

BNT162b2

5.3.6 Analiza zbiorcza raportów zdarzeń niepożądanych po wydaniu pozwolenia

**5.3.6 ANALIZA SKUMULOWANA ZDARZENIA NIEPOŻĄDANEGO PO ZEZWOLENIU
RAPORTY DOTYCZĄCE PF-07302048 (BNT162B2) OTRZYMANE W OKRESIE 28-LUT-2021**

Raport przygotowany przez:
Bezpieczeństwo na całym świecie
Pfizer

Informacje zawarte w tym dokumencie są zastrzeżone i poufne. Jakiegokolwiek ujawnienie, powielanie, dystrybucja lub inne rozpowszechnianie tych informacji poza firmą Pfizer, jej Podmiotami Stowarzyszonymi, Licencjobiorcami lub Agencjami regulacyjnymi są surowo zabronione. O ile nie uzgodniono inaczej na piśmie, akceptując lub przeglądając te materiały, zgadzasz się zachować takie informacje w tajemnicy i nie ujawniać ich innym (z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to wymagane przez obowiązujące prawo), ani używać go do nieuprawnionych celów.

090177e196ea1800\Approved\Approved On: 30-Apr-2021 09:26 (GMT)

SPIS TREŚCI

LISTA TABEL.....	3
LISTA WYKRESÓW	3
DODATKI	3
LISTA SKRÓTÓW.....	4
1. WPROWADZENIE	5
2. METODOLOGIA	5
3.RESULTATY	6
3.1. DANE Bezpieczeństwa.....	6
3.1.1. Przegląd ogólny.....	6
3.1.2. Podsumowanie obaw dotyczących bezpieczeństwa w amerykańskim planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	9
3.1.3. Przegląd zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI)	16
3.1.4. Błąd leków	26
4. DYSKUSJA.....	28
5. PODSUMOWANIE I KONKLUZJA	29

Ogólny przegląd: wybrane cechy wszystkich otrzymanych spraw

WYKAZ TABEL

Tabela 1.	Ogólny przegląd: wybrane cechy wszystkich otrzymanych spraw w okresie sprawozdawczym.....	7
Tabela 2.	Zdarzenia zgłoszone w $\geq 2\%$ przypadków.....	8
Tabela 3.	Względy bezpieczeństwa.....	9
Tabela 4.	Ważne zidentyfikowane ryzyko.....	10
Tabela 5.	Ważne potencjalne ryzyko.....	11
Tabela 6.	Opis brakujących informacji.....	12
Tabela 7.	Ocena AESI dla BNT162b2.....	16
Tabela 8.	ME PT według powagi ze współkojarzeniem lub bez współkojarzenia szkody (do 28 lutego 2021)	27

WYKAZ RYSUNKÓW

RYSUNEK 1.	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych 13vPnC według klas układów narządów i powagi zdarzeń	8
------------	---	---

DODATKI

ZAŁĄCZNIK 1 WYKAZ NIEPOŻĄDANYCH ZDARZEŃ O SPECJALNYM ZAINTERESOWANIU	30
--	----

LISTA SKRÓTÓW

Acronim	Termin
AE	efekt niekorzystny
AESI	zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu
BC	Współpraca z Brighton
CDC	Centra Kontroli i Zapobiegania Chorobom
COVID-19	choroba koronawirusowa 2019
DLP	punkt blokady danych
EUA	zezwoleń na użycie awaryjne
HLGT	(MedDRA) Termin wysokiego poziomu grupy
HLT	(MedDRA) Termin wysokiego poziomu
MAH	posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
MedDRA	słownik medyczny do czynności regulacyjnych
MHRA	Agencja Regulacyjna ds. Leków i Punktów Opieki Zdrowotnej
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PT	(MedDRA) Preferowany termin
PVP	plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
RT-PCR	Reakcja łańcuchowa odwrotnej transkrypcji-polimerazy
RSI	referencyjne informacje dotyczące bezpieczeństwa
TME	wydarzenie medyczne ukierunkowane
SARS-CoV-2	koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2
SMQ	standaryzowane zapytanie MedDRA
SOC	(MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów
UK	Zjednoczone Królestwo
US	Stany Zjednoczone
VAED	choroba wzmocniona poszczepienna
VAERD	związana ze szczepionką nasiloną choroba układu oddechowego
VAERS	system zgłaszania niepożądanych zdarzeń poszczepiennych

1. WPROWADZENIE

Odsyłamy do wniosku o uwagi i porady złożonego 4 lutego 2021 r. w sprawie propozycji Pfizer/BioNTech dotyczącej danych klinicznych i danych dotyczących bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia pakiet dla Biologics License Application (BLA) dla naszej eksperymentalnej COVID-19 szczepionki (BNT162b2). Dalsze odniesienie do odpowiedzi Agencji z dnia 9 marca 2021 r. na ten wniosek, a w szczególności do następującego wniosku Agencji.

„Miesięczne raporty o bezpieczeństwie koncentrują się przede wszystkim na zdarzeniach, które wystąpiły w okresie raportowania i zawierają informacje nieistotne dla zgłoszenia BLA, takie jak wykazy zdarzeń niepożądanych według kraju. Najbardziej interesuje nas zbiorcza analiza danych dotyczących bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, aby wesprzeć Twoje przyszłe zgłoszenie BLA. Prześlij zintegrowaną analizę swojego skumulowane dane dotyczące bezpieczeństwa porejestracyjne, w tym dane porejestracyjne w USA i za granicą doświadczenie, w nadchodzącym zgłoszeniu BLA. Proszę dołączyć skumulowaną analizę ważnych zidentyfikowanych zagrożeń, ważnych potencjalnych zagrożeń i obszarów ważnych, braków informacji określonych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a także zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu i błędów w podaniu szczepionki (niezależnie od tego, czy są one związane ze zdarzeniem niepożądanym). Proszę również dołączyć dane dotyczące dystrybucji i analizę najczęstszych zdarzeń niepożądanych. Ponadto prosimy o przesłanie zaktualizowanego planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wraz ze zgłoszeniem BLA”.

Niniejszy dokument zawiera zintegrowaną analizę skumulowanych danych dotyczących bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, w tym zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wydaniu pozwolenia w Stanach Zjednoczonych i innych krajach, otrzymanych do dnia 28 lutego 2021 r.

2. METODOLOGIA

Firma Pfizer jest odpowiedzialna za zarządzanie danymi dotyczącymi bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia w imieniu MAH BioNTech zgodnie z obowiązującą umową o nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Dane z BioNTech są uwzględniane w raporcie, gdy ma to zastosowanie.

Baza danych bezpieczeństwa firmy Pfizer zawiera przypadki zdarzeń niepożądanych zgłoszonych spontanicznie do firmy Pfizer, przypadki zgłoszone przez organy służby zdrowia, przypadki opublikowane w literaturze medycznej, przypadki z programów marketingowych, sponsorowanych przez firmę Pfizer, badań nieinterwencyjnych oraz przypadki poważnych zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniach klinicznych, niezależnie od oceny związku przyczynowego. Należy wziąć pod uwagę ograniczenia zgłaszania zdarzeń niepożądanych leku po wprowadzeniu do obrotu, podczas interpretacji tych danych:

- Zgłoszenia są składane dobrowolnie, a skala zaniżania jest nieznana. Niektóre z czynników, które mogą mieć wpływ na to, czy zdarzenie zostanie zgłoszone, obejmują: długość czas od wprowadzenia leku na rynek, udział leku w rynku, reklama leku lub zdarzenia niepożądanego, powagę reakcji, działania regulacyjne, świadomość pracowników służby zdrowia i konsumentów na temat zgłaszania niepożądanych zdarzeń związanych z narkotykami oraz spory sądowe.
- Ponieważ na zgłoszenie zdarzenia niepożądanego wpływa wiele czynników zewnętrznych, system spontanicznego raportowania daje proporcje raportowania, a nie współczynniki zapadalności. W rezultacie generalnie nie jest właściwe dokonywanie porównań między lekami za pomocą tych

proporcji; system spontanicznego raportowania powinien być używany do wykrywania sygnałów, a nie do testowania hipotez.

