israele (3 ciascuna), Canada, Cipro, Paesi Bassi e Portogallo (2 ciascuna); i restanti 12 casi provenivano da 12 paesi diversi; • Sesso dei soggetti (n= 144): femmina (89), maschio (55); • Fascia d'età dei soggetti (n=136): Adulti (66), Anziani (70); • Numero di eventi rilevanti: 168, di cui 165 gravi, 3 non gravi; • I PT rilevanti riportati più frequentemente (>1 occorrenza) includevano: embolia polmonare (60), trombosi (39), trombosi venosa profonda (35), tromboflebite superficiale (6), trombosi venosa dell'arto (4), embolia, microembolia, Tromboflebite e trombosi venosa (3 ciascuna) Sindrome del dito blu (2); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 124): Intervallo da <24 ore a 28 giorni, mediana 4 giorni; • Esito dell'evento rilevante: fatale (18), risolto/risolvibile (54), risolto con sequele (6), non risolto (49) e sconosciuto (42). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p> |
| <p>Ictus <i>Criteri di ricerca: HLT Emorragie del sistema nervoso centrale e accidenti cerebrovascolari</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 275 (0,6% del dataset totale del PM), di cui 180 confermati dal punto di vista medico e 95 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza: Regno Unito (81), USA (66), Francia (32), Germania (21), Norvegia (14), Paesi Bassi e Spagna (11 ciascuno), Svezia (9), |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---|---|
| <i>(Via primaria) OPPURE HLT Trombosi venosa e sinusale cerebrovascolare (Via primaria)</i> | <p>Israele (6), Italia (5), Belgio (3), Danimarca, Finlandia, Polonia e Svizzera (2 ciascuno); i restanti 8 casi provenivano da 8 diversi paesi;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sesso dei soggetti (n= 273): femmina (182), maschio (91); • Fascia di età dei soggetti (n=265): Adulti (59), Anziani (205), Bambini^m (1); • Numero di eventi rilevanti: 300, tutti gravi; • I PT rilevanti segnalati più frequentemente (>1 occorrenza) includevano: o PT indicativi di ictus ischemico: accidente cerebrovascolare (160), ictus ischemico (41), infarto cerebrale (15), ischemia cerebrale, trombosi cerebrale, trombosi del seno venoso cerebrale, infarto cerebrale ischemico e infarto lacunale (3 ciascuno) ictus dei gangli della base, cerebellare infarto e ictus trombotico (2 ciascuno); o PT indicativi di ictus emorragico: emorragia cerebrale (26), ictus emorragico (11), Emorragia intracranica ed emorragia subaracnoidea (5 ciascuna), ematoma cerebrale (4), emorragia dei gangli basali ed emorragia cerebellare (2 ciascuna); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 241): Intervallo da <24 ore a 41 giorni, mediana 2 giorni; • Esito dell'evento rilevante: fatale e risolto/risolvibile (61 ciascuno), risolto con sequele (10), non risolto (85) e sconosciuto (83). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà.</p> |
| Eventi vasculitici <i>Criteri di ricerca: Vasculite HLT</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Numero di casi: 32 casi (0,08% del totale dei dati PM), di cui 26 confermati dal punto di vista medico e 6 non confermati dal punto di vista medico; • Paese di incidenza: Regno Unito (13), Francia (4), Portogallo, USA e Spagna (3 ciascuno), Cipro, Germania, Ungheria, Italia e Slovacchia e Costarica (1 ciascuno); • Sesso dei soggetti: donna (26), uomo (6); • Fascia d'età dei soggetti (n=31): Adulti (15), Anziani (16); • Numero di eventi rilevanti: 34, di cui 25 gravi, 9 non gravi; • PT rilevanti riportati: vasculite (14), vasculite cutanea e rash vasculitico (4 ciascuno), (3), arterite a cellule giganti e ischemia periferica (3 ciascuno), sindrome di Behcet e vasculite da ipersensibilità (2 ciascuno), porpora palpabile e arterite di Takayasu (1 ciascuno); • Latenza di insorgenza dell'evento rilevante (n = 25): Intervallo da <24 ore a 19 giorni, mediana 3 giorni; • Esito dell'evento rilevante: fatale (1), risolto/risolvibile (13), non risolto (12) e sconosciuto (8). <p>Conclusione: questa revisione cumulativa del caso non solleva nuovi problemi di sicurezza. La sorveglianza continuerà</p> |

Tabella 7. Valutazione AESI per BNT162b2

| AESI ^{un} Categoria | Valutazione dei casi post-marketing ^b Numero totale di casi (N=42086) |
|---------------------------------|---|
|---------------------------------|---|

un. Per l'elenco completo degli AESI si rimanda all'Appendice 5;

B. Si noti che ciò corrisponde a prove provenienti da fonti di dati sull'approvazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio post-EUA/condizionale;

C. Soggetti con età compresa tra 18 e 64 anni;

D. Soggetti con età uguale o superiore a 65 anni;

e. Soggetti con età compresa tra 2 e 11 anni;

F. Soggetti con età compresa tra 12 e meno di 18 anni;

G. Episodi multipli dello stesso evento PT sono stati riportati con un esito clinico diverso in alcuni casi, quindi la somma degli esiti degli eventi supera il numero totale degli eventi PT;

h. Soggetti con età compresa tra 1 (28 giorni) e 23 mesi;

io. Ventiquattro ulteriori casi sono stati esclusi dall'analisi in quanto non erano casi di paralisi del nervo facciale periferico perché descrivevano altri disturbi (ictus, emorragia cerebrale o attacco ischemico transitorio); 1 caso è stato escluso dall'analisi perché non valido a causa di un giornalista non identificabile;

J. Questo case report nel Regno Unito ricevuto dall'MHRA del Regno Unito descriveva un soggetto di 1 anno che ha ricevuto il vaccino e aveva dolore all'orecchio retroauricolare sinistro che è progredito fino alla paralisi di Bell del lato sinistro 1 giorno dopo la vaccinazione che non si era risolta al momento del rapporto ;

K. Se un caso includeva sia PT Paresi facciale che PT Paralisi facciale, nelle descrizioni degli eventi è stata considerata solo la PT Paralisi facciale poiché è clinicamente più importante;

L. Sono stati segnalati più episodi dello stesso evento PT con un esito clinico diverso in alcuni casi, quindi la somma degli esiti degli eventi supera il numero totale di eventi PT

m. Questo case report nel Regno Unito ricevuto dall'MHRA del Regno Unito descriveva una donna di 7 anni che ha ricevuto il vaccino e ha avuto ictus (esito sconosciuto); nessun seguito è possibile per chiarimenti.

n. Questo PT non incluso nell'elenco AESIs/TME è stato incluso nella revisione in quanto rilevante per i criteri del protocollo ACCESS;

3.1.4. Errore di farmaco

Casi potenzialmente indicativi di errori terapeutici che cumulativamente si sono verificati sono riassunti di seguito.

- Numero di casi di errore terapeutico rilevanti: 2056²(4,9%) di cui 1569 (3,7%) sono confermati dal punto di vista medico.
- Numero di eventi rilevanti: 2792
- Primi 10 paesi di incidenza:
 - Stati Uniti (1201), Francia (171), Regno Unito (138), Germania (88), Repubblica Ceca (87), Svezia (49), Israele (45), Italia (42), Canada (35), Romania (33), Finlandia (21), Portogallo (20), Norvegia (14), Porto Rico (13), Polonia (12), Austria e Spagna (10 ciascuno).

