



ASL VC



# FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 5, No. 4, Aprile 2021.



## 4° rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19.

Al 26/04/2021, risultano somministrate un totale di 18.148.394 dosi di vaccino, di cui Comirnaty® per il 70,9%, Vaxzevria® per il 22%, COVID-19 Vaccino Moderna® per il 7% e COVID-19 Vaccino Janssen® per lo 0,1%.

Il numero di segnalazioni di sospetta reazione avversa inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) alla stessa data è di 56.110 schede, con un tasso di segnalazione di 309 ogni 100.000 dosi somministrate.

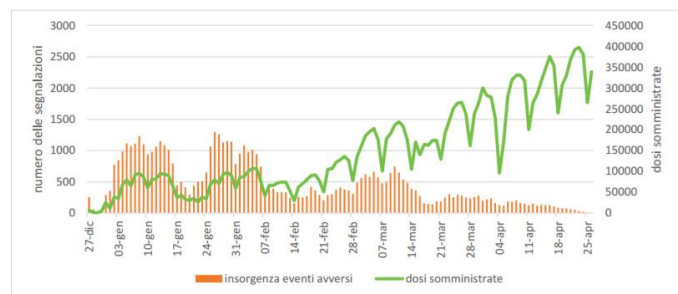
La maggior parte di queste segnalazioni sono relative al vaccino Comirnaty® (75%), seguito dal vaccino Vaxzevria® (22%). Le segnalazioni relative al vaccino Moderna rappresentano il 3% del totale. Al 26/04/2021, non sono presenti segnalazioni relative al vaccino COVID-19 Vaccino Janssen®.

I relativi tassi di segnalazione dei diversi vaccini sono: Comirnaty® 328, Vaxzevria® 129 e COVID-19 Vaccino Moderna® 309.

Nei primi 2 mesi, circa, della campagna, l'andamento delle segnalazioni è proporzionale a quello delle dosi somministrate. Successivamente, l'aumento del numero di somministrazioni non si associa ad un concomitante incremento delle segnalazioni. Questo effetto "plateau" può essere in parte attribuito ad un ritardo di inserimento delle segnalazioni rispetto alla data di insorgenza dell'evento avverso e/o della somministrazione del vaccino, in parte alla riduzione nel numero di segnalazioni di eventi avversi noti e frequenti, a seguito delle maggiori conoscenze sulla sicurezza dei vaccini. Inoltre, la popolazione dei vaccinati, inizialmente composta prevalentemente da operatori sanitari, più orientati alla segnalazione di eventi avversi, è ora maggiormente rappresentata da cittadini che più raramente effettuano segnalazioni con le diverse modalità disponibili.

L'età media delle persone è 47 anni (range di età 0,1-104 anni). Come già osservato nei precedenti Rapporti, il tasso di segnalazione è maggiore e relativamente costante nelle fasce di età più giovani (fino

Distribuzione delle segnalazioni inserite nella RNF per data di insorgenza dell'evento, in funzione delle dosi di vaccino somministrate



### In questo numero

4° rapporto sulla sorveglianza dei vaccini COVID.	1
Vaxzevria®: trombosi con trombocitopenia.	2
Vaccino COVID-19 Janssen e rari casi di trombosi.	2
Più eventi se la seconda dose è diversa.	2
Contraccettivi ormonali: rischio di tromboembolia.	3
EYLEA® e aumento della pressione intraoculare.	3
Ifosfamide: tossicità a carico del SNC.	3
Vaxzevria®: benefici e rischi nel contesto.	4
Comirnaty®: in frigo (2-8 °C) per un mese.	4

### Cos'è il tasso di segnalazione?

Il tasso di segnalazione è il rapporto fra il numero di segnalazioni inserite nel sistema di Farmacovigilanza rispetto al numero di dosi somministrate, al momento dell'estrazione dei dati. Questo valore viene riportato come numero di segnalazioni che si osservano ogni 100.000 dosi somministrate, in maniera tale da ottenere una misura standardizzata e confrontabile del funzionamento del sistema.

a 60 anni), per poi diminuire nelle fasce d'età più avanzate, in linea con quanto riportato negli studi clinici pre-autorizzativi.

A fronte di un'esposizione del 57% delle dosi somministrate nel sesso femminile, il 75% delle segnalazioni riguarda le donne, con un tasso di segnalazione di 404, e il 24% gli uomini, con un tasso di segnalazione di 176, indipendentemente dalla dose e dal vaccino somministrato. Questa differenza si mantiene pressoché costante nelle varie classi di età.

Come riportato nei precedenti Rapporti, indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, la reazione si è verificata nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo nella maggior parte dei casi (85% circa) e solo più raramente l'evento si è verificato oltre le 48 ore successive.

