



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 5, No. 3, Marzo 2021.



## 2° rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19.

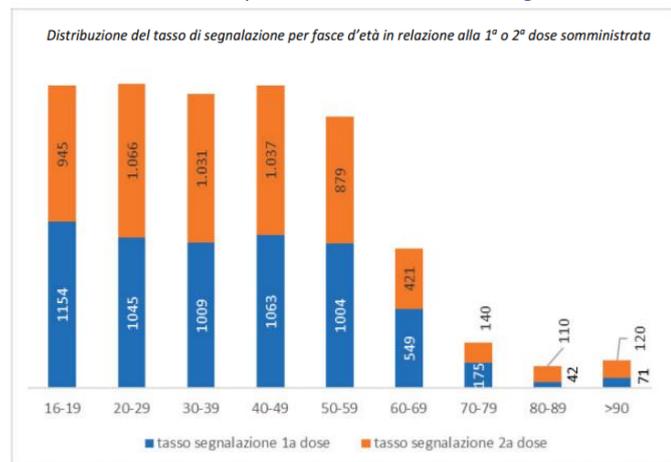
Il Rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID-19 pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) descrive le segnalazioni di eventi avversi che sono stati osservati dopo la somministrazione del vaccino. Ciò non significa che queste reazioni siano state causate dal vaccino. Potrebbero essere un sintomo di un'altra malattia o potrebbero essere associate a un altro prodotto assunto dalla persona che si è vaccinata. Indagare sul significato e sulle cause di queste reazioni è compito della farmacovigilanza.

Indagare ogni evento che compare dopo una vaccinazione, serve a raccogliere quante più informazioni possibili e aumentare la possibilità di individuare gli eventi davvero sospetti di cui è importante capire la natura, o che non sono mai stati osservati in precedenza, con l'obiettivo di accertare se esiste un nesso causale con la vaccinazione. In questo modo, le autorità regolatorie possono verificare la sicurezza dei vaccini nel mondo reale, confermando quanto è stato osservato negli studi precedenti all'autorizzazione ed eventualmente identificando nuove potenziali reazioni avverse, soprattutto se rare (1 su 10.000) e molto rare (meno di 1 su 10.000).

Un ampio numero di segnalazioni, quindi, non implica una maggiore pericolosità del vaccino, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza.

Alla data del 26/2/2021, sono state complessivamente inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 30.015 segnalazioni, su un totale di 4.118.277 dosi somministrate per tutti i vaccini, con un tasso di segnalazione di 729 ogni 100.000 dosi.

La maggior parte delle segnalazioni (96%) sono relative al vaccino maggiormente utilizzato Comirnaty® (83% delle dosi somministrate), mentre le segnalazioni relative ai vaccini Moderna e AstraZeneca sono rispettivamente l'1% e il 3% del totale,



Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.

### In questo numero

2° rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID.	1
Il vaccino COVID-19 Janssen.	2
Istruzioni operative per l'allestimento del vaccino.	2
Vaxzevria®: insorgenza di trombosi.	3
Vaxzevria®: richiamo di EMA all'informazione.	3
Vaxzevria®: cosa dice il Ministero della Salute.	3
Raccomandazioni su regdanvimab per COVID-19.	4
Stop al vaccino Janssen negli States.	4

proporzionali alle dosi somministrate.

Il tasso di segnalazione è di 907/100.000 dosi somministrate nel sesso femminile e di 424/100.000 dosi somministrate nel sesso maschile, indipendentemente dalla dose e dal vaccino somministrati.

L'età media delle persone è di 46 anni (range di età 0,5-104 anni, età mediana di 47 anni), coerente con l'età media dei vaccinati. Il tasso di segnalazione in base all'età è riportato nel grafico. Il dato relativo alla fascia d'età 16-19 anni è da considerarsi preliminare. La distribuzione per fasce d'età evidenzia come il tasso di segnalazione sia piuttosto costante ed elevato nei soggetti fino a 60 anni, per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate. Come già osservato negli studi clinici preautorizzativi, la popolazione più anziana presenta una minore predisposizione all'insorgenza di eventi avversi.