Esiti del caso di errore farmacologico:

- fatale (7)³,
- Recuperati/convalescenti (354, di cui 4 gravi),
- Recuperati con sequele (8, di cui 3 gravi)

¹MedDRA (versione 23.1) Termini di livello superiore: esposizioni accidentali al prodotto; Errori e problemi di amministrazione del prodotto; Errori e problemi di confusione del prodotto; Errori e problemi di erogazione del prodotto; Problemi con l'etichetta del prodotto; Errori e problemi di monitoraggio del prodotto; Errori e problemi di preparazione del prodotto; Errori e problemi nella selezione del prodotto; Errori di archiviazione del prodotto e problemi nel sistema di utilizzo del prodotto; Errori di trascrizione del prodotto e problemi di comunicazione, OPPURE Termini preferenziali: Avvelenamento accidentale; Circostanza o informazione in grado di portare a errori di utilizzo del dispositivo; Circostanza o informazione in grado di portare a errori terapeutici; Dispositivo controindicato utilizzato; Errore di prescrizione; Errore di utilizzo del dispositivo; Errore di calcolo della dose; Errore di titolazione del farmaco; Dispositivo scaduto utilizzato; Esposizione tramite contatto diretto; Esposizione per contatto con gli occhi; Esposizione attraverso la mucosa; Esposizione per contatto con la pelle; Mancata chiusura del prodotto a prova di bambino; Tecnica asettica inadeguata nell'uso del prodotto; Smaltimento errato del prodotto; Errore farmaco intercettato; Errore di prescrizione del prodotto intercettato; Errore di farmaco; Uso multiplo di prodotto monouso; Problema relativo alla pubblicità del prodotto; Problema di distribuzione del prodotto; Errore di prescrizione del prodotto; Problema di prescrizione del prodotto; Errore di sostituzione del prodotto; Problema di escursione termica del prodotto; Uso del prodotto in ambiente terapeutico non approvato; sottodosaggio di radiazioni; sottodosaggio; Rimozione involontaria del dispositivo medico; Uso non intenzionale per indicazione non approvata; Errore di vaccinazione; Dispositivo errato utilizzato; Forma di dosaggio errata; Formulazione di dosaggio errata; Dose sbagliata; Droga sbagliata; Paziente sbagliato; Prodotto sbagliato acquistato; Prodotto errato immagazzinato; tariffa sbagliata; Percorso sbagliato; Programma sbagliato; Forza sbagliata; Tecnica errata nel processo di utilizzo del dispositivo;

²Trentacinque (35) casi sono stati esclusi dall'analisi perché la descrizione di errori terapeutici che si verificano in un numero non specificato di individui o la descrizione di errori terapeutici che si verificano con co-sospetti è stata determinata come non contributiva.

³Tutti gli errori terapeutici riportati in questi casi sono stati valutati come eventi non gravi con esito sconosciuto; sulla base delle informazioni disponibili, comprese le cause di morte, la relazione tra l'errore terapeutico e la morte è debole. .

- Non guariti (189, di cui 84 gravi),
- Ignoto (1498, di cui 33 gravi).

1371 casi hanno riportato solo ME senza alcun evento avverso clinico associato. I PT più frequentemente riportati (≥ 12 occorrenze) sono stati: Prodotto di scarsa qualità somministrato (539), Problema di escursione termica del prodotto (253), Programma di somministrazione del prodotto inappropriato (225), Errore di preparazione del prodotto (206), Sottodosaggio (202), Circostanza o informazioni in grado di portare a errori terapeutici (120), Problema di preparazione del prodotto (119), Tecnica errata nel processo di utilizzo del prodotto (76), Via di somministrazione del prodotto errata (66), Sovradosaggio accidentale (33), Prodotto somministrato in un sito inappropriato (27), Dose somministrata errata ed Esposizione accidentale al prodotto (25 ciascuno), Esposizione per contatto con la pelle (22), Prodotto somministrato erroneamente (17), Ciclo vaccinale incompleto,

In 685 casi sono stati segnalati eventi avversi. Gli eventi avversi più frequentemente associati (\hat{c} 40 occorrenze) sono stati: cefalea (187), piressia (161), affaticamento (135), brividi (127), dolore (107), dolore al sito di vaccinazione (100), nausea (89), Mialgia (88), Dolore alle estremità (85) Artralgia (68), Uso off label (57), Vertigini (52), Linfadenopatia (47), Astenia (46) e Malessere (41). Questi casi sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8. ME PT per gravità con o senza danno co-associazione (fino al 28 febbraio 2021)

| ME PT | Grave | | Non-Serious | |
|---|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | Con danno | Senza danno | Con danno | Senza danno |
| Esposizione accidentale a Prodotto | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Sovradosaggio accidentale | 4 | 1 | 9 | 6 |
| Dose di richiamo persa | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Circostanza o informazione in grado di portare a errore farmacologico | 0 | 0 | 5 | 11 |
| Prodotto controindicato somministrato | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Prodotto scaduto somministrato | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Esposizione per contatto con la pelle | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Programma inappropriato di somministrazione del prodotto | 0 | 2 | 8 | 264 |
| Dose somministrata errata | 1 | 1 | 0 | 0 |

Tabella 8. ME PT per gravità con o senza danno co-associazione (fino al 28 febbraio 2021)

| ME PT | Grave | | Non-Serious | |
|--|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | Con danno | Senza danno | Con danno | Senza danno |
| Via errata di somministrazione del prodotto | 2 | 6 | 16 | 127 |
| Mancata rotazione del sito di vaccinazione | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Errore di farmaco | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Prodotto di scarsa qualità amministrato | 1 | 0 | 0 | 34 |
| Prodotto somministrato in un sito inappropriato | 2 | 1 | 13 | 29 |
| Prodotto somministrato a paziente di età inappropriata | 0 | 4 | 0 | 40 |
| Errore di amministrazione del prodotto | 1 | 0 | 0 | 3 |
| Problema di omissione della dose del prodotto | 0 | 1 | 0 | 3 |
| Errore di preparazione del prodotto | 1 | 0 | 4 | 11 |
| Problema di preparazione del prodotto | 1 | 1 | 0 | 14 |

Complessivamente, si sono verificati 68 casi con eventi avversi co-segnalati che hanno riportato danni e 599 casi con eventi avversi correlati senza danni. Inoltre, in 1 caso sono stati segnalati errori terapeutici intercettati (PT malessere, esito clinico sconosciuto) e potenziali errori terapeutici in 17 casi.

4. DISCUSSIONE

Pfizer esegue un rilevamento del segnale frequente e rigoroso sui casi BNT162b2. I risultati di queste analisi di rilevamento del segnale sono coerenti con il noto profilo di sicurezza del vaccino. Questa analisi cumulativa a supporto della domanda di licenza per i prodotti biologici per BNT162b2, è un'analisi integrata dei dati di sicurezza post-autorizzazione, provenienti dall'esperienza statunitense e straniera, incentrata su importanti rischi identificati, importanti potenziali rischi e aree di importanti informazioni mancanti identificate nel piano di farmacovigilanza, nonché eventi avversi di particolare interesse ed errori di somministrazione del vaccino (associati o meno a un evento avverso). I dati non rivelano alcun nuovo problema di sicurezza o rischio che richieda modifiche all'etichetta e supportano un profilo rischio beneficio favorevole rispetto al vaccino BNT162b2.