Il 91% delle segnalazioni sono riferite ad eventi non gravi, con un tasso di segnalazione pari a 282; le segnalazioni gravi corrispondono all'8,6% del totale, con un tasso di 27 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate. I tassi di segnalazione degli eventi gravi dei singoli vaccini sono 24 per Comirnaty®, 18 per Moderna e 39 per Vaxzevria®, ogni 100.000 dosi somministrate.

Sono state inserite 223 segnalazioni con esito "decesso", con un tasso di segnalazione dei casi fatali di 1,23; il 55,6% dei casi riguarda donne, l'età media è di 79,1±15,9 anni (range 26-104 anni).

Report AIFA completo sugli effetti avversi segnalati.

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto\\_sorveglianza\\_vaccini\\_COVID-19\\_4.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_4.pdf)

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.



## Vaxzevria®: trombosi in combinazione con trombocitopenia.

Vaxzevria® 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®. Sono inclusi casi gravi che si presentano come trombosi venosa, anche in siti di insorgenza insoliti come: trombosi cerebrale dei seni venosi, trombosi venosa mesenterica, 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 esito fatale.

A seguito di un'indagine completa effettuata dal Comitato sulla valutazione dei rischi in farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) 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 sia 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. 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



## Vaccino COVID-19 Janssen e rari casi di trombosi.

Il Comitato per la Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che alle informazioni sul prodotto, per il vaccino COVID-19 Janssen, deve essere aggiunta un'avvertenza inerente "trombi inusuali associati a livelli bassi di piastrine". Questi eventi dovrebbero essere elencati tra gli effetti indesiderati molto rari del vaccino.

Per raggiungere le sue conclusioni, il PRAC ha preso in considerazione tutte le prove attualmente disponibili, inclusi otto casi gravi di trombi inusuali associati a livelli bassi di piastrine provenienti dagli Stati Uniti, uno dei quali con esito fatale. Alla data del 16 aprile 2021, oltre 7 milioni di persone hanno ricevuto il vaccino Janssen negli Stati Uniti.

Tutti i casi si sono verificati in persone di età inferiore a 60 anni entro tre settimane dalla vaccinazione, principalmente donne. Non sono stati confermati fattori di rischio specifici.

Il PRAC ha osservato che i trombi si sono verificati principalmente in siti inusuali, come le vene del cervello (trombosi del seno venoso cerebrale - CVST) e dell'addome (trombosi venosa splancnica) e nelle arterie, insieme a bassi livelli di piastrine nel sangue e talvolta a sanguinamento. I casi esaminati erano molto simili ai casi verificatisi con il vaccino COVID-19 sviluppato da AstraZeneca - Vaxzevria®.

Gli operatori sanitari e le persone che riceveranno il vaccino devono essere informati della possibilità che si verifichino casi molto rari di trombi associati a bassi livelli di piastrine nel sangue, entro tre settimane dalla vaccinazione.

Comunicazione EMA:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.20\\_con-EMA\\_COVID-19\\_Janssen\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.20_con-EMA_COVID-19_Janssen_IT.pdf)

Nota Informativa Importante:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.26\\_NII\\_COVID-19\\_Vaccino\\_Janssen\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.26_NII_COVID-19_Vaccino_Janssen_IT.pdf)



trombotici e definire l'entità esatta del rischio.

Gli operatori sanitari devono vigilare su segni e sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia e informare di conseguenza i vaccinati. In particolare, i sintomi da osservare sono i seguenti: respiro affannoso; dolore al petto; gonfiore alle gambe; dolore addominale persistente; sintomi neurologici, come mal di testa grave e persistente o visione offuscata; piccoli lividi sulla pelle al di fuori del sito di iniezione.

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

Nota Informativa Importante:

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



## Più eventi avversi se la seconda dose è con vaccino diverso.

Secondo una lettera di ricerca pubblicata su Lancet, quando si procede con vaccini diversi alle due dosi necessarie per l'immunizzazione da Sars-CoV-2 si hanno reazioni avverse, da lievi a moderate, più frequenti rispetto a quando vengono usate due dosi dello stesso vaccino.

I dati provengono da risultati preliminari dello studio Com-COV, iniziato da pochi mesi in Gran Bretagna per indagare se e come sia possibile alternare dosi dei vaccini Oxford-AstraZeneca (ChAd) e Pfizer (BNT).

463 partecipanti sono stati assegnati casualmente a quattro gruppi con combinazione diversa tra prima e seconda dose (ChAd/ChAd, ChAd/BNT, BNT/BNT, BNT/ChAd) con un intervallo di 28 giorni e 367 partecipanti randomizzati ai quattro gruppi, ma con un intervallo massimo tra le dosi di 84 giorni. Tra i 463 partecipanti con intervallo tra le dosi di 28 giorni, l'età media era di 57 anni (range 50-69) e 212 (46%) di loro erano donne.