Nella maggior parte dei casi la reazione si è verificata nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo (87% dei casi circa). Più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore.

Le segnalazioni relative a questo periodo di campagna vaccinale sono prevalentemente riferite ad eventi non gravi (93,6%), con un tasso di segnalazione pari a 683/100.000 dosi somministrate. Le segnalazioni gravi corrispondono al 6,1% del totale, con un tasso di 44 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate. Al 26 febbraio 2021 sono state inserite 40 segnalazioni con esito "decesso" per un tasso di segnalazione di circa 0,97 su 100.000 dosi somministrate. Le valutazioni dei casi corredati di informazioni dettagliate e complete indicano l'assenza di responsabilità del vaccino, anche perché si tratta di persone che presentavano patologie pregresse e che assumevano più farmaci contestualmente.

Per tutti i vaccini gli eventi avversi più segnalati sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea. Come atteso, la febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima dose, seguita da cefalea e astenia.

Report AIFA completo sugli effetti avversi segnalati.

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto\\_sorveglianza\\_vaccini\\_COVID-19\\_2.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_2.pdf)

## Il vaccino Covid-19 Janssen.

L'Agenzia Europea per i Medicinali e l'AIFA hanno autorizzato il vaccino COVID-19 Vaccine Janssen (di Johnson & Johnson), basato su vettore adenovirale non-replicativo.

COVID-19 Vaccine Janssen è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia da nuovo coronavirus (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Si tratta di un vaccino monovalente composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, che codifica per la sequenza completa della glicoproteina spike (S) di SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Dopo la somministrazione, la glicoproteina S di SARS-CoV-2 viene espressa in maniera transitoria, stimolando sia anticorpi anti-S neutralizzanti sia altri anticorpi specifici anti-S funzionali, così come risposte immunitarie cellulari dirette contro l'antigene S, che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Il vaccino è somministrato come singola dose da 0,5 mL esclusivamente mediante iniezione per via intramuscolare preferibilmente nel muscolo deltoide del braccio. Non iniettare il vaccino per via intravascolare, endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Vi è la controindicazione all'uso nel caso di ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti presenti nel prodotto.

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota, in quanto è ancora in fase di determinazione dagli studi clinici in corso. La protezione del soggetto vaccinato comincia circa 14 giorni dopo la



vaccinazione. Come con tutti i vaccini, la vaccinazione con COVID-19 Vaccine Janssen potrebbe non proteggere tutti i soggetti vaccinati.

Anche questo vaccino, è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni"; ciò significa che devono essere forniti, da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ulteriori dati di efficacia e sicurezza. L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) esaminerà le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):

[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001306\\_049395\\_RCP.pdf&retry=0&sys=mob13](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_049395_RCP.pdf&retry=0&sys=mob13)

## Istruzioni operative per l'allestimento del vaccino Covid-19 Janssen.

La sospensione che costituisce il vaccino NON deve essere diluita prima della somministrazione.

Dispositivi necessari all'operazione di somministrazione: siringa da 1mL per il prelievo e somministrazione della dose di 0,5 mL; aghi per la somministrazione da 23 G o 25 G.

È indispensabile adottare le necessarie precauzioni per evitare di contaminare la preparazione: disinfettare il ripiano con alcool etilico 70%; delimitare il campo per l'allestimento con adeguato telo sterile; utilizzare guanti sterili; utilizzare i necessari Dispositivi di Protezione Individuale.