5. SINTESI E CONCLUSIONE

La revisione dei dati disponibili per questa esperienza cumulativa di PM, conferma un vantaggio favorevole: bilancio di rischio per BNT162b2.

Pfizer continuerà le attività di farmacovigilanza di routine per conto di BioNTech secondo l'accordo di farmacovigilanza in vigore, al fine di garantire la sicurezza del paziente e informerà l'Agenzia se una valutazione dei dati di sicurezza produce nuove informazioni significative per BNT162b2.

APPENDICE 1. ELENCO DEGLI EVENTI AVVERSI DI PARTICOLARE INTERESSE

Sindrome da delezione 1p36; aciduria 2-idrossiglutarica; aumento della 5'nucleotidasi; Neurite acustica; Deficit acquisito di C1 inibitore; Epidermolisi bollosa acquisita; Afasia epilettica acquisita; Lupus eritematoso cutaneo acuto; Encefalomielite acuta disseminata; Encefalite acuta con crisi parziali refrattarie e ripetute; Febbre acuta dermatosi neutrofila; mielite flaccida acuta; leucoencefalite emorragica acuta; edema emorragico acuto dell'infanzia; danno renale acuto; retinopatia esterna maculare acuta; neuropatia assonale motoria acuta; neuropatia assonale motoria-sensoriale acuta; infarto miocardico acuto; sindrome da distress respiratorio acuto; insufficienza respiratoria acuta ;Morbo di Addison;Trombosi in sede di somministrazione;Vasculite in sede di somministrazione;Trombosi surrenale;Evento avverso a seguito di immunizzazione;Ageusia;Agranulocitosi;Embolia gassosa;Alanina aminotransferasi anormale;Alanina aminotransferasi aumentata;Convulsioni alcoliche;Micosi broncopolmonare allergica;Edema allergico;Epatite alloimmune;Alopecia areata;Malattia di Alpers;proteinosi alveolare;Ammoniaca anormale;Ammoniaca aumentata;Infezione della cavità amniotica;Amigdaloiptocampsectomia;Artropatia amiloide;Amiloidosi;Amiloidosi senile; Reazione anafilattica; Shock anafilattico; Reazione trasfusionale anafilattica; Reazione anafilattoide; Shock anafilattoide; Sindrome anafilattoide della gravidanza; Angioedema; AngiopaticoReazione anafilattica; Shock anafilattico; Reazione trasfusionale anafilattica; Reazione anafilattoide; Shock anafilattoide; Sindrome anafilattoide della gravidanza; Angioedema; AngiopaticoReazione anafilattica; Shock anafilattico; Reazione trasfusionale anafilattica; Reazione anafilattoide; Shock anafilattoide; Sindrome anafilattoide della gravidanza; Angioedema; Angiopatico

neuropatia; Spondilite anchilosante; Anosmia; Anticorpo del recettore antiacetilcolina positivo; Anticorpo anti-actina positivo; Anticorpo anti-acquaporina-4 positivo; Anticorpo anti-gangli basali positivo; Anticorpo anti-peptide citrullinato anticiclico positivo; Anticorpo anti-epiteliale positivo; Anti-eritrocita anticorpo positivo; Anticorpo complesso anti-esosoma positivo; Anticorpo anti-GAD negativo; Anticorpo anti-GAD positivo; Anticorpo anti-ganglioside positivo; Anticorpo anti-gliadina positivo; Anticorpo anti-membrana basale glomerulare positivo; Malattia anti-membrana basale glomerulare; Anti-glicile - anticorpi anti-tRNA sintetasi positivi; test anticorpi anti-HLA positivi; anticorpi anti-IA2 positivi; anticorpi anti-insulina aumentati; anticorpi anti-insulina positivi; anticorpi anti-recettore insulinici aumentati; anticorpi anti-recettore anti-insulina positivi; anticorpi anti-interferone negativi;Anticorpo anti-interferone positivo; Anticorpo anti-cellula insulare positivo; Anticorpo antimitocondriale positivo; Anticorpo anti-chinasi muscolo-specifico positivo; Anticorpi glicoproteina anti-mielina-associata positivi; Polineuropatia associata a glicoproteina anti-mielina-associata; Anticorpo antimiocardico positivo; Anti-neuronale anticorpo positivo; Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo aumentato; Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo positivo; Vasculite anticorpo citoplasmatico anti-neutrofilo positivo; Anticorpo anti-NMDA positivo; Anticorpo antinucleare aumentato; Anticorpo antinucleare positivo; Anticorpi antifosfolipidiAnticorpo antimiocardico positivo; Anticorpo anti-neuronale positivo; Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo aumentato; Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo positivo; Vasculite anticorpo citoplasmatico anti-neutrofilo positivo; Anticorpo anti-NMDA positivo; Anticorpo antinucleare aumentato; Anticorpo antinucleare positivo; Anticorpi antifosfolipidiAnticorpo antimiocardico positivo; Anticorpo anti-neuronale positivo; Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo aumentato; Anticorpo citoplasmatico antineutrofilo positivo; Vasculite anticorpo citoplasmatico anti-neutrofilo positivo; Anticorpo anti-NMDA positivo; Anticorpo antinucleare aumentato; Anticorpo antinucleare positivo; Anticorpi antifosfolipidi

positivo;Sindrome antifosfolipidica; Anticorpo antiapiastrinico positivo; Anticorpo anti-protrombina positivo; Anticorpo antiribosomale P positivo; Anticorpo anti-RNA polimerasi III positivo; Test anticorpo anti-saccharomyces cerevisiae positivo; Anticorpo anti-sperma positivo; Anticorpo anti-SRP positivo; Sindrome antisintetasi; Anticorpo anti-tiroide positivo; Anticorpo anti-transglutaminasi aumentato; Anticorpo anti-VGCC positivo; Anticorpo anti-VGKC positivo; Anticorpo anti-vimentina positivo; Profilassi antivirale; Trattamento antivirale; Anticorpo anti-zinco trasportatore 8 positivo; Embolo aortico; Trombosi aortica;Aortite;Aplasia eritrocitaria pura;Anemia aplastica;Trombosi al sito di applicazione;Vasculite al sito di applicazione;Aritmia;Occlusione del bypass arterioso;Trombosi del bypass arterioso;Trombosi arteriosa;Trombosi della fistola arterovenosa;Stenosi del sito del trapianto arterovenoso;Trombosi arterovenosa dell'innesto; Arterite; Arterite

coronarica;Artralgia;Artrite;Artrite enteropatica;Ascite;Trombosi del seno cavernoso
 asettico;Aspartato aminotransferasi anormale;Aspartato aminotransferasi aumentata;Carenza di
 aspartato-glutammato-trasportatore;Indice del rapporto AST/piastrine aumentato;Rapporto AST/
 ALT anomalo;Asma;Covid-19 asintomatico ; Atassia; Ateroembolia; Crisi atonica; Trombosi atriale;
 Tiroidite atrofica; Epilessia parziale benigna atipica; Polmonite atipica; Aura; Autoanticorpo
 positivo; Anemia autoimmune; Anemia aplastica autoimmune; Artrite autoimmune; Malattia
 autoimmune con vesciche; Colangite autoimmune; Colite autoimmune; Malattia demielinizzante
 autoimmune ;Dermatite autoimmune;Disturbo autoimmune;Autoimmune