- W niektórych raportach brakuje informacji klinicznych (takich jak historia medyczna, potwierdzenie diagnozy, czas od zażycia leku do zachorowania, dawka i stosowanie leków towarzyszących) lub są one niekompletne, a informacje dotyczące obserwacji mogą być niedostępne.
- Nagromadzenie raportów o zdarzeniach niepożądanych (AER) niekoniecznie wskazuje, że konkretne AE zostało spowodowane przez lek; zdarzenie może być raczej spowodowane chorobą podstawową lub innym czynnikiem (czynnikami), takim jak przeszła historia medyczna lub współistniejące lek.
- Wśród zgłoszeń zdarzeń niepożądanych otrzymanych do bazy danych bezpieczeństwa firmy Pfizer w okresie skumulowanym, tylko te posiadające pełny cykl "workflow" w bazie danych bezpieczeństwa (co oznacza, że przeszły do statusu przepływu pracy Dystrybucja lub Zamknięty) są uwzględniane w miesięcznym SMSR. Takie podejście zapobiega włączaniu spraw, które nie zostały w pełni przetworzone, a zatem nie odzwierciedlają dokładnie ostatecznych informacji. Ze względu na dużą liczbę otrzymanych spontanicznie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dla produktu, podmiot odpowiedzialny nadał priorytet rozpatrywaniu poważnych przypadków w celu dotrzymania przyspieszonych terminów zgłaszania przez przepisy i zapewnienia, że zgłoszenia te są dostępne w celu wykrywania sygnałów i działań związanych z oceną. Zwiększona liczba zgłoszeń nie wpłynęła na przetwarzanie spraw w przypadku poważnych zgłoszeń, a wskaźniki zgodności są nadal monitorowane co tydzień, a w razie potrzeby podejmowane są natychmiastowe działania w celu zachowania zgodności z obowiązkiem przyspieszonego zgłaszania. Niepoważne przypadki są wpisane do bazy danych bezpieczeństwa nie później niż 4 dni kalendarzowe od otrzymania. Wejście do bazy danych zawiera kodowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych; pozwala to na ręczny przegląd odbieranych zdarzeń, ale może nie obejmować natychmiastowego przetwarzania sprawy do zakończenia. Sprawy niecierpiące są rozpatrywane jak najszybciej i nie później niż 90 dni od otrzymania. Firma Pfizer podjęła również wiele działań, aby złagodzić duży wzrost raporty o zdarzeniach niepożądanych. Obejmuje to znaczące ulepszenia technologii i proces i rozwiązania przepływu pracy, a także zwiększenie liczby wprowadzanych danych i spraw przetwarzanych przez kolegów. Do tej pory firma Pfizer zatrudniła około dodatkowych (B) (4) pracowników pełnoetatowych (FTE). Każdego miesiąca dołącza ich więcej, a oczekiwana suma przekroczy (b) (4) dodatkowych środków do końca czerwca 2021 r.

3. RESULTATY

3.1. Baza danych bezpieczeństwa

3.1.1. Przegląd ogólny

Szacuje się, że około (b) (4) dawek BNT162b2 zostało wysłanych na cały świat od momentu otrzymania pierwszego tymczasowego zezwolenia na dostawę awaryjne w dniu 1 grudnia 2020 r. do 28 lutego 2021 r.

Łącznie zgłoszono 34 762 przypadków. Większość przypadków (34 762) wpłynęła ze Stanów Zjednoczonych (13 739), Wielkiej Brytanii (13 404) Włoch (2 578), Niemiec (1913), Francji (1506), Portugalii (866) i Hiszpanii (756); pozostałe 7324 zostały rozdzielone między 56 innych krajów.

Tabela 1 poniżej przedstawia główne cechy całości przypadków.

Table 1. Ogólny przegląd: wybrane cechy wszystkich spraw otrzymanych w okresie sprawozdawczym

	Characteristics	Relevant cases (N=42086)
Płeć:	Kobiety	29914
	Mężczyźni	9182
	Bez danych	2990
zakres wiekowy (lata): 0.01 -107 lat Średnia = 50.9 years n = 34952	≤ 17	175 ^a
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Nieznana	6876
Wynik sprawy:	wyzdrowienie/w trakcie zdrowienia	19582
	wyzdrowienie z następstwami	520
	bez ozdrowienia w momencie zgłoszenia	11361
	śmiertelny	1223
	Nieznane	9400

a. w 46 przypadkach zgłoszono wiek <16 lat, a w 34 przypadkach <12 lat.

Jak pokazano na Rycinie 1, System Klas Organów (SOC), który zawierały największą liczbę ($\geq 2\%$) zdarzeń w całym zbiorze danych, były zaburzenia ogólne i miejsce podania stany chorobowe (51 335 AE), zaburzenia układu nerwowego (25 957), mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej (17 283), zaburzenia żołądka i jelit (14 096), skóry i zaburzenia tkanki podskórnej (8476), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8848), infekcje i zarażenia pasożytnicze (4610), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (5590) oraz badania (3693).

Wykres 1. Całkowita liczba AE BNT162b2 według klasyfikacji układów i narządów i powagi zdarzenia

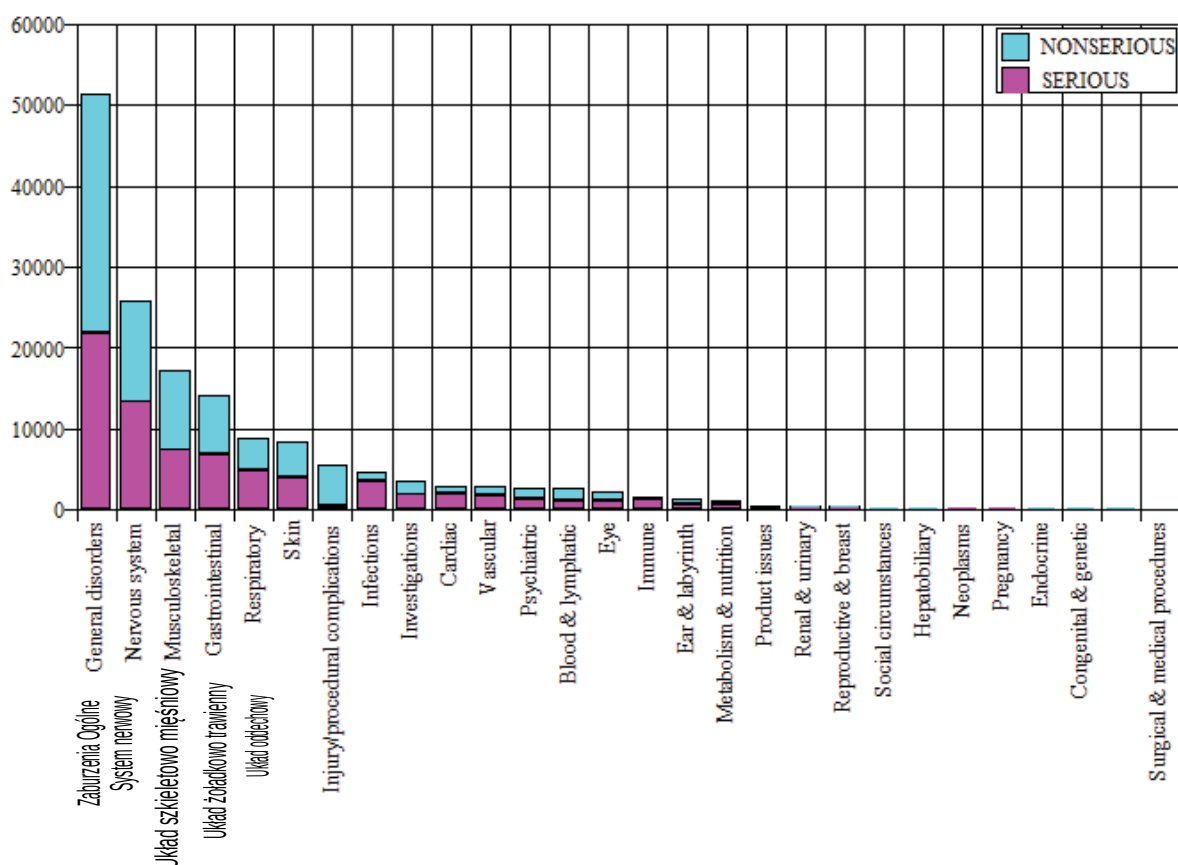


Tabela 2 przedstawia najczęściej ($\geq 2\%$) zgłaszane PT MedDRA (wersja 23.1) w ogólnym zbiorze danych (do 28 lutego 2021 r.),