<p>La fiala multidose non aperta deve essere conservata in congelatore (-25/-15°C) per max 2 anni, ovvero in frigorifero (2-8 °C) per max 3 mesi.</p> <p><b>Non ricongelare il vaccino dopo lo scongelamento.</b></p> <p>È consigliato tenere le fiale nel confezionamento secondario per proteggerle dalla luce.</p>	
<p>Prima di procedere alla somministrazione, la fiala conservata tra +2/+8°C deve rimanere 15 minuti a temperatura ambiente e poi deve essere ispezionata visivamente.</p> <p>Il vaccino COVID-19 JANSSEN è una sospensione da incolore a leggermente gialla, da limpida a molto opalescente opaca. Smaltire il flaconcino in caso di alterazioni del colore della sospensione o in presenza di particelle visibili.</p> <p><b>Non agitare. Non diluire la sospensione.</b></p>	
<p>Le fiale contengono il volume necessario per la somministrazione di 5 dosi da 0,5 mL.</p> <p><b>Rotare il flaconcino delicatamente per 10 secondi.</b></p> <p>Disinfettare la superficie della fiala con una garza imbevuta di alcool etilico 70% e poi prelevare un minimo eccesso rispetto a 0,5 mL, utilizzando una siringa da 1 mL con un ago calibro 23 o 25 Gauge.</p> <p>Siringa ed ago devono essere sterili.</p>	

<p>Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che si allinei alla linea che segna 0,5 mL sulla siringa. Rimuovere l'ago dalla fiala. <i>Si raccomanda di utilizzare lo stesso ago per prelevare e somministrare la dose quando possibile.</i></p> <p>Qualora il clinico ritenga opportuno sostituire l'ago per la somministrazione e le condizioni nelle quali avviene l'allestimento lo consentano, tirare indietro lo stantuffo della siringa finché una piccola quantità di aria non entri nella siringa prima di rimuovere il primo ago per evitare la perdita di vaccino durante il cambio dell'ago. <b>Non sostituire il primo ago con uno di lunghezza o calibro superiore.</b></p>	
<p>Dopo la prima perforazione della fiala, riportare sull'etichetta la data e l'ora in cui smaltire il flaconcino:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- massimo 6 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C;</li> <li>- fino a 3 ore a temperatura ambiente (massimo 25°C).</li> </ul> <p>Se il vaccino non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'operatore. Smaltire il vaccino se non utilizzato nei limiti di tempo indicati.</p> <p><b>Non congelare.</b></p>	
<p><b>La dose da somministrare deve essere di 0,5 mL.</b></p> <p>Al termine delle somministrazioni, la fiala con il vaccino residuo deve essere smaltita seguendo i protocolli standard.</p> <p>Prima di procedere allo smaltimento è necessario rendere inutilizzabili le fiale sbarrando l'etichetta con una linea nera indelebile e adulterando la soluzione residua con un colorante (tipo eosina) o con altre modalità previste da procedure interne aziendali.</p>	

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata dal momento dell'apertura della fiala (prima perforazione) fino alla somministrazione per non più di 6 ore in frigorifero (2°C – 8°C), ovvero a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per non più di 3 ore.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

## Vaxzevria®: insorgenza di trombosi in combinazione con trombocitopenia.

Vaxzevria® (precedentemente Vaccino COVID-19 AstraZeneca) è indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, è stata osservata molto raramente dopo la vaccinazione con Vaxzevria®. Questo include casi gravi che si presentano come trombosi venosa, anche in siti di insorgenza insoliti come: trombosi cerebrale dei seni venosi, trombosi venosa mesenterica, nonché trombosi arteriosa in concomitanza con trombocitopenia. La maggior parte di questi casi si è verificata in donne di età inferiore ai 60 anni entro i quattordici giorni successivi alla vaccinazione. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale.

Finora, i casi riportati si sono verificati dopo la somministrazione della prima dose di Vaxzevria®. L'esperienza di esposizione alla seconda dose è ancora limitata.

Il Comitato sulla valutazione dei rischi in farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha effettuato un'indagine completa comprendente un'attenta revisione delle segnalazioni presenti in EudraVigilance riguardanti casi di trombi e trombocitopenia

in soggetti che hanno ricevuto il vaccino, prestando particolare attenzione alle informazioni su sesso, età, fattori di rischio, diagnosi COVID-19 (se disponibile), tempo di insorgenza, esito e entità clinica. L'indagine ha incluso anche una revisione della letteratura collegata, un'analisi dei dati osservati/dati attesi condotta sulle segnalazioni di EudraVigilance.