encefalopatia; Disturbo endocrino autoimmune; Enteropatia autoimmune; Disturbo autoimmune
 dell'occhio; Anemia emolitica autoimmune; Eparina autoimmune indotta
 trombocitopenia; epatite autoimmune; iperlipidemia autoimmune; ipotiroidismo autoimmune;
 malattia autoimmune dell'orecchio interno; malattia polmonare autoimmune; sindrome
 linfoproliferativa autoimmune; miocardite autoimmune; miosite autoimmune; nefrite autoimmune;
 neuropatia autoimmune; neutropenia autoimmune; autoimmune
 pancreatite; Pancitopenia autoimmune; Pericardite autoimmune; Retinopatia autoimmune; Disturbo
 tiroideo autoimmune; Tiroidite autoimmune; Uveite autoimmune; Autoinfiammazione con
 enterocolite infantile; Malattia autoinfiammatoria; Automatismo epilettico; Squilibrio del sistema
 nervoso autonomo; Sequestro autonomo; Assiale

spondiloartrite; Trombosi venosa ascellare; Polineuropatia assonale e demielinizzante; Neuropatia assonale; Batterascite;
 Epilessia mioclonica baltica; Sensazione di banda; Morbo di Basedow; Trombosi dell'arteria basilare; Basofilopenia; Aplasia dei
 linfociti B; Sindrome di Behcet; Neutropenia etnica benigna; Convulsioni neonatali familiari benigne; Benigna pemfigo familiare;
 Epilessia rolandica benigna; Anticorpo beta-2 glicoproteina positivo; Encefalite di Bickerstaff; Emissione biliare anormale;
 Emissione biliare ridotta; Ascite biliare; Bilirubina coniugata anormale; Bilirubina coniugata aumentata; Bilirubina coniugata
 presente nell'urina; Biopsia epatica anormale; Deficit di biotinidasi; Corioretinopatia da colpi di uccello; Fosfatasi alcalina nel
 sangue anormale; Fosfatasi alcalina nel sangue aumentata; Bilirubina nel sangue anormale; Bilirubina nel sangue aumentata;
 Bilirubina nel sangue non coniugata aumentata; Colinesterasi nel sangue anormale;Colinesterasi sanguigna diminuita;
 pressione sanguigna diminuita; pressione sanguigna diastolica diminuita; pressione sanguigna sistolica diminuita; sindrome del
 dito blu; trombosi venosa brachiocefalica; embolia del tronco cerebrale; trombosi del tronco cerebrale; test della
 bromosolfaleina anormale; edema bronchiale; bronchite; bronchite micoplasmatica; bronchite virale; broncopolmonare
 aspergilloso allergica; Broncospasmo; Sindrome di Budd-Chiari; Paralisi bulbare; Eruzione cutanea da farfalla; Nefropatia C1q;
 Taglio cesareo; Embolia calcica; Capillarite; Sindrome di Caplan; Amiloidosi cardiaca; Arresto cardiaco; Insufficienza cardiaca;
 Insufficienza cardiaca acuta; Sarcoidosi cardiaca; Trombosi ventricolare cardiaca; Shock cardiogeno; Anticorpo cardioplipina
 positivo; Insufficienza cardiopolmonare; Arresto cardiorespiratorio; Distress cardiorespiratorio; Insufficienza cardiovascolare;
 Embolo arterioso carotideo; Trombosi dell'arteria carotide; Cataplessia;Trombosi del sito del catetere; Vasculite del sito del
 catetere; Trombosi del seno cavernoso; Disturbo da carenza di CDKL5; Sindrome CEC; Embolia del cemento; Lupus del sistema
 nervoso centrale; Vasculite del sistema nervoso centrale; Trombosi dell'arteria cerebellare; Embolia cerebellare; Angiopatia
 amiloide cerebrale; Arterite cerebrale; Embolia dell'arteria cerebrale; Trombosi dell'arteria cerebrale; Embolia gassosa
 cerebrale; Microembolia cerebrale; Infarto settico cerebrale; Trombosi cerebrale; Trombosi del seno venoso cerebrale;
 Trombosi venosa cerebrale; Trombosi cerebrospinaleEmbolia gassosa cerebrale; Microembolia cerebrale; Infarto settico
 cerebrale; Trombosi cerebrale; Trombosi del seno venoso cerebrale; Trombosi venosa cerebrale; Trombosi
 cerebrospinaleEmbolia gassosa cerebrale; Microembolia cerebrale; Infarto settico cerebrale; Trombosi cerebrale; Trombosi del
 seno venoso cerebrale; Trombosi venosa cerebrale; Trombosi cerebrospinale

tamponamento;Accidente cerebrovascolare;Modifica nella presentazione delle convulsioni;Disturbo toracico;Punteggio Child-Pugh-Turcotte anormale;Punteggio Child-Pugh-Turcotte aumento; Geloni; Soffocamento; Sensazione di soffocamento; Colangite sclerosante; Glomerulonefrite cronica autoimmune; Lupus eritematoso cutaneo cronico; Sindrome da stanchezza cronica; Gastrite cronica; Demielinizzante infiammatorio cronico poliradiculoneuropatia; Infiammazione linfocitica cronica con potenziamento perivascolare pontino sensibile agli steroidi; Osteomielite multifocale ricorrente cronica; Insufficienza respiratoria cronica; Orticaria cronica spontanea; Collasso circolatorio; Edema circumorale; Gonfiore circumorale; Sindrome clinicamente isolata; Convulsione clonica; Malattia celiaca; Sindrome di Cogan; Agglutinine fredde positivo; anemia emolitica di tipo freddo; colite; colite erosiva; colite erpetica; colite microscopica; colite ulcerosa; disturbo del collagene; malattia del collagene vascolare; fattore di complemento anormale; fattore di complemento C1 diminuito; fattore di complemento C2 diminuito; fattore di complemento C3 diminuito; fattore di complemento C4 diminuito; Fattore complementare diminuito; Tomogramma computerizzato epatico anormale; Sclerosi concentrica; Anomalia congenita; Sindrome perisilviana bilaterale congenita; Infezione da herpes simplex congenita; Sindrome miastenica congenita; Infezione da varicella congenita; Epatopatia congestizia; Convulsioni nell'infanzia; Convulsioni locali; Soglia convulsiva abbassata; Anemia emolitica positiva di Coombs; Malattia coronarica; Embolia dell'arteria coronaria; Trombosi dell'arteria coronaria; Trombosi da bypass coronarico; Infezione da coronavirus ; Test del coronavirus; Test del coronavirus negativo; Test del coronavirus positivo; Callosotomia del corpo; Tosse; Asma variante della tosse; COVID-19; Vaccinazione per il COVID-19; Polmonite per il COVID-19; Profilassi per il COVID-19; Trattamento per il COVID-19; Disturbo dei nervi cranici; Cranio paralisi nervosa multipla; paralisi del nervo cranico; sindrome CREST; morbo di Crohn; criofibrinogenemia; crioglobulinemia; banda oligoclonale del liquor presente; sindrome CSWS; amiloidosi cutanea; lupus eritematoso cutaneo; sarcoidosi cutanea; vasculite cutanea; cianosi; Neutropenia ciclica; Cistite interstiziale; Sindrome da rilascio di citochine; Tempesta di citochine; Inibitori della sintesi delle purine de novo associati a sindrome infiammatoria acuta; Morte neonatale; Trombosi venosa profonda; Trombosi venosa profonda postoperatoria; Deficit di secrezione biliare; Deja vu; Demielinizzante