Tabela 2. Zdarzenia zgłoszone w $\geq 2\%$ przypadków

MedDRA SOC	MedDRA PT	Narastająco do 28 lutego 2021 r. AEs (AERP%) N = 42086
Krew i układ limfatyczny zaburzenia		
	Limfadenopatia	1972 (4.7%)
Zaburzenia serca		
	Częstoskurcz	1098 (2.6%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		
	Mdłości	5182 (12.3%)
	Biegunka	1880 (4.5%)
	Wymioty	1698 (4.0%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	gorączka	7666 (18.2%)
	zmęczenie	7338 (17.4%)
	dreszcze	5514 (13.1%)
	ból w miejscu szczepienia	5181 (12.3%)

Tabela 2. Zdarzenia zgłoszone w $\geq 2\%$ przypadków

		Narastająco do 28 lutego 2021 r.
MedDRA SOC	MedDRA PT	AEs (AERP%) N = 42086
	Ból	3691 (8.8%)
	Złe samopoczucie	2897 (6.9%)
	Astenia	2285 (5.4%)
	Lek nieskuteczny	2201 (5.2%)
	Rumień w miejscu szczepienia	30 (2.2%)
	Obrzęk w miejscu szczepienia	913 (2.2%)
	Choroba grypopodobna	835 (2%)
Infekcje i infestacje		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
	użycie poza etykietą	
	Problem z użyciem produktu	828 (2.0%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Bóle mięśniowe	4915 (11.7%)
	Ból kończyn	3959 (9.4%)
	Ból stawów	3525 (8.4%)
Zaburzenia układu nerwowego		
	Ból głowy	10131 (24.1%)
	Zawroty głowy	3720 (8.8%)
	Parestesie	1500 (3.6%)
	Niedoczulica	999 (2.4%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Duszność	2057 (4.9%)
	Kaszel	1146 (2.7%)
	Ból jamy ustnej i gardła	948 (2.3%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Świąd	1447 (3.4%)
	Wysypka	1404 (3.3%)
	Rumień	1044 (2.5%)
	Nadpotliwość	900 (2.1%)
	Pokrzywka	862 (2.1%)
Całkowita liczba zdarzeń		93473

3.1.2. Podsumowanie obaw dotyczących bezpieczeństwa w amerykańskim

planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Tabela 3. Kwestie bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane zagrożenia	Anafilaksja
Ważne potencjalne zagrożenia	Zaawansowana choroba układu oddechowego związana ze szczepionką (VAED), w tym zaawansowana choroba układu oddechowego związana ze szczepionką (VAERD)
Brakująca informacja	Stosowanie w ciąży i laktacji Stosowanie u dzieci w wieku <12 lat Skuteczność szczepionki

Table 4. Ważne zidentyfikowane ryzyko

Temat	Opis														
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Ocena przypadków po autoryzacji (łącznie do 28 lutego 2021 r.) Całkowita liczba przypadków w okresie sprawozdawczym (N=42086)														
Anafilaksja	Od czasu pierwszego tymczasowego zezwolenia na dostawy awaryjne na mocy rozporządzenia 174 w UK (01 grudnia 2020) i do 28 lutgo 2021, 1833 potencjalnie istotne przypadki zostały odzyskane ze strategii poszukiwawczej reakcji anafilaktycznej SMQ (wąskiej i szerokiej), używając algorytmu MedDRA. Te przypadki były indywidualnie odzyskane i oceniane według definicji Brighton Collaboration (BC) i stopnia pewności diagnostycznej, jak to ukazano w tabeli poniżej: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Brighton Collaboration - poziom</th><th>Liczba przypadków</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BC 1</td><td>290</td></tr> <tr> <td>BC 2</td><td>311</td></tr> <tr> <td>BC 3</td><td>10</td></tr> <tr> <td>BC 4</td><td>391</td></tr> <tr> <td>BC 5</td><td>831</td></tr> <tr> <td>Razem</td><td>1833</td></tr> </tbody> </table> Level 1 wskazuje przypadek o najwyższym stopniu pewności diagnostycznej anafilaksji, natomiast pewność diagnostyczna jest najniższa dla Poziomu 3. Poziom 4 jest zdefiniowany jako „zgłoszone” zdarzenie anafilaksji z niewystarczającymi dowodami, aby spełnić definicję przypadku” i Level 5 jako nie jest przypadkiem anafilaksji. Odnotowano 1002 przypadki (54,0% wyszukanych potencjalnie istotnych przypadków), 2958 potencjalnie istotnych zdarzeń, ze strategii wyszukiwania reakcji anafilaktycznej SMQ (szerokie i wąskie), spełniające poziomy BC od 1 do 4: Kraj występowania: Wielka Brytania (261), USA (184), Meksyk (99), Włochy (82), Niemcy (67), Hiszpania (38), Francja (36), Portugalia (22), Dania (20), Finlandia , Grecja (po 19), Szwecja (17), Czechy , Holandia (po 16), Belgia, Irlandia (po 13), Polska (12), Austria (11); pozostałe 57 przypadków pochodzi z 15 różnych krajów. Powaga istotnego zdarzenia: Poważne (2341), Niepoważne (617); Płeć: kobiety (876), mężczyźni (106), nieznana (20); Wiek (n=961) wahał się od 16 do 98 lat (średnia = 54,8 lat, mediana = 42,5 lat); Istotne równe wyniki: śmiertelny (9)b, rozwiązany/rozwiązany (1922), nierozwiązany (229), rozwiązany z następstwami (48), nieznany (754); Najczęściej zgłaszane istotne PT ($\geq 2\%$) ze strategii wyszukiwania Reakcja anafilaktyczna SMQ (szeroka i wąska): reakcja anafilaktyczna (435), duszność (356), wysypka (190), świąd (175), rumień (159), pokrzywka (133), kaszel (115), niewydolność oddechowa, ucisk w gardle (po 97), obrzęk języka (93), wstrząs anafilaktyczny (80), niedociśnienie (72), dyskomfort w klatce piersiowej (71), obrzęk twarzy (70), obrzęk gardła (68) i obrzęk warg (64). Wnioski: Ocena przypadków BC poziomu 1-4 nie ujawniła żadnych istotnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa. Anafilaksja jest odpowiednio opisana na etykiecie produktu, podobnie jak nieanafilaktyczne zdarzenia nadwrażliwości. Nadzór będzie kontynuowany. a Różne wyniki kliniczne mogą być zgłaszane w przypadku zdarzenia, które wystąpiło więcej niż raz u tej samej osoby.	Brighton Collaboration - poziom	Liczba przypadków	BC 1	290	BC 2	311	BC 3	10	BC 4	391	BC 5	831	Razem	1833
Brighton Collaboration - poziom	Liczba przypadków														
BC 1	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
BC 4	391														
BC 5	831														
Razem	1833														

b W ocenie anafilaktycznej 4 osoby zmarły tego samego dnia, w którym zostały zaszczepione.

Chociaż ci pacjenci doświadczyli działań niepożądanych (9), które są potencjalnymi objawami anafilaksji, wszyscy mieli poważne podstawowe schorzenia, a jedna osoba wydawała się mieć również zapalenie płuc COVID-19, które prawdopodobnie przyczyniło się do ich zgonów

Tabela 5. Istotne potencjalne ryzyko

Temat	Opis
Ważne potencjalne ryzyko	Ocena spraw po wydaniu pozwolenia (łącznie do 28 lutego 2021 r.) Całkowita liczba spraw w okresie sprawozdawczym (N=42086)
Szczepionka-Powiązany Wzmocniony Choroba (VAED), włącznie z Szczepionka-Powiązany Wzmocniony Oddechowy Choroba (VAERD)	Żadne postautoryzowane raporty AE nie zostały zidentyfikowane jako przypadki VAED/VAERD, dlatego nie ma obserwowanych danych w tym czasie. Oczekiwany wskaźnik VAED jest trudny do ustalenia, więc znaczący obserwowana/oczekiwana analiza nie może być w tym momencie przeprowadzona w oparciu o dostępne dane. Możliwość przeprowadzenia takiej analizy będzie na bieżąco poddawana ponownej ocenie w miarę wzrostu danych o wirusie i narastania danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionek. Kryteria wyszukiwania wykorzystane do identyfikacji potencjalnych przypadków VAED w tym raporcie obejmują PT wskazujące na brak działania szczepionki oraz PT potencjalnie wskazujące na ciężki lub nietypowy COVID-19a. Od czasu pierwszego tymczasowego zezwolenia na dostawy awaryjne na mocy rozporządzenia 174 w Wielkiej Brytanii (01 grudnia 2020 r.) i do 28 lutego 2021 r. pobrano 138 przypadków [0,33% całkowitego zbioru danych dotyczących PM], zgłaszających 317 potencjalnie istotnych zdarzeń: Kraj występowania: Wielka Brytania (71), USA (25), Niemcy (14), Francja, Włochy, Meksyk, Hiszpania (po 4), Dania (3); pozostałe 9 przypadków pochodziło z 9 różnych krajów; Sprawy Powaga: 138; Kryteria wagi dla wszystkich 138 przypadków: Istotny medycznie (71, z czego 8 również poważnych dla niepełnosprawności), wymagana hospitalizacja (bez zgonu/niezagrożająca życiu) (16, z czego 1 również ciężka z powodu niepełnosprawności), zagrożenie życia (13, z czego 7 było również poważnych z powodu hospitalizacji), śmierć (38). Płeć: kobiety (73), mężczyźni (57), nieznana (8); Wiek (n=132) wahał się od 21 do 100 lat (średnia = 57,2 lat, mediana = 59,5); Wynik przypadku: śmiertelny (38), rozwiązany/rozwiązany (26), nierozwiązany (65), rozwiązany z następstwami (1), nieznany (8); Spośród 317 istotnych zdarzeń najczęściej zgłaszanymi PT ($\geq 2\%$) były: nieskuteczność leku (135), duszność (53), biegunka (30), zapalenie płuc związane z COVID-19 (23), wymioty (20), niewydolność oddechowa (8) i Zajęcie (7). Wniosek: VAED może przedstawiać się jako ciężkie lub nietypowe objawy kliniczne COVID-19. Ogółem było 37 osób z podejrzeniem COVID-19 i 101 osób z potwierdzonym COVID-19 po jednym lub obie dawki szczepionki; 75 ze 101 przypadków było ciężkich, skutkujących hospitalizacją, niepełnosprawnością, zagrażające życiu konsekwencjami lub śmiercią. Żadnego z 75 przypadków nie można było ostatecznie uznać za VAED/VAERD. W tym przeglądzie pacjentów z COVID-19 po szczepieniu, w oparciu o aktualne dowody, VAED/VAERD pozostaje teoretycznym ryzykiem dla szczepionki. Nadzór będzie kontynuowany. a. Kryteria wyszukiwania: Standardowe wyszukiwanie zmniejszonej odpowiedzi terapeutycznej ORAZ PT Duszność; tachypnoe; niedotlenienie; COVID 19 zapalenie płuc; Niewydolność oddechowa; Zespół ostrej niewydolności oddechowej; Zawał serca; Wstrząs kardiogeny; Ostry zawał mięśnia sercowego; Niemiarowość; Zapalenie mięśnia sercowego; Wymioty; Biegunka; Ból brzucha; Żółtaczką; Ostra niewydolność wątroby; Zakrzepica żył głębokich; Zatorowość płucna; niedokrwienie obwodowe; zapalenie naczyń; Trombocytopenia-szok; Ostre uszkodzenie nerek; Niewydolność nerek; zmieniony stan świadomości;rumień wielopostaciowy;zespół dysfunkcji

Tabela 6. Opis brakujących informacji

Temat	Opis
Brak	Ocena spraw po wydaniu pozwolenia (łącznie do 28 lutego 2021 r.) Całkowita liczba spraw w okresie sprawozdawczym (N=42086)
podczas ciąży Karmienie	- Liczba przypadków 413^a (0.98% of the total PM dataset); 84 serious and 329 non-serious; - Kraj incydentu: US (205), UK (64), Kanada (31), Niemcy (30), Polska (13), Izrael (11); Włochy (9), Portugalia (8), Meksyk (6), Estonia, Węgry i Irlandia, (5 each), Rumunia (4), Hiszpania (3), Czechy i Francja (2 każdy), 10 były pomiędzy 10 innymi krajami. Przypadki ciąży: 274 przypadków, wliczając: 270 przypadków matek i 4 przypadki płodów/dzieci reprezentujących 270 unikalnych ciąż (4 przypadki płodu/dzieci powiązane z 3 przypadkami matek; 1 przypadek matki dotyczył bliźniąt). - Wyniki dotyczące 270 ciąż zgłoszono jako poronienie samoistne (23), wynik w toku (5), przedwczesny poród ze śmiercią noworodka, samoistne poronienie i zgon wewnątrzmaciczny (po 2), poronienie samoistne ze zgonem noworodka i normalne wyniki (po 1). Nie podano żadnego wyniku dla 238 ciąż (należy zauważyć, że 2 różne wyniki były zgłoszone dla każdego bliźniaka i oba zostały zliczone). 146 nieciężkich przypadków matek zgłosiło narażenie na szczepionkę in utero bez wystąpienia jakiegokolwiek klinicznego zdarzenia niepożądanego. Ekspozycja PT zakodowana w PT Ekspozycja matki podczas ciąży (111), narażenie w czasie ciąży (29) i nieokreślony czas narażenia matki (6). Trymestr ekspozycji odnotowano w 21 z tych przypadków: I trymestr (15 przypadków), II trymestr (7) i III trymestr (2). 124 przypadki matek, 49 nieciężkich i 75 poważnych, zgłoszonych zdarzeń klinicznych, które wystąpiły w zaszczepionej matce. Zdarzenia związane z ciążą zgłaszane w tych przypadkach jako kodowane jako PT Poronienie samoistne (25), Skurcz macicy podczas ciąży, Przedwczesne pęknięcie membrany, aborcja, aborcja pominięta i śmierć płodu (po 1). Inne zdarzenia kliniczne, które wystąpiły w więcej niż 5 przypadkach zakodowanych jako PT Ból głowy (33), ból w miejscu szczepienia (24), Ból kończyn i zmęczenie (po 22), ból mięśni i gorączka (po 16), dreszcze (13) Nudności (12), ból (11), ból stawów (9), powiększenie węzłów chłonnych i nieskuteczność leku (po 7), ból w klatce piersiowej, zawroty głowy oraz Astenia (po 6), Złe samopoczucie i COVID-19 (po 5). Trymestr ekspozycji odnotowano w 22 z tych przypadków: I trymestr (19 przypadków), II trymestr (1 przypadek), III trymestr (2 przypadki). 4 poważne przypadki płodu/dziecka zgłosiły narażenie na PT w czasie ciąży, wzrost płodu ograniczenia, narażenie matki w czasie ciąży, wcześniaki (po 2) i zgon noworodka (1). Trymestr ekspozycji zgłoszono w 2 przypadkach (bliźniaki) jako występujące w pierwszym trymestrze. Przypadki karmienia piersią dla niemowląt: 133, w tym: 116 przypadków zgłoszono narażenie na szczepionkę podczas karmienia piersią (narażenie PT przez mleko matki) bez wystąpienia jakichkolwiek klinicznych zdarzeń niepożądanych; - W 17 przypadkach, 3 poważnych i 14 nieciężkich, zgłoszono następujące zdarzenia kliniczne, które wystąpiły w: niemowlę/dziecko narażone na szczepionkę poprzez karmienie piersią: gorączka (5), wysypka (4), drażliwość niemowlęcia (3), dziecięce wymioty, biegunka, bezsenność i choroba (po 2), złe karmienie niemowląt, letarg, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty, Alergia na szczepionki, Zwiększony apetyt, Lęk, Płacz, Słaba jakość snu, Odbijanie, Pobudzenie, Ból i Pokrzywka (po 1). Przypadki matek karmiących piersią (6): 1 poważny przypadek zgłoszony 3 zdarzenia kliniczne, które wystąpiły u matki podczas karmienia piersią (PT Narażenie matki podczas karmienia piersią); te wydarzenia są zakodowane w PT dreszcze, złe samopoczucie i gorączka 1 zgłoszony przypadek nieciężki z bardzo ograniczonymi informacjami i bez zdarzeń niepożądanych.

Tabela 6. Opis brakujących informacji

Topic	Opis
Brakująca Informacja	Ocena przypadków po wydaniu pozwolenia (łącznie do 28 lutego 2021 Całkowita liczba przypadków w okresie sprawozdawczym N=42086) W 4 przypadkach (3 niegroźne; 1 poważny) zahamowanie laktacji wystąpiło u kobiet karmiących piersią z następującymi współodnotowanymi zdarzeniami: gorączka (2), niedowład, ból głowy, dreszcze, wymioty, ból kończyn, ból stawów, ból piersi, Ból blizny, nudności, migrena, bóle mięśni, zmęczenie i przebarwienia mleka z piersi (1 szt.). Wniosek: Nie było żadnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, które pojawiły się z przeglądu tych przypadków użycia w ciąży i podczas karmienia piersią.
Stosowanie w pediatrii Osoby w wieku <12 lat	<u>Osoby pediatryczne w wieku <12 lat</u> - Liczba przypadków: 34d (0,1% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), wskazujące na podawanie u dzieci osoby w wieku <12 lat; - Kraj występowania: Wielka Brytania (29), USA (3), Niemcy i Andora (po 1); - Sprawy Poważne: Poważne (24), Niepoważne (10); - Płeć: kobiety (25), mężczyźni (7), nieznana (2); - Wiek (n=34) wahał się od 2 miesięcy do 9 lat, średnia = 3,7 lat, mediana = 4,0; - Wynik sprawy: rozwiązany/rozwiązany (16), nierozwiązany (13) i nieznany (5). - Spośród 132 zgłoszonych zdarzeń, te zgłoszone więcej niż jeden raz były następujące: Produkt podawany pacjentowi w nieodpowiednim wieku (27, patrz Błąd w leczeniu), Stosowanie niezgodne z przeznaczeniem (11), Gorączka (6), Problem ze stosowaniem produktu (5), Zmęczenie, ból głowy i nudności (po 4), Ból w miejscu szczepienia (3), Ból w nadbrzuszu, COVID-19, paraliż twarzy, powiększenie węzłów chłonnych, złe samopoczucie, świąd i obrzęk (po 2). Wniosek: Na podstawie przeglądu tych przypadków w porównaniu z populacją niepediatryczną nie zidentyfikowano żadnych nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa.
Szczepionka Skuteczność	Konwencje firmowe dotyczące kodowania przypadków wskazujących na brak skuteczności: Konwencje kodowania dotyczące braku skuteczności w kontekście podawania szczepionki COVID-19 zostały zmienione w dniu 15 lutego 2021 r., jak pokazano poniżej: - PT „Niepowodzenie szczepienia” jest kodowane, gdy WSZYSTKIE z następujących kryteriów są spełnione: - Pacjent otrzymał serię dwóch dawek według schematu dawkowania w lokalnym etykietowaniu. - Od podania drugiej dawki szczepionki upłynęło co najmniej 7 dni. - Osobnik doświadcza infekcji SARS-CoV-2 (potwierdzone badania laboratoryjne). - PT „Lek nieskuteczny” jest kodowany, gdy spełniony jest jeden z poniższych warunków: - Zakażenie nie zostało potwierdzone jako SARS-CoV-2 w badaniach laboratoryjnych (niezależnie od harmonogramu szczepień). Obejmuje to scenariusze, w których LOE jest stwierdzone lub dorozumiane, np. „szczepionka nie zadziałała”, „zachorowałem na COVID-19”. - Nie wiadomo: - Czy podmiot otrzymał serię dwóch dawek według schematu dawkowania w miejscowym oznakowaniu; - Ile dni minęło od pierwszej dawki (w tym nieokreślona liczba dni, np. „kilka dni”, „kilka dni” itp.); - Jeśli od drugiej dawki minęło 7 dni; o u osobnika występuje choroba, której można zapobiec szczepieniem 14 dni po otrzymaniu pierwszej dawki do i przez 6 dni po otrzymaniu drugiej dawki. Uwaga: po tym, jak układ odpornościowy miał wystarczająco dużo czasu (14 dni), aby zareagować na szczepionkę, zgłoszenie COVID-19 jest uważane za potencjalny brak skuteczności, nawet jeśli cykl szczepień nie jest kompletny. Podsumowanie konwencji kodowania wystąpienia choroby, której można zapobiegać poprzez szczepienia, w porównaniu z datą szczepienia:

Tabela 6. Opis brakujących informacji

Temat	Opis		
Brak Informacji	Ocena spraw po wydaniu pozwolenia (łącznie do 28 lutego 2021 Całkowita liczba spraw w okresie sprawozdawczym (N=42086)		
	I dawka (dzień 1-13)	Od dnia 14 po 1 dawce do dnia 6 po 2 dawce	Dzień 7 po 2 dawce
	Koduj tylko wydarzenia opisujące zakażenie SARS-CoV-2	Code "Drug ineffective"	Code "Vaccination failure"
	Scenariusz Nie brany pod uwagę LOE	Scenariusz uznawany przez LOE za „lek nieskuteczny”	Scenariusz uznawany za LOE jako „niepowodzenie szczepień”
Przypadki braku skuteczności - Liczba przypadków: 1665b (3,9% całego zbioru danych dotyczących PM), z czego 1100 było medycznych potwierdzone i 565 niepotwierdzone medycznie; - Liczba zdarzeń braku skuteczności: 1665 [PT: Lek nieskuteczny (1646) i niepowodzenie szczepień (19)]. - Kraj występowania: USA (665), Wielka Brytania (405), Niemcy (181), Francja (85), Włochy (58), Rumunia (47), Belgia (33), Izrael (30), Polska (28), Hiszpania (21), Austria (18), Portugalia (17), Grecja (15), Meksyk (13), Dania (8), Kanada (7), Węgry, Szwecja i Zjednoczone Emiraty Arabskie (po 5), Czechy (4), Szwajcaria (3); pozostałe 12 przypadków pochodziło z 9 różnych krajów. - Zakażenie COVID-19 było podejrzewane w 155 przypadkach, potwierdzone w 228 przypadkach, w 1 przypadku było to poinformował, że pierwsza dawka nie była skuteczna (brak innych informacji). - zakażenie COVID-19 (podejrzewane lub potwierdzone) zostało zgłoszone jako rozwiązane/ustępujące (165), nieuleczalne (205) lub nieznane (1230) w momencie zgłaszania; było 65 przypadków gdzie zgłoszono zgon. Przypadki nieskuteczności leków (1649) - Powaga zdarzenia nieskutecznego leku: poważna (1625), niewielka (21)e; - Zgłoszono brak terminu skuteczności: - o po pierwszej dawce w 788 przypadkach - o po drugiej dawce w 139 przypadkach - o w 722 przypadkach nie było wiadomo, po której dawce wystąpił brak skuteczności. - Opóźnienie braku skuteczności zgłoszone po podaniu pierwszej dawki było znane w 176 przypadkach: o W ciągu 9 dni: 2 osoby; - o W ciągu 14 i 21 dni: 154 osoby; - o W ciągu 22 i 50 dni: 20 osób; - Opóźnienie braku skuteczności zgłoszone po podaniu drugiej dawki było znane w 69 przypadkach: o W ciągu 0 i 7 dni: 42 osoby; - o W ciągu 8 i 21 dni: 22 osoby; o W ciągu 23 i 36 dni: 5 przedmiotów. - Opóźnienie terminu braku skuteczności zgłoszone w przypadkach, w których nie podano liczby podanych dawek, było znane w 409 przypadkach: - o W ciągu 0 i 7 dni po szczepieniu: 281 osób. o W ciągu 8 i 14 dni po szczepieniu: 89 osób. o W ciągu 15 i 44 dni po szczepieniu: 39 osób. Według RSI, osoby mogą nie być w pełni chronione do 7 dni po drugiej dawce szczepionki, zatem w powyższych 1649 przypadkach, w których zgłoszono brak skuteczności po pierwszej dawce lub			

Tabela 6. Opis brakujących informacji

Temat	Opis
Brakująca Informacja	Ocena spraw po wydaniu pozwolenia (łącznie do 28 lutego 2021 r.) Całkowita liczba spraw w okresie sprawozdawczym (N=42086) Drużga dawka, zgłoszone zdarzenia mogą stanowić raczej oznaki i objawy współistniejącego lub niezdiagnozowanego zakażenia lub zakażenia COVID-19 u osoby, która nie została w pełni zaszczepiona, a nie szczepionka nieskuteczna. Przypadki niepowodzenia szczepień (16) • Powaga niepowodzenia szczepień: wszystkie poważne; • Termin braku skuteczności zgłaszano we wszystkich przypadkach po drugiej dawce; • Opóźnienie braku skuteczności znane było w 14 przypadkach: ○ W ciągu 7 i 13 dni: 8 osób; ○ W ciągu 15 i 29 dni: 6 przedmiotów. COVID-19 (10) i bezobjawowy COVID-19 (6) były zgłoszonymi zakażeniami, którym można było zapobiegać poprzez szczepienia, które wystąpiły w tych 16 przypadkach. Wnioski: Na podstawie przeglądu tych przypadków nie pojawiły się żadne nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące braku skuteczności szczepionki.

- a. Spośród 417 przypadków z analizy wykluczono 4 przypadki. W 3 przypadkach podmiot odpowiedzialny został poinformowany, że 33-latką i dwie pacjentki w ciąży w nieokreślonym wieku miały otrzymać bnt162b2 (PT zgłosiła użycie pozarejestrycyjne i problem ze stosowaniem produktu w 2 przypadkach; Okoliczności lub informacje mogące prowadzić do błędu w leczeniu w jednym przypadku). Jeden przypadek zgłosił poranne mdłości PT; jednak ciąża nie była potwierdzona w tym przypadku.
- b. 558 dodatkowych przypadków pobranych z tego zbioru danych zostało wykluczonych z analizy; po dokonaniu przeglądu 546 przypadków nie może być uznanych za przypadki rzeczywistego braku skuteczności, ponieważ lek PT był zakodowany jako nieskuteczny, ale u pacjentów rozwinęło się zakażenie SARS-CoV-2 w pierwszych dniach od podania pierwszej dawki (dni 1–13); szczepionka nie miała wystarczająco dużo czasu, aby pobudzić układ odpornościowy, a w konsekwencji opracować szczepionkę choroba, której można zapobiec w tym czasie, nie jest uważana za potencjalny brak działania szczepionki; w 5 przypadkach lek PT nieskuteczny został usunięty po punkcie blokady danych (DLP), ponieważ u pacjentów nie rozwinęła się infekcja COVID-19; w 1 przypadku, zgłaszającym niepowodzenie leczenia i przemijający napad niedokrwienności, brak skuteczności PT nie dotyczył szczepionki BNT162b2; 5 przypadków zostało unieważnionych w bazie danych bezpieczeństwa po DLP; 1 przypadek został usunięty z dyskusji, ponieważ PT zgłosili, że oporność na patogeny i problem z przygotowaniem produktu nie wskazują na brak skuteczności. do wyeliminowania.
- C. Po dokonaniu przeglądu 31 dodatkowych przypadków zostało wykluczonych z analizy na podstawie przedstawionych danych (np. kliniczne szczegóły, wzrost, waga itp.) nie odpowiadały badaniom pediatrycznym
- D. Po dokonaniu przeglądu 28 dodatkowych przypadków zostało wykluczonych z analizy na podstawie przedstawionych danych (np. kliniczne szczegóły, wzrost, waga itp.) nie były zgodne z pacjentami pediatrycznymi. mi. W przypadku zdarzenia, które wystąpiło więcej niż jeden raz, można zgłaszać różne wyniki kliniczne indywidualny F. W 2 przypadkach niepowodzenie szczepienia PT zastąpiono lekiem nieskutecznym po DLP. Inny przypadek nie został uwzględniony w dyskusji na temat przypadków niepowodzenia szczepień ze względu na prawidłowy harmonogram (w odstępie 21 dni) między pierwszą a drugą dawką) nie można potwierdzić.

3.1.3. Przegląd zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AESI)

Proszę zapoznać się z Załącznikiem 1, aby zapoznać się z listą AESI firmy dla BNT162b2.

Lista AESI firmy uwzględnia listy AESI z następujących

grup eksperckich i organów regulacyjnych: Brighton Collaboration (SPEAC), ACCESS

protokół, US CDC (wstępna lista AESI dla nadzoru VAERS), MHRA (niepublikowane wytyczne).

Terminy AESI są włączone do listy TME i obejmują zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania ze względu na ich powiązanie z ciężkim COVID-19 i ogólnie zdarzeniami interesującymi dla szczepionek. Lista AESI składa się z MedDRA PT, HLT, HLT lub MedDRA SMQ i można ją odpowiednio zmienić w zależności od zmieniającego się profilu bezpieczeństwa szczepionki.

Tabela 7 zawiera podsumowanie przeglądu skumulowanych przypadków w ramach kategorii AESI w bazie danych bezpieczeństwa firmy Pfizer. Różni się to od przeprowadzanych ocen sygnałów bezpieczeństwa i uwzględniono, w stosownych przypadkach, w podsumowujących miesięcznych raportach o bezpieczeństwie przesyłanych regularnie do FDA i innych organów ds. zdrowia.

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs^a Kategoria	Ocena spraw po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
<i>Reakcje anafilaktyczne</i> <i>Kryteria wyszukiwania: Anafilaktyczny</i> <i>reakcja SMQ (Narrow and Broad, z</i> <i>zastosowanym algorytmem),</i> <i>wybór odpowiednich spraw według</i> <i>kryteriów BC</i>	Proszę zapoznać się z Ryzykiem „Anafilaksja” zawartym powyżej w Tabeli 4.
Sercowo-naczyniowe AESI <i>Kryteria wyszukiwania: PTs</i> <i>Ostre zawał mięśnia</i> <i>sercowego;</i> <i>Niemiarowość; Zawał serca;</i> <i>ostra niewydolność serca;</i> <i>Wstrząs kardiogeny; Choroba</i> <i>wieńcowa; mięśnia sercowego</i> <i>zawał; zespół tachykardii</i> <i>ortostatycznej posturalnej;</i> <i>Kardiomiopatia stresowa;</i> <i>Częstoskurcz</i>	- Liczba przypadków: 1403 (3,3% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 241 jest potwierdzonych medycznie, a 1162 niemedycznie Potwierdzone; - Kraj występowania: Wielka Brytania (268), USA (233), Meksyk (196), Włochy (141), Francja (128), Niemcy (102), Hiszpania (46), Grecja (45), Portugalia (37), Szwecja (20), Irlandia (17), Polska (16), Izrael (13), Austria, Rumunia i Finlandia (po 12), Niemcy (11), Belgia i Norwegia (po 10), Czechy (9), Węgry i Kanada (po 8), Chorwacja i Dania (po 7), Islandia (5); pozostałe 30 przypadków rozdzielono między 13 innych krajów; - Płeć badanych: kobieta (1076), mężczyzna (291) i nieznana (36); - Grupa wiekowa badanych (n = 1346): Dorosłych (1078), Starsi (266) młodociani (po 1); - Liczba istotnych wydarzeń: 1441, z czego 946 poważnych, 495 niepoważnych; w przypadkach zgłaszania istotnych poważnych zdarzeń; - Zgłoszone istotne PT: Tachykardia (1098), arytmia (102), zawał mięśnia sercowego (89), niewydolność serca (80), ostry zawał mięśnia sercowego (41), ostra niewydolność serca (11), wstrząs kardiogeny i zespół tachykardii ortostatycznej posturalnej (po 7) i choroba wieńcowa (6); - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 1209): Zakres od <24 godzin do 21 dni, mediana <24 godziny;

Table 7. AESIs Ewaluacja dla BNT162b2

AESIs^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
	Wynik istotnego zdarzenia: śmiertelny (136), rozwiązany/ustępujący (767), rozwiązane z następstwami (21), nierozwiązane (140) i nieznane (380); Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
COVID-19 AESIs <i>Kryteria wyszukiwania: Covid-19 SMQ (wąskie i szerokie)</i> <i>LUB PT Ageusia; Anosmia</i>	- Liczba przypadków: 3067 (7,3% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 1013 jest potwierdzonych medycznie, a 2054 niemedycznie Potwierdzone; - Kraj występowania: USA (1272), Wielka Brytania (609), Niemcy (360), Francja (161), Włochy (94), Hiszpania (69), Rumunia (62), Portugalia (51), Polska (50), Meksyk (43), Belgia (42), Izrael (41), Szwecja (30), Austria (27), Grecja (24), Dania (18), Czechy i Węgry (po 17), Kanada (12), Irlandia (11), Słowacja (9), Łotwa i Zjednoczone Emiraty Arabskie (po 6); pozostałe 36 przypadków rozdzielono między 16 innych różnych krajów; - Płeć badanych: kobieta (1650), mężczyzna (844) i nieznana (573); - Grupa wiekowa badanych (n= 1880): Dorosły (1315), Osoby w podeszłym wieku (560), Niemowlę i Młodzież (po 2), Dziecko (1); - Liczba istotnych zdarzeń: 3359, z czego 2585 poważnych, 774 niepoważne; - Najczęściej zgłaszane istotne PT (>1 wystąpienie): COVID-19 (1927), dodatni test SARS-CoV-2 (415), Podejrzewany COVID-19 (270), Ageusia (228), Anosmia (194), Test na przeciwciała SARS-CoV-2 ujemny (83), Ekspozycja na SARS-CoV-2 (62), SARS-CoV-2 dodatni test na przeciwciała (53), zapalenie płuc COVID-19 (51), Bezobjawowy COVID-19 (31), zakażenie koronawirusem (13), Narażenie zawodowe na SARS-CoV-2 (11), test SARS-CoV-2 fałszywie pozytywny (7), test na koronawirusa pozytywny (6), test SARS-CoV-2 negatywny (3) Test na przeciwciała SARS-CoV-2 (2); - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 2070): Zakres od <24 godzin do 374 dni, mediana 5 dni; - Oдноśny wynik zdarzenia: śmiertelny (136), nierozwiązany (547), rozwiązane/rozwiązane (558), rozwiązane z następstwami (9) i nieznane (2110). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
Dermatologiczne AESIs <i>Kryteria wyszukiwania: PT</i> <i>Chillblains; Rumień</i> <i>wielopostaciowy</i>	- Liczba przypadków: 20 przypadków (0,05% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z których 15 jest potwierdzonych medycznie, a 5 niemedycznie Potwierdzone; - Kraj zachorowalności: Wielka Brytania (8), Francja i Polska (po 2), a pozostałe 8 przypadków zostało rozdzielonych między 8 innych różnych kraje; - Płeć badanych: kobieta (17) mężczyzna i nieznani (po 1); - Grupa wiekowa badanych (n=19): Dorosły (18), Osoby w podeszłym wieku (1); - Liczba istotnych zdarzeń: 20 zdarzeń, 16 poważnych, 4 niepoważne

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs ^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
	- Zgłoszone istotne PT: Rumień wielopostaciowy (13) i Chillblains (7) - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 18): Zakres od <24 godzin do 17 dni, mediana 3 dni; - Odpowiedni wynik wydarzenia: rozstrzygnięty/rozwiązany (7), nierozstrzygnięty (8) i nieznany (6). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany.
Hematologiczne AESI Kryteria wyszukiwania: Leukopenie NEC (HLT) (ścieżka podstawowa) LUB neutropenie (HLT) (ścieżka podstawowa) LUB PT Małopłytkowość immunologiczna, trombocytopenia warunki laboratoryjne	- Liczba przypadków: 932 (2,2% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 524 potwierdzonych medycznie i 408 potwierdzonych niemedycznie; - Kraj występowania: Wielka Brytania (343), USA (308), Francja (50), Niemcy (43), Włochy (37), Hiszpania (27), Meksyk i Polska (po 13), Szwecja (10), Izrael (9), Holandia (8), Dania, Finlandia, Portugalia i Irlandia (po 7), Austria i Norwegia (po 6), Chorwacja (4), Grecja, Belgia, Węgry i Szwajcaria (po 3), Cypr, Łotwa i Serbia (po 2); pozostałe 9 przypadków pochodzi z 9 różnych krajów; - Płeć badanych (n=898): kobieta (676) i mężczyzna (222); - Grupa wiekowa badanych (n=837): Dorosły (543), Starszy (293), Niemowlę (1); - Liczba istotnych zdarzeń: 1080, z czego 681 poważnych, 399 niepoważne; - Najczęściej zgłaszane istotne PT (≥15 wystąpień) obejmują: Krwawienie z nosa (127), stłuczenie (112), siniaki w miejscu szczepienia (96), krwotok w miejscu szczepienia (51), wybroczyny (50), krwotok (42), krwiak (34), trombocytopenia (33), krwiak w miejscu szczepienia (32), krwotok spojówkowy i pochwowy krwotok (po 29), krwiak, krwioplucie i krwotok miesiączkowy (po 27), wymioty z krwią (25), krwotok do oka (23), krwotok z odbytu (22), małopłytkowość immunologiczna (20), obecność moczu we krwi (19), krwimocz, neutropenia i plamica (16 każda) biegunka krwotoczna (15); - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 787): Zakres od <24 godzin do 33 dni, mediana = 1 dzień; - Istotne wyniki zdarzenia: zgon (34), rozwiązany/ustępowany (393), rozwiązany z następstwami (17), nierozwiązany (267) i nieznany (371). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
wątrobowe AES Kryteria wyszukiwania: Związane z wątrobą badania, oznaki i objawy (SMQ) (Wąskie i szerokie) LUB PT Uraz wątroby	- Liczba przypadków: 70 przypadków (0,2% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 54 potwierdzonych medycznie i 16 potwierdzonych niemedycznie; - Kraj występowania: Wielka Brytania (19), USA (14), Francja (7), Włochy (5), Niemcy (4), Belgia, Meksyk i Hiszpania (po 3), Austria i Islandia (po 2); pozostałe 8 przypadków pochodziło z 8 różnych krajów; - Płeć badanych: kobieta (43), mężczyzna (26) i nieznana (1); - Grupa wiekowa badanych (n=64): Dorosły (37), Osoby w podeszłym wieku (27);

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs ^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
	- Liczba istotnych wydarzeń: 94, z czego 53 poważne, 41 niepoważne; - Najczęściej zgłaszane istotne PT (≥3 wystąpienia) obejmują: Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (16), zwiększona aktywność aminotransferaz i ból wątroby (9 każda), zwiększona próba czynnościowa wątroby (8), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i próba czynnościowa wątroby nieprawidłowe (po 7), zwiększona gamma-glutamylotransferaza i Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (po 6 sztuk), fosfatazy alkalicznej we krwi zwiększone i uszkodzenie wątroby (po 5), wodobrzusze, bilirubina we krwi zwiększona i Hipertransaminazemia (po 3); - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 57): Zakres od <24 godzin do 20 dni, mediana 3 dni; - Odpowiedni wynik zdarzenia: śmiertelny (5), rozwiązany/ustępujący (27), rozwiązane z następstwami (1), nierozwiązane (14) i nieznane (47). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
Paraliż twarzy <i>Kryteria wyszukiwania: PT</i> <i>Porażenie twarzy, Niedowład twarzy</i>	- Liczba przypadków: 449i (1,07% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), 314 potwierdzone medycznie i 135 potwierdzone niemedycznie; - Kraj występowania: USA (124), Wielka Brytania (119), Włochy (40), Francja (27), Izrael (20), Hiszpania (18), Niemcy (13), Szwecja (11), Irlandia (9), Cypr (8), Austria (7), Finlandia i Portugalia (po 6), Węgry i Rumunia (po 5), Chorwacja i Meksyk (po 4), Kanada (3), Czechy, Malta, Niderlandy, Norwegia, Polska i Portoryko (po 2); pozostałe 8 przypadków pochodziło z 8 różnych krajach; - Płeć badanych: kobieta (295), mężczyzna (133), nieznana (21); - Grupa wiekowa badanych (n=411): Dorosły (313), Osoby w podeszłym wieku (96), Niemowlę i Dziecko (po 1); - Liczba istotnych zdarzeń: 453, z czego 399 poważnych, 54 niepoważne; - Zgłoszone istotne PT: porażenie twarzy (401), niedowład twarzy (64); - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 404): Zakres od <24 godzin do 46 dni, mediana 2 dni; - Odpowiedni wynik zdarzenia: rozwiązany/rozwiązany (184), rozwiązany z następstwami (3), nierozwiązany (183) i nieznany (97); Ogólny wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany. Ocena przyczynowości zostanie poddana dalszej ocenie po udostępnieniu dodatkowych danych odślepionych z badania klinicznego C4591001, które zostanie odślepione na potrzeby ostatecznej analizy około połowy kwietnia 2021 r. Ponadto oczekuje się, że nieinterwencyjne badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, C4591011 i C4591012, uchwycą dane dotyczące wystarczająco dużej zaszczerpionej populacji w celu wykrycia zwiększonego ryzyka porażenia Bella w zaszczerpione osoby. Harmonogram przeprowadzenia tych analiz zostanie ustalony na podstawie wielkości populacji zaszczerpionej ujętej w źródłach danych z badania w pierwszych raportach okresowych (do 30 czerwca

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
Immunozależne/ autoimmunologiczne AESI <i>Kryteria wyszukiwania:</i> <i>Odporność- mediowane/ autoimmunologiczne zaburzenia (SMQ) (szerokie i wąskie) LUB Zaburzenia autoimmunologiczne HLGT (ścieżka podstawowa) LUB PT Zespół uwalniania cytokin; Burza cytokin; Nadwrażliwość</i>	2021). Badanie C4591021, oczekujące na zatwierdzenie protokołu przez EMA, jest ma również na celu poinformowanie o tym ryzyku. • Liczba przypadków: 1050 (2,5% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 760 potwierdzonych medycznie i 290 potwierdzonych niemedycznie; • Kraj zapadalności (>10 przypadków): Wielka Brytania (267), USA (257), Włochy (70), Francja i Niemcy (po 69), Meksyk (36), Szwecja (35), Hiszpania (32), Grecja (31), Izrael (21), Dania (18), Portugalia (17), Austria i Czechy (po 16), Kanada (12), Finlandia (10). Pozostałe 74 przypadki pochodziły z 24 różnych krajów. • Płeć badanych (n=682): kobieta (526), mężczyzna (156). • Grupa wiekowa badanych (n=944): Dorosły (746), Osoby w podeszłym wieku (196), Młodzież (2). • Liczba istotnych zdarzeń: 1077, z czego 780 poważnych, 297 niepoważne. • Najczęściej zgłaszane istotne PT (>10 wystąpień): Nadwrażliwość (596), neuropatia obwodowa (49), zapalenie osierdzia (32), zapalenie mięśnia sercowego (25), zapalenie skóry (24), cukrzyca i zapalenie mózgu (16 sztuk), łuszczyca (14), pęcherzowe zapalenie skóry (13), zaburzenie autoimmunologiczne i objaw Raynauda (po 11); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 807): Zakres od <24 godzin do 30 dni, mediana <24 godziny. • Odpowiedni wynik zdarzenia: rozwiązany/rozwiązany (517), nierozwiązany (215), śmiertelny (12), rozwiązany z następstwami (22) i nieznan (312). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
Mięśniowo-szkieletowe AES <i>Kryteria wyszukiwania: PTs Artralgia; Artretyzm; Bakteryjne zapalenie stawów; Zespół chronicznego zmęczenia; zapalenie wielostawowe; polineuropatia; zespół zmęczenia po wirusie; Reumatoidalne zapalenie stawów</i>	• Liczba przypadków: 3600 (8,5% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 2045 potwierdzonych medycznie i 1555 potwierdzonych niemedycznie; • Kraj występowania: Wielka Brytania (1406), USA (1004), Włochy (285), Meksyk (236), Niemcy (72), Portugalia (70), Francja (48), Grecja i Polska (46), Łotwa (33), Czechy (32), Izrael i Hiszpania (26), Szwecja (25), Rumunia (24), Dania (23), Finlandia i Irlandia (po 19), Austria i Belgia (po 18), Kanada (16), Holandia (14), Bułgaria (12), Chorwacja i Serbia (po 9), Cypr i Węgry (po 8), Norwegia (7), Estonia i Portoryko (po 6), Islandia i Litwa (po 4); pozostałe 21 przypadków pochodziło z 11 różnych krajów; • Płeć badanych (n=3471): kobieta (2760), mężczyzna (711); • Grupa wiekowa badanych (n=3372): Dorosły (2850), Osoby w podeszłym wieku (515), Dziecko (4), młodzież (2), niemowlę (1); • Liczba istotnych wydarzeń: 3640, z czego 1614 poważnych, 2026 niepoważne; • Zgłoszone istotne PT: ból stawów (3525), zapalenie stawów (70), Reumatoidalne zapalenie stawów (26), zapalenie wielostawowe (5), polineuropatia, zespół zmęczenia powirusowego, zespół chronicznego zmęczenia (po 4), Bakteryjne zapalenie stawów (1); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 2968): Zakres od <24 godzin do 32 dni, mediana 1 dzień;

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
	Odpowiedni wynik zdarzenia: rozwiązany/rozwiązany (1801), nierozwiązany (959), rozwiązany z następstwami (49) i nieznan (853). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany.
neurologiczne AESI (w tym demielinizacja) <i>Kryteria wyszukiwania: Drgawki (SMQ) (szerokie i wąskie) LUB demielinizacja (SMQ) (szerokie i wąskie) LUB PT Ataksja; katapleksja; Encefalopatia; Fibromialgia; Wewnątrzczaszkowy ciśnienie wzrosło; Zapalenie opon mózgowych; aseptyczne zapalenie opon mózgowych; Narkolepsja</i>	- Liczba przypadków: 501 (1,2% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 365 potwierdzonych medycznie i 136 potwierdzonych niemedycznie. - Kraj zapadalności (≥9 przypadków): Wielka Brytania (157), Stany Zjednoczone (68), Niemcy (49), Meksyk (35), Włochy (31), Francja (25), Hiszpania (18), Polska (17), Holandia i Izrael (po 15), Szwecja (9). Pozostałe 71 przypadków pochodziło z 22 różnych krajów. - Płeć badanych (n=478): kobieta (328), mężczyzna (150). - Grupa wiekowa badanych (n=478): Dorosły (329), Osoby w podeszłym wieku (149); - Liczba istotnych wydarzeń: 542, z czego 515 poważnych, 27 niepoważne. - Najczęściej zgłaszane istotne PT (>2 wystąpienia) obejmowały: Napad (204), Padaczka (83), Uogólniony napad toniczno-kloniczny (33), zespół Guillain-Barre (24), fibromialgia i nerwoból nerwu trójdzielnego (po 17), drgawki gorączkowe, (15), stan padaczkowy (12), aura i zapalenie rdzenia kręgowego (po 11), stwardnienie rozsiane nawrót i zapalenie nerwu wzrokowego (po 10), padaczka Petit mal i drgawki toniczne (po 9), ataksja (8), encefalopatia i ruchy kloniczne toniczne (po 7), pienie ust (5), stwardnienie rozsiane, narkolepsja i napady częściowe (po 4), Złe czucie, Demielinizacja, Zapalenie opon mózgowych, Stan ponapadowy, Napad padaczkowy zjawiska i gryzienie języka (po 3); - Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 423): Zakres od <24 godzin do 48 dni, mediana 1 dzień; - Wynik istotnych zdarzeń: śmiertelny (16), rozwiązany/ustępujący (265), rozwiązane z następstwami (13), nierozwiązane (89) i nieznan (161); Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
Inne AESIs <i>Kryteria wyszukiwania: wirus opryszczki zakażenia (HLT) (ścieżka podstawowa) LUB PT Zdarzenie niepożądane po szczepieniu; Zapalenie; Laboratorium produkcyjne kwestia testów analitycznych; Kwestia materiałów produkcyjnych; Kwestia produkcji produkcyjnej; test MERS-CoV; Test MERS-CoV negatywny; pozytywny wynik testu MERS-CoV; zespół oddechowy na Bliskim Wschodzie; Dysfunkcja wielu narządów zespół; Narażenie zawodowe na choroby zakaźne; Pacjent</i>	- Liczba przypadków: 8152 (19,4% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z których 4977 zostało potwierdzonych medycznie, a 3175 niemedycznie Potwierdzone; - Kraj występowania (> 20 przypadków): Wielka Brytania (2715), USA (2421), Włochy (710), Meksyk (223), Portugalia (210), Niemcy (207), Francja (186), Hiszpania (183), Szwecja (133), Dania (127), Polska (120), Grecja (95), Izrael (79), Republika Czeska (76), Rumunia (57), Węgry (53), Finlandia (52), Norwegia (51), Łotwa