A seguito del contributo di esperti, si ritiene che un disturbo simile alla trombocitopenia atipica indotta da eparina (aHIT) sia l'ipotesi più plausibile, date le somiglianze osservate sia nel profilo sierologico che nella presentazione clinica dei pazienti affetti.

Si ritiene probabile che la sindrome, che assomiglia all'aHIT, riguardi una grave attività auto-anticorpale contro PF<sub>4</sub> che presenta un'elevata affinità di legame. Si è ipotizzato che l'anticorpo stesso possa cambiare la struttura del PF<sub>4</sub>, in modo simile a quanto dimostrato per l'aHIT. È stato osservato che, in tutti i pazienti il cui materiale biologico è stato analizzato, sono stati rilevati alti titoli di anticorpi anti-PF<sub>4</sub>, il che contribuisce a questa ipotesi. Saranno realizzati numerosi studi per identificare l'esatto meccanismo fisiopatologico che causa l'insorgenza di questi eventi trombotici e definire l'entità precisa del rischio.

Mentre si continuano a raccogliere ulteriori



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

evidenze, il PRAC ha raccomandato un aggiornamento delle informazioni del prodotto Vaxzevria® sulla base di quanto noto al momento su questo problema di sicurezza.

Uno di questi aggiornamenti è costituito dall'introduzione della trombocitopenia come reazione avversa al paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), con una frequenza comune considerando i dati degli studi clinici e dall'inclusione della trombosi in combinazione con la trombocitopenia con frequenza molto rara.

AIFA Nota Informativa Importante:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.13\\_NII\\_VAXZEVRIA-COVID-19\\_AZ-vaccine\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.13_NII_VAXZEVRIA-COVID-19_AZ-vaccine_IT.pdf)

## Vaxzevria®: richiamo di EMA all'informazione dei vaccinati.

Casi inusuali di trombi associati a bassi livelli di piastrine si sono verificati in persone che sono state vaccinate con Vaxzevria®.

La possibilità che ciò si verifichi è molto bassa, ma si deve comunque essere consapevoli dei sintomi, in modo da poter ricorrere ad un trattamento medico tempestivo per favorire la ripresa ed evitare complicazioni.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e sintomi di tromboembolismo e trombocitopenia in modo da poter trattare prontamente le persone colpite, in linea con le linee guida disponibili.

Gli operatori sanitari dovrebbero informare i vaccinati che devono consultare un medico se sviluppano:

- sintomi indicativi di trombi quali respiro affannoso, dolore al petto, gonfiore alle gambe, dolore addominale persistente;
- sintomi neurologici come mal di testa grave e persistente e visione offuscata;
- petecchie al di fuori del sito di inoculo dopo pochi giorni dalla vaccinazione.

I benefici del vaccino per le persone cui viene somministrato continuano a superare i rischi. Il vaccino è efficace nella prevenzione della malattia da COVID-19 e nella riduzione dei ricoveri e dei decessi.

Comunicazione EMA:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.07\\_COVID-19%20AstraZeneca\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.07_COVID-19%20AstraZeneca_IT.pdf)

## Vaxzevria®: la posizione del Ministero della Salute italiano.

"Sentito il Presidente del Consiglio Superiore di Sanità, ribadendo che il vaccino Vaxzevria® è approvato a partire dai 18 anni di età, sulla base delle attuali evidenze, tenuto conto del basso rischio di reazioni avverse di tipo tromboembolico a fronte della elevata mortalità da COVID-19 nelle fasce di età più avanzate, si rappresenta che è raccomandato un suo uso preferenziale nelle persone di età superiore ai 60 anni. In virtù dei dati ad oggi disponibili, chi ha già ricevuto una prima dose del vaccino Vaxzevria®, può completare il ciclo vaccinale col medesimo vaccino". Questo è quanto scrive il Dicastero della Salute successivamente alla decisione di EMA.