polineuropatia; demielinizzazione; ; Coagulazione intravascolare disseminata nel neonato; Herpes simplex neonatale disseminato; Varicella disseminata; Infezione da virus vaccinale varicella zoster disseminato; Infezione da virus varicella zoster disseminato; Anticorpo positivo al DNA; Sindrome della doppia corteccia; Anticorpo a doppio filamento del DNA positivo; Stato sognante; Sindrome di Dressler; Attacchi di caduta ; Convulsioni da astinenza da farmaci; Dispnea; Encefalopatia epilettica infantile precoce con soppressione dello scoppio; Eclampsia; Eczema herpeticum; Embolia cutis medicamentosa; Infarto cerebellare embolico; Infarto cerebrale embolico; Polmonite embolica; Ictus embolico; Embolia; Embolia arteriosa; Embolia venosa; Encefalite; Encefalite allergica; Encefalite autoimmune; Encefalite tronco encefalico; Encefalite

emorragica; Encefalite periaxialis diffusa; Encefalite post immunizzazione; Encefalomielite; Encefalopatia; Disturbi endocrini; Oftalmopatia endocrina; Intubazione endotracheale; Enterite; Enterite leucopenica; Polmonite da enterobatteri; Enterocolite; Spondilite enteropatica; Eosinopenia; Eosinofilia

fascite; Granulomatosi eosinofila con poliangioite; Esofagite eosinofila; Epidermolisi; Epilessia; Chirurgia dell'epilessia; Epilessia con crisi mioclonico-atoniche; Aura epilettica; Psicosi epilettica; Eritema; Eritema induratum; Eritema multiforme; Eritema nodoso; Sindrome di Evans; Esantema subitum; Esteso stato di disabilità punteggio della scala diminuito; punteggio della scala dello stato di disabilità esteso aumentato; esposizione a malattie trasmissibili; esposizione a SARS-CoV-2; edema oculare; prurito oculare; gonfiore oculare; edema palpebrale; edema facciale; paralisi facciale; paresi facciale; convulsioni distoniche facciaobrachiale; grasso embolia; convulsioni febbrili; sindrome epilettica correlata a infezioni febbrili; neutropenia febbrile; sindrome di Felty; embolia dell'arteria femorale; fibrillare

glomerulonefrite; Fibromialgia; Vampate di calore; Formazione di schiuma alla bocca; Resezione corticale focale; Crisi disconoscitive focali; Sindrome da distress fetale; Trombosi placentare fetale; Feto epatico; Embolia da corpi estranei; Epilessia del lobo frontale; Diabete mellito fulminante di tipo 1; Test della capacità di eliminazione del galattosio anormale; Galattosio test della capacità di eliminazione diminuita; Gamma-glutamyltransferasi anormale; Gamma-glutamyltransferasi aumentata; Gastrite herpes; Amiloidosi gastrointestinale; Convulsioni gelatinose; Convulsioni generalizzate non motorie; Convulsioni tonico-cloniche generalizzate; Herpes genitale; Herpes simplex genitale; Herpes zoster genitale; Cellule giganti arterite; Glomerulonefrite; Glomerulonefrite membranoproliferativa; Glomerulonefrite membranosa; Glomerulonefrite rapidamente progressiva; Paralisi del nervo glossofaringeo; Sindrome da deficit del trasportatore del glucosio di tipo 1; Glutammato deidrogenasi aumentata; acido glicocolico aumentato; gangliosidosi GM2; sindrome di Goodpasture; innesto

trombosi; Granulocitopenia; Granulocitopenia neonatale; Granulomatosi con poliangioite; Dermatite granulomatosa; Eterotopia della materia grigia; Aumento della guanasi; Sindrome di Guillain-Barre; Anemia emolitica; Emofagocitica linfocitica; Emorragia; Ascite emorragica; Disturbo emorragico; Polmonite emorragica; Sindrome da varicella emorragica; Vasculite emorragica; Infezione polmonare da Hantavirus; Malattia di Hashimoto

encefalopatia; hasitossicosi; emimegalencefalia; porpora di Henoch-Schonlein; nefrite da porpora di Henoch-Schonlein; epaplastina anormale; epaplastina ridotta; trombocitopenia indotta da eparina; amiloidosi epatica; embolia dell'arteria epatica; flusso dell'arteria epatica ridotto; trombosi dell'arteria epatica; enzima epatico anormale; enzima epatico diminuito; Enzimi epatici aumentati; Marcatore di fibrosi epatica anormale; Marcatore di fibrosi epatica aumentato; Funzionalità epatica anormale; Idrotorace epatico; Ipertrafia epatica; Ipoperfusione epatica; Infiltrazione linfocitaria epatica; Massa epatica; Dolore epatico; Sequestro epatico; Resistenza vascolare epatica aumentata; Trombosi vascolare epatica; Embolia venosa epatica; Trombosi venosa epatica; Gradiente pressorio venoso epatico anormale; Gradiente pressorio venoso epatico aumentato; Epatite; Scansione epatobiliare anormale; Epatomegalia; Epatosplenomegalia; Angioedema ereditario con deficit dell'inibitore dell'elastasi C1; Dermatite da herpes; Herpes gestationis; Esofagite da herpes; Oftalmica da herpes; Faringite da herpes; Sepsis da herpes; Meningite da herpes simplex; Meningoencefalite da herpes simplex; Meningomielite da herpes simplex; Retinopatia necrotizzante da herpes simplex; congiuntivite neonatale; Herpes simplex viscerale; Virus dell'herpes Herpes oftalmico; Faringite da herpes; Sepsis da herpes; Herpes simplex; Cervicite da herpes simplex; Colite da herpes simplex; Encefalite da herpes simplex; Gastrite da herpes simplex; Epatite da herpes simplex; Meningite da herpes simplex; Meningoencefalite da herpes simplex; Meningomielite da herpes simplex; Retinopatia necrotizzante da herpes simplex; esofagite da herpes simplex; otite esterna da herpes simplex; faringite da herpes simplex; polmonite da herpes simplex; riattivazione da herpes simplex; sepsi da herpes simplex; viremia da herpes simplex; congiuntivite neonatale da virus herpes simplex; virus herpes simplex viscerale; Herpes oftalmico; Faringite da herpes; Sepsis da herpes; Herpes simplex; Cervicite da herpes simplex; Colite da herpes simplex; Encefalite da herpes simplex; Gastrite da herpes simplex; Epatite da herpes simplex; Meningite da herpes simplex; Meningoencefalite da herpes simplex; Meningomielite da herpes simplex; Retinopatia necrotizzante da herpes simplex; esofagite da herpes simplex; otite esterna da herpes simplex; faringite da herpes simplex; polmonite da herpes simplex; riattivazione da herpes simplex; sepsi da herpes simplex; viremia da herpes simplex; congiuntivite neonatale da virus herpes simplex; virus herpes simplex viscerale; Retinopatia necrotizzante da herpes simplex; Esofagite da herpes simplex; Otite esterna da herpes simplex; Faringite da herpes simplex; Polmonite da herpes simplex; Riattivazione da herpes simplex; Sepsis da herpes simplex; Viremia da herpes simplex; Congiuntivite neonatale da virus erpetico; Retinopatia necrotizzante da herpes simplex; Esofagite da herpes simplex; Otite esterna da herpes simplex; Faringite da herpes simplex; Polmonite da herpes simplex; Riattivazione da herpes simplex; Sepsis da herpes simplex; Viremia da herpes simplex; Congiuntivite neonatale da virus erpetico;