Somministrando con un intervallo di quattro settimane il vaccino Pfizer-Biontech seguito da Oxford-Astrazeneca oppure Oxford-Astrazeneca seguito da Pfizer-Biontech si verificano reazioni avverse più frequenti dopo la seconda dose rispetto alle vaccinazioni non miste, anche se eventuali reazioni avverse sono state di breve durata e non si sono verificati altri problemi di sicurezza.

Gli autori sottolineano che non ci sono problemi o segnali di sicurezza e che i dati finora in loro possesso non indicano se la risposta immunitaria possa essere influenzata o meno.

Lancet 2021 – DOI:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6)

**Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)

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



## Contraccettivi ormonali combinati: rischio di tromboembolia.

Una rivalutazione a livello europeo dei contraccettivi ormonali combinati (COC) ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).

Esiste un buon livello di evidenza sulle differenze tra i diversi COC e il loro rischio di tromboembolia venosa (TEV), a seconda del tipo di progestinico che contengono.

I dati attualmente disponibili indicano che, tra i COC, quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone o norgestimato hanno un rischio più basso di TEV rispetto agli altri contraccettivi ormonali combinati.

Il rischio relativo rispetto a levonorgestrel risulta il seguente: norgestimato e noretisterone 1,0; gestodene, desogestrel e drospirenone 1,5-2,0; dienogest 1,6; etonogestrel e norelgestromina 1,0-2,0. Per alcuni principi attivi (clormadinone e nomegestrolo acetato), al momento, non ci sono dati sufficienti per conoscere come il loro rischio associato si rapporta con i medicinali a più basso rischio.

Le agenzie regolatorie ricordano che al

momento della prescrizione dei COC, si devono valutare con attenzione i fattori di rischio individuali delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV, nonché il diverso rischio di TEV tra i medicinali. I fattori di rischio vanno rivalutati con regolarità.

I benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne.

Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo.

Non vi è alcuna evidenza di differenze tra i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg) per quanto riguarda il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).

I medici devono sensibilizzare le pazienti sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC.

Il rischio di TEV è più elevato durante il primo anno di utilizzo di qualsiasi COC o quando se ne ricominci l'utilizzo dopo una sospensione di 4 o più settimane. Il rischio di TEV è anche più elevato in presenza di fattori di rischio



intrinseci; questi cambiano nel tempo, perciò il rischio individuale deve essere rivalutato periodicamente.

Una percentuale significativa di eventi tromboembolici non sono preceduti da segni o sintomi evidenti.

Allegati alla [Nota Informativa Importante](#):

- [lista di controllo](#) (checklist) che i medici prescrittori possono consultare con la donna al fine di prescrivere il COC appropriato;
- [scheda informativa](#) per la paziente che riporta i segni ed i sintomi più importanti di TEV e TEA affinché le donne ne siano a conoscenza.



## EYLEA®: aumento della pressione intraoculare.

L'aumento della pressione intraoculare è una nota reazione avversa da farmaco associata alle iniezioni intravitreali in generale, comprese quelle con Eylea®. Sono stati, però, riportati casi di aumento della pressione intraoculare con maggior frequenza (aumento stimato in circa sette volte) quando viene usata la siringa preriempita di Eylea®, rispetto alla somministrazione della soluzione iniettabile di Eylea® in fiala, con la siringa Luer-lock.

Si sospetta che una manipolazione non corretta durante la preparazione e l'iniezione sia la causa più probabile dei casi osservati di aumento della pressione intraoculare con la siringa preriempita di Eylea®.

Le iniezioni devono essere eseguite da Operatori Sanitari che abbiano familiarità con la manipolazione di questa presentazione del farmaco. Il corretto utilizzo della siringa preriempita e la formazione sono fondamentali per mitigare questo rischio:

- utilizzare un ago da iniezione 30G x 1/2 pollici;
- controllare sempre che l'eccesso di volume/bolle d'aria nella siringa preriempita venga eliminato prima dell'uso: la base della punta arrotondata dello stantuffo (non l'apice) dev'essere allineata con la linea nera di misurazione sulla siringa;
- premere accuratamente l'asta dello stantuffo;
- somministrare l'esatta dose raccomandata e non iniettare ulteriore volume residuo, poiché un aumento del volume d'iniezione può portare ad un aumento clinicamente rilevante della pressione intraoculare.
- valutare il visus del paziente e controllare la pressione intraoculare immediatamente dopo l'iniezione intravitreale.

Nota Informativa Importante:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.15\\_NII\\_Eylea\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1313724/2021.04.15_NII_Eylea_IT.pdf).



## Ifosfamide: tossicità a carico del SNC.

La somministrazione di ifosfamide può causare encefalopatia e altri effetti neurotossici; questi effetti indesiderati noti e molto comuni sono generalmente reversibili.