Il Parere della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA, allegato alla circolare, riporta, inoltre:

- alla luce dei dati attualmente disponibili non è possibile esprimere raccomandazioni circa l'individuazione di specifici fattori di rischio e, nel contempo, non sono identificabili trattamenti preventivi dei suddetti episodi trombotici;
- l'associazione con gli eventi trombotici sopra descritti non è stata riscontrata nei soggetti di età superiore a 60 anni, nei quali l'incidenza dei casi a seguito della vaccinazione risulta addirittura inferiore rispetto a quella attesa.

Si ricorda che la prima limitazione del Vaccino COVID-19 AstraZeneca alla fascia 18-55 anni non era legata a problemi di sicurezza [v. *Farmacovigilanza Flash*. 2021; 2: 3].

Circolare del Ministero della Salute:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/79629\\_1.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/79629_1.pdf)

*Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!*

## Raccomandazioni su regdanvimab per il trattamento di COVID-19.

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale che agisce contro SARS-CoV-2, il virus responsabile di COVID-19. Un anticorpo monoclonale è un tipo di proteina progettata per legarsi ad una struttura specifica (chiamata antigene). Regdanvimab è stato progettato per legarsi alla proteina spike del SARS-CoV-2. Legandosi alla proteina spike, riduce la capacità del virus di penetrare nelle cellule dell'organismo. Si prevede che ciò riduca la necessità di ricovero ospedaliero nei pazienti con COVID-19 di grado da lieve a moderato.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha completato la revisione sull'uso dell'anticorpo monoclonale regdanvimab (CT-P59) per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19. La revisione è stata condotta allo scopo di fornire un parere scientifico armonizzato a livello dell'UE per supportare il processo decisionale nazionale sul possibile uso dell'anticorpo prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'Agenzia ha concluso che regdanvimab può essere utilizzato per il trattamento di COVID-19 confermata in pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso la forma severa della malattia.

Le raccomandazioni dell'EMA fanno seguito alla revisione dei dati

provenienti da uno studio in corso che analizza gli effetti di regdanvimab in pazienti ambulatoriali adulti con sintomi di COVID-19 da lievi a moderati, che non hanno bisogno di ossigeno supplementare. I risultati della prima parte dello studio indicano che regdanvimab può diminuire il tasso di ospedalizzazione. Tuttavia, tali risultati non sono stati sufficientemente solidi da permettere di trarre conclusioni definitive circa i benefici del medicinale in questo momento. In termini di sicurezza, gli effetti indesiderati segnalati sono stati per la maggior parte lievi o moderati. Non si possono escludere reazioni correlate all'infusione (comprese reazioni allergiche) e gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti per l'eventuale insorgenza di tali reazioni.

Nonostante le incertezze, il CHMP ha concluso che regdanvimab può essere considerato un'opzione terapeutica per i pazienti ad alto rischio di progressione verso COVID-19 severa, sulla base di una ragionevole probabilità che il medicinale possa apportare benefici clinici e di una bassa probabilità che possa arrecare un danno.

Comunicazione EMA:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.03.26\\_com-EMA\\_Regdanvimab\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.03.26_com-EMA_Regdanvimab_IT.pdf).

## Stop al vaccino Janssen negli States.

6 casi di trombosi cerebrale dei seni venosi in concomitanza con trombocitopenia osservati in donne di età compresa tra 18 e 48 anni, comparsi tra 6 e 13 giorni dopo la vaccinazione, fermano "precauzionalmente" l'immunizzazione con COVID-19 vaccine Janssen negli United States.

Dichiarazione congiunta CDC e FDA:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>.

# Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

Inquadra il QR Code per accedere alla piattaforma VIGIFARMACO



ASL VC

S.S. Risk Management  
Responsabile dr. Germano Giordano  
c.so M. Abbiate, 21  
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593501

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

*Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.*

*In modo particolare, si richiede la segnalazione di:*

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Edizione redatta da: Roberto Corgnati, Damiana Mazzei

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!