infezione; Herpes zoster; Herpes zoster cutaneo disseminato; Herpes zoster infezione neurologica; Herpes zoster meningite; Herpes zoster meningoencefalite; Herpes zoster meningomielite; ;Anticorpo istonico positivo;Sindrome di Hoigne;Encefalite da herpesvirus umano 6;Infezione da herpesvirus umano 6;Riattivazione dell'infezione da herpesvirus umano 6;Infezione da herpesvirus umano 7;Herpesvirus umano 8

infezione; iperammoniemia; Iperbilirubinemia; Hypercholia; ipergammaglobulinemia monoclonale benigna; iperglicemizzante sequestro; ipersensibilità, vasculite allergica; ipertiroidismo; ipertransaminasemia; iperventilazione; ipoalbuminemia; H sequestro ypocalcaemic; Ipogammaglobulinemia; Ipoglosso paralisi del nervo; ipoglosso paresi del nervo, ipoglicemico sequestro; hyponatraemica sequestro; ipotensione; Crisi ipotensiva; Sindrome del martello ipotenare; Ipotiroidismo; Ipossia; Linfocitopenia CD4 idiopatica; Epilessia generalizzata idiopatica; Polmonite interstiziale idiopatica; Neutropenia idiopatica; Fibrosi polmonare idiopatica; ;Reazione avversa immunomediata; Colangite immuno-mediata; Colestasi immuno-mediata; Citopenia immuno-mediata;Encefalite immuno-mediata; Encefalopatia immuno-mediata; Endocrinopatia immuno-mediata; Enterocolite immuno-mediata; Gastrite immuno-mediata; Disturbo epatico immuno-mediato; Epatite immuno-mediata; Iperitiroidismo immuno-mediato; Ipotiroidismo immuno-mediato; Miocardite immuno-mediata; Immuno-mediata miosite; nefrite immuno-mediata; neuropatia immuno-mediata; pancreatite immuno-mediata; polmonite immuno-mediata; disturbo renale immuno-mediato; tiroidite immuno-mediata; uveite immuno-mediata; malattia correlata all'immunoglobulina G4; immunoglobuline anormali; trombosi del sito implantare; Miosite da corpi inclusi;Agranulocitosi genetica infantile;Spasmi infantili;Vasculite infetta;Trombosi infettiva;Infiammazione;Malattia infiammatoria intestinale;Trombosi in sede di infusione;Vasculite in sede di infusione;Trombosi in sede di iniezione;Orticaria in sede di iniezione;Vasculite al sito di iniezione; Trombosi al sito di instillazione; Sindrome autoimmune da insulina; Granulomatosa interstiziale

dermatite; Malattia polmonare interstiziale; Massa intracardiaca; Trombo intracardiaco; Aumento della pressione intracranica; Trombosi intrapericardica; Anticorpo del fattore intrinseco anormale; Anticorpo del fattore intrinseco positivo; Sindrome IPEX; Respirazione irregolare; Sindrome IRVAN; Paralisi del IV° nervo; Paresi del IV° nervo; Test del poliomavirus JC positivo ;Test del liquido cerebrospinale del virus JC positivo;Sindrome di Jeavons;Embolia della vena giugulare;Trombosi della vena giugulare;Artrite idiopatica giovanile;Epilessia mioclonica giovanile;Polimiosite giovanile;Artrite psoriasica giovanile;Spodiloartrite giovanile;Citochina infiammatoria del sarcoma di Kaposi
sindrome;malattia di Kawasaki;anello di Kayser-Fleischer;cheratoderma blenorrhagica;diabete mellito incline alla chetosi;sindrome di Kounis;epilessia mioclonica di Lafora;escrescenze di Lambl;dispnea laringea;edema laringeo;artrite reumatoide laringea;laringospasmo;edema laringotracheale;diabete autoimmune latente negli adulti;cellule LE presente; sindrome di Lemierre; sindrome di Lennox-Gastaut; aumento della leucina aminopeptidasi; leucoencefalomielite; leucoencefalopatia; leucopenia; leucopenia neonatale; sindrome di Lewis-Sumner; segno di Lhermitte; lichen planopilaris; lichen planus; lichen sclerosus; encefalite limbica; malattia da IgA lineare; Gonfiore delle labbra;Test di funzionalità epatica anormale;Test di funzionalità epatica diminuito;Test di funzionalità epatica aumentato;Indurimento del fegato;Danno epatico;Concentrazione di ferro nel fegato anormale;Concentrazione di ferro nel fegato

5.3.6 Analisi cumulativa delle segnalazioni di eventi avversi post-autorizzazione

aumento; Opacità epatica; Fegato palpabile; Sarcoidosi epatica; Scansione epatica anormale; Dolorabilità epatica; Bambino di basso peso alla nascita; Infezione da herpes delle basse vie respiratorie; Infezione delle basse vie respiratorie; Infezione virale delle basse vie respiratorie; Ascesso polmonare; Cirrosi epatica lupoid; Lupus cistite; Lupus encefalite; Lupus endocardite; Lupus enterite; Lupus epatite; Lupus miocardite; Lupus miosite; Lupus nefrite; Lupus pancreatite; Lupus pleurite; Lupus polmonite; Lupus vasculite; Sindrome simil-lupus; Ipofite linfocitica; Linfocitopenia neonatale; Linfopenia; Sindrome MAGIC; Magnetica risonanza magnetica epatica anormale; Misurazione della frazione grassa della densità protonica di risonanza magnetica; Segno di Mahler; Problema di test analitici di laboratorio di produzione; Problema di materiali di produzione; Problema di produzione manifatturiera; Sclerosi multipla variante di Marburg; Malattia di Marchiafava-Bignami; Sindrome di Lenhart Marine; Enterocolite mastocitica; Esposizione materna durante la gravidanza; Trombosi al sito del dispositivo medico; Vasculite al sito del dispositivo medico; Sindrome MELAS; Meningite; Meningite asettica; Meningite herpes; Meningoencefalite herpes simplex neonatale; Meningoencefalite herpetica; Meningomielite herpes; MERS-CoV test; MERS-CoV test negativo; MERS-CoV test positivo; Glomerulonefrite mesangioproliferativa; Embolia dell'arteria mesenterica; Trombosi dell'arteria mesenterica; Trombosi della vena mesenterica; Infezione da metapneumovirus; Morbo di Crohn cutaneo metastatico; Polmonare metastatico; Meningoencefalite erpetica; Meningomielite herpes; Test MERS-CoV; Test MERS-CoV negativo; Test MERS-CoV positivo; Glomerulonefrite mesangioproliferativa; Embolia dell'arteria mesenterica; Trombosi dell'arteria mesenterica; Trombosi della vena mesenterica; Infezione da metapneumovirus; Morbo di Crohn cutaneo metastatico; Polmonare metastatico; Meningoencefalite erpetica; Meningomielite herpes; Test MERS-CoV; Test MERS-CoV negativo; Test MERS-CoV positivo; Glomerulonefrite mesangioproliferativa; Embolia dell'arteria mesenterica; Trombosi dell'arteria mesenterica; Trombosi della vena mesenterica; Infezione da metapneumovirus; Morbo di Crohn cutaneo metastatico; Polmonare metastatico

embolia; microangiopatia; microembolia; poliangiite microscopica; sindrome respiratoria mediorientale; crisi epilettica scatenata dall'emicrania; polmonite miliare; sindrome di Miller Fisher; aumento dell'aspartato aminotransferasi mitocondriale; malattia mista del tessuto connettivo; modello per il punteggio di malattia epatica allo stadio terminale anormale; modello per il fegato allo stadio terminale punteggio della malattia aumentato; rapporto molare tra aminoacido a catena ramificata totale e tirosina; carenza di cofattore di molibdeno; monocitopenia; mononeurite; mononeuropatia

multiplex; Morfea; Sindrome di Morvan; Gonfiore della bocca; Malattia di Moyamoya; Neuropatia motoria multifocale; Sindrome da disfunzione multiorgano; Sclerosi multipla; Recidiva della sclerosi multipla; Profilassi della recidiva della sclerosi multipla; Resezione subpiale multipla; Sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini; Sarcoidosi muscolare; Miastenia grave; Crisi di miastenia grave; Miastenia grave neonatale; Sindrome miastenica; Mielite; Mielite trasversale; Infarto del miocardio; Miocardite; Miocardite post infezione; Epilessia mioclonica; Epilessia mioclonica e fibre rosse sfilacciate; Miochimia; Miosite; Narcolessia; Herpes nasale; Ostruzione nasale; Erpetica necrotizzante retinopatia; Morbo di Crohn neonatale; Crisi epilettica neonatale; Lupus eritematoso neonatale; Herpes simplex mucocutaneo neonatale; Polmonite neonatale; Crisi epilettica neonatale; Nefrite; Fibrosi sistemica nefrogenica; Amiotrofia nevralgica; Neurite; Neurite cranica; Neuromielite ottica pseudo recidiva; Disturbo dello spettro della neuromielite ottica; Neuromiotonia; Neuronale

neuropatia; Neuropatia periferica; Neuropatia, atassia, sindrome da retinite pigmentosa; Lupus neuropsichiatrico; Neurosarcoidosi; Neutropenia; Neutropenia neonatale; Colite neutropenica; Infezione neutropenica; Sepsi neutropenica; Eruzione cutanea nodulare; Vasculite nodulare; Mielite non infettiva; Encefalite non infettiva; Non infettivo

encefalomielite; ooforite non infettiva; embolia polmonare ostetrica; esposizione professionale a malattie trasmissibili; esposizione professionale a SARS-CoV-2; iperemia oculare; miastenia oculare; pemfigoide oculare; sarcoidosi oculare; vasculite oculare; paralisi oculofacciale; edema; vescica edematosa; edema da malattia epatica; Edema della bocca; Acalasia esofagea; Trombosi dell'arteria oftalmica; Herpes simplex oftalmico; Herpes zoster oftalmico; Trombosi venosa oftalmica; Neurite ottica; Ottico

neuropatia; Perineurite ottica; Herpes orale; Lichen planus orale; Edema orofaringeo; Spasmo orofaringeo; Gonfiore orofaringeo; Sindrome da demielinizzazione osmotica; Trombosi venosa ovarica; Sindrome da sovrapposizione; Disturbi neuropsichiatrici autoimmuni pediatrici associati a infezione da streptococco; Sindrome di Paget-Schroetter; Reumatismi palindromici; Palisaded dermatite granulomatosa neutrofila; cheratoderma palmoplantare; palpabile porpora; Pancreatite; Panencefalite; Papilloflebite; Polmonite paracancerosa; Embolia paradossale; Laringotracheobronchite virale parainfluenzale; Paraneoplastica dermatomiosite; pemfigo paraneoplastico; trombosi paraneoplastica; nervo cranico paresi; anticorpo parietale positivo; emoglobinuria parossistica notturna; crisi parziali; crisi parziali con generalizzazione secondaria; isolamento del paziente; trombosi venosa pelvica; pemfigoide; pemfigo; trombosi venosa peniena; pericardite; pericardite lupus; Fastidio periepatico; Edema periorbitale; Gonfiore periorbitale; Trombosi dell'arteria periferica; Embolia periferica; Ischemia periferica; Estensione del trombo della vena periferica; Edema periportale; Anomalia delle proteine del liquido peritoneale; Diminuzione delle proteine del liquido peritoneale; Proteine del liquido peritoneale aumentate; Peritonite lupus; Anemia perniciosa; Piccolo male epilessia; Edema faringeo; Gonfiore faringeo; Pitiriasi lichenoides et varioliformis acuta; Placenta praevia; Fibroelastosi pleurorechimale; Pneumobilia; Polmonite; Polmonite adenovirale; Polmonite citomegalovirale; Polmonite herpes virale; Polmonite influenzale; Polmonite morbillo; Polmonite micoplasmatica; Polmonite necrotizzante; Polmonite parainfluenzale virale; Polmonite respiratoria virale sinciziale; Polmonite virale; Sindrome POEMS; Poliarterite nodosa; Poliartrite; Policondrite; Sindrome polighiandolare autoimmune di tipo I; Sindrome autoimmune polighiandolare di tipo II; Sindrome autoimmune polighiandolare di tipo III; Disturbo polighiandolare; Polimicrogria; Polimialgia Sindrome autoimmune polighiandolare di tipo III; Disturbo polighiandolare; Polimicrogria; Polimialgia Sindrome autoimmune polighiandolare di tipo III; Disturbo polighiandolare; Polimicrogria; Polimialgia

reumatica; Polimiosite; Polineuropatia; Polineuropatia idiopatica progressiva; Piemia portale; Embolia venosa portale; Flusso venoso portale diminuito; Pressione venosa portale aumentata; Trombosi venosa portale; Trombosi venosa portosplenomesenterica; Ipotensione post-procedurale; Polmonite post-procedurale; Embolia polmonare post-procedurale; Post ictus epilessia; crisi epilettiche post-ictus; retinopatia post-trombotica; sindrome post-trombotica; sindrome da stanchezza post-virale; cefalea post-partum; paralisi post-partum; psicosi postica; stato postoperatorio; distress respiratorio post-operatorio; insufficienza respiratoria post-operatoria; trombosi post-operatoria; trombosi post-partum; trombosi venosa post-partum; sindrome; Epilessia post-traumatica; Sindrome da tachicardia posturale ortostatica; Trombosi dell'arteria precerebrale; Pre-eclampsia; Stato preictale; Travaglio prematuro; Prematuro

menopausa; Amiloidosi primaria; Colangite biliare primaria; Sclerosi multipla primaria progressiva; Shock procedurale; Proctite erpetica; Proctite ulcerosa; Problema di disponibilità del prodotto; Problema di distribuzione del prodotto; Problema di fornitura del prodotto; Facciale progressivo emiatrofia; leucoencefalopatia multifocale progressiva; sclerosi multipla progressiva; sclerosi multipla recidivante progressiva; trombosi della valvola cardiaca protesica; prurito; prurito allergico; pseudovasculite; psoriasi; artropatia psoriasica; amiloidosi polmonare; trombosi dell'arteria polmonare; embolia polmonare; fibrosi polmonare; emorragia polmonare; microemboli polmonari; Microembolismo dell'olio polmonare; Sindrome renale polmonare; Sarcoidosi polmonare; Sepsi polmonare; Trombosi polmonare; Microangiopatia trombotica del tumore polmonare; Vasculite polmonare; Malattia veno-occlusiva polmonare; Trombosi venosa polmonare; Pioderma gangrenoso; Piostomatite vegetans; Piresia; Quarantena; Leucopenia da radiazioni; Radicolite

brachiale; Sindrome radiologicamente isolata; Eruzione cutanea; Eruzione cutanea eritematosa; Eruzione cutanea pruriginosa; Encefalite di Rasmussen; Fenomeno di Raynaud; Proliferazione endoteliale capillare reattiva; Sclerosi multipla recidivante; Sclerosi multipla recidivante-remittente; Amiloidosi renale; Arterite renale; Trombosi dell'arteria renale; Embolia renale; Insufficienza renale ;Trombosi vascolare renale; Vasculite renale; Embolia venosa renale; Trombosi venosa renale; Arresto respiratorio; Disturbi respiratori; Distress respiratorio; Insufficienza respiratoria; Paralisi respiratoria; Bronchiolite da virus respiratorio sinciziale; Bronchite da virus respiratorio sinciziale; Embolia dell'arteria retinica; Occlusione dell'arteria retinica; Retinale trombosi arteriosa;Trombosi vascolare retinica;Vasculite retinica;Occlusione venosa retinica;Trombosi venosa retinica;Diminuzione della proteina legante il retinolo;Retinopatia;Flusso della vena porta retrograda;Fibrosi retroperitoneale; Ostruzione reversibile delle vie aeree; Sindrome di Reynold; Malattia reumatica cerebrale; Disturbo reumatico; Artrite reumatoide; Fattore reumatoide aumentato; Fattore reumatoide positivo; Fattore reumatoide aumentato quantitativo; Polmone reumatoide; Dermatosi neutrofila reumatoide; Nodulo reumatoide; Rimozione del nodulo reumatoide; Sclerite reumatoide; Vasculite reumatoide; Movimento oculare saccadico;SAPHO

sindrome; Sarcoidosi; test SARS-CoV-1; test SARS-CoV-1 negativo; test SARS-CoV-1 positivo; test anticorpi SARS-CoV-2; test anticorpi SARS-CoV-2 negativo; anticorpi SARS-CoV-2 test positivo; vettore SARS-CoV-2; sepsi SARS-CoV-2; test SARS-CoV-2; test SARS-CoV-2 falso negativo; test SARS-CoV-2 falso positivo; test SARS-CoV-2 negativo; Test SARS-CoV-2 positivo; viremia SARS-CoV-2; Satoyoshi

sindrome; Schizencefalia; Sclerite; Sclerodattilia; Sclerodermia; Ulcera digitale associata a sclerodermia; Crisi renale da sclerodermia; Reazione simil-sclerodermica; Amiloidosi secondaria; Degenerazione cerebellare secondaria; Sclerosi multipla secondaria progressiva; Vasculite ialinizzante segmentata; fenomeni;Profilassi convulsiva;Sensazione di corpo estraneo;Embolo settico;Embolia polmonare settica;Sindrome respiratoria acuta grave;Epilessia mioclonica grave dell'infanzia;Shock;Sintomo da shock;Sindrome da restringimento del polmone;Trombosi da shunt;Tiroidite silenziosa;Convulsioni parziali semplici;Sindrome di Sjogren; Gonfiore della pelle; Artrite del LES; Anticorpo del muscolo liscio positivo; Starnuti; Embolia dell'arteria spinale; Trombosi dell'arteria spinale; Trombosi dell'arteria splenica; Embolia splenica; Trombosi splenica; Vena splenica

trombosi; spondilite; spondiloartropatia; sindrome da trombocitopenia indotta da eparina spontanea; stato epilettico; sindrome di Stevens-Johnson; sindrome della gamba rigida; sindrome della persona rigida; natimortalità; malattia di Still; trombosi della sede della stomia; vasculite della sede della stomia; cardiomiopatia da stress; stridore; lupus cutaneo subacuto eritematoso; endocardite subacuta; polineuropatia infiammatoria demielinizzante subacuta; embolia dell'arteria succlavia; trombosi dell'arteria succlavia; trombosi della vena succlavia; morte improvvisa inspiegabile nell'epilessia; trombosi del seno sagittale superiore; sindrome di Susac; sospetto COVID-19; Lingua gonfia; Oftalmia simpatica; Lupus eritematoso sistemico; Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico anormale; Indice di attività della malattia del lupus eritematoso sistemico diminuito;Aumento dell'indice di attività della malattia da lupus eritematoso sistemico;eruzione cutanea da lupus eritematoso sistemico;sclerodermia sistemica;sclerosi sistemica

polmonare; tachicardia; tachipnea; arterite di Takayasu; epilessia del lobo temporale; ileite terminale; autoimmunità testicolare; oppressione alla gola; tromboangioite obliterans;Trombocitopenia;Porpora trombocitopenica;Tromboflebite;Tromboflebite migrans;Tromboflebite

neonatale; tromboflebite settica; tromboflebite superficiale; anticorpo tromboplastina positivo; trombosi; Amiloidosi della lingua; Mordersi la lingua; Edema della lingua; Movimenti tonici clonici; Convulsioni toniche; Postura tonica; Topectomia; Acidi biliari totali aumentati; Necrolisi epidermica tossica; Leucoencefalopatia tossica; Sindrome da olio tossico; Ostruzione tracheale; Edema tracheale; Tracheobronchite; Tracheobronchite micoplasmica; Tracheobronchite virale; Transaminasi anormali; Transaminasi aumentate; Neutropenia alloimmune correlata alla trasfusione; Amnesia epilettica transitoria; Trombosi del seno trasverso; Paresi del nervo trigemino; Nevralgia del trigemino; Paralisi del trigemino; Trombosi del tronco coeliaco; Sclerosi tuberosa complessa; Nefrite tubulo-interstiziale e sindrome da uveite; Sclerosi multipla tumefattiva; Embolia tumorale; Trombosi tumorale; Diabete mellito di tipo 1; Ipersensibilità di tipo I; Reazione mediata da immunocomplessi di tipo III; di Uhthoff

fenomeno; Cheratite ulcerosa; Epatica anormale da ultrasuoni; Trombosi del cordone ombelicale; Convulsioni uncinata; Malattia del tessuto connettivo indifferenziato; Ostruzione delle vie aeree superiori; Bilirubina urinaria aumentata; Urobilinogeno urinario diminuito; Urobilinogeno urinario aumentato; Orticaria; Orticaria papulare; Vasculite orticaria; Uterino rottura; Uveite; Trombosi in sede di vaccinazione; Vasculite in sede di vaccinazione; Paralisi del nervo vago; Varicella; Cheratite da varicella; Varicella post vaccino; Gastrite da varicella zoster; Esofagite da varicella zoster; Polmonite da varicella zoster; Sepsi da varicella zoster; Infezione da virus varicella zoster; Vasa praevia; Vascolare trombosi del trapianto; trombosi da pseudoaneurisma vascolare; porpora vascolare; trombosi dello stent vascolare; eruzione vasculitica; ulcera vasculitica; vasculite; vasculite gastrointestinale; vasculite necrotizzante; embolia della vena cava; trombosi della vena cava; intravasazione venosa; ricanalizzazione venosa; trombosi venosa; trombosi venosa in gravidanza; Trombosi venosa arto; Trombosi venosa neonatale; Trombosi dell'arteria vertebrale; Trombosi nel sito di puntura del vaso; Trombosi venosa viscerale; Paralisi del VI nervo; Paresi del VI nervo; Vitiligine; Paralisi delle corde vocali; Paresi delle corde vocali; Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada; Anemia emolitica di tipo caldo; Sibilo; Sindrome del capezzolo bianco; Paralisi del nervo XI; Anomalia epatobiliare ai raggi X; Sindrome di Young; Sindrome di Guillain Barre associata al virus Zika.