Una revisione di tutti i dati disponibili sull'encefalopatia indotta da ifosfamide ha concluso che l'aumento del rischio di encefalopatia con ifosfamide fornita in soluzione non può essere né confermato né escluso a causa delle limitazioni dei dati.

La tossicità a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) indotta dall'ifosfamide può manifestarsi entro poche ore o pochi giorni dalla somministrazione e, nella maggior parte dei casi, si risolve entro 48-72 ore dall'interruzione di ifosfamide. Se si sviluppa tossicità a carico del SNC, la somministrazione di ifosfamide deve essere interrotta.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per i sintomi di encefalopatia, in particolare se i pazienti sono a maggior rischio di encefalopatia. I sintomi possono includere confusione, sonnolenza, coma, allucinazioni, visione offuscata, comportamento psicotico, sintomi extrapiramidali, incontinenza urinaria e convulsioni.

La tossicità sul SNC sembra essere dose-dipendente. I fattori di rischio favorevoli lo sviluppo di encefalopatia associata a ifosfamide comprendono ipoalbuminemia, funzionalità renale compromessa, performance status basso, malattia pelvica e trattamenti nefrotossici precedenti o concomitanti, incluso cisplatino.

A causa dei potenziali effetti additivi, i medicinali che agiscono sul SNC (come antiemetici, sedativi, narcotici o antistaminici) devono essere usati con particolare cautela o, se necessario, interrotti in caso di encefalopatia indotta da ifosfamide.

Nota Informativa Importante:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.23\\_com-EMA\\_ifosfamide\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.23_com-EMA_ifosfamide_IT.pdf).

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



## Vaxzevria®: benefici e rischi nel contesto.

Vaxzevria® (precedentemente denominato COVID-19 Vaccine AstraZeneca) è autorizzato nell'UE per prevenire COVID-19, che può provocare condizione grave e decesso. La malattia può avere anche conseguenze a lungo termine in persone di tutte le età, comprese quelle altrimenti sane.

I benefici di Vaxzevria® superano i rischi negli adulti di tutte le fasce di età; tuttavia, dopo la vaccinazione, si sono verificati casi molto rari di coaguli di sangue associati a bassi livelli di piastrine.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha analizzato i benefici del vaccino e il rischio di insoliti coaguli di sangue associati a bassi livelli di piastrine nelle diverse fasce di età, alla luce dei tassi di infezione mensili: basso (55 ogni 100.000 persone), medio (401 ogni 100.000 persone) e elevato (886 ogni 100.000 persone).

Nell'analisi è stata presa in considerazione la prevenzione di ricoveri ospedalieri, ricoveri in terapia intensiva e decessi dovuti a COVID-19, sulla base di diverse ipotesi di efficacia del vaccino per contestualizzare l'insorgenza di questi coaguli di sangue insoliti.

È stato dimostrato che i benefici della vaccinazione aumentano con l'aumento dell'età e del tasso di infezione.

Il comitato ha raccomandato di continuare a somministrare una seconda dose di Vaxzevria® da 4 a 12 settimane dopo la prima dose, in linea con le informazioni sul prodotto.

L'esposizione e il follow-up non sono stati sufficientemente ampi per stabilire se il rischio di coaguli di sangue associati a bassi livelli di piastrine nel sangue dopo una seconda dose possa essere diverso dal rischio dopo la prima dose.

Comunicazione EMA:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.23\\_com-EMA\\_COVID-19\\_AstraZeneca\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.04.23_com-EMA_COVID-19_AstraZeneca_IT.pdf)

Rappresentazione grafica dei risultati:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/chmp-annex/annex-vaxzevria-art53-visual-risk-contextualisation_en.pdf)



## Comirnaty®: a 2-8 °C per 31 giorni.

Il CHMP dell'EMA ha raccomandato una modifica alle condizioni di conservazione approvate di Comirnaty®, il vaccino COVID-19 sviluppato da BioNTech e Pfizer, che faciliterà la manipolazione del vaccino nei centri di vaccinazione in tutta l'Unione europea (UE).

Questa modifica estende il periodo di conservazione approvato del flaconcino scongelato non aperto a 2-8 °C (cioè in un normale frigorifero dopo aver tolto le condizioni di congelamento) da cinque giorni a un mese (31 giorni).

La modifica è stata approvata in seguito alla valutazione di ulteriori dati di studi di stabilità presentati all'EMA dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Le modifiche descritte saranno incluse nelle informazioni pubblicamente disponibili su Comirnaty® e saranno implementate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'etichettatura del prodotto aggiornata.

Comunicazione EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/more-flexible-storage-conditions-biontechpfizers-covid-19-vaccine>

**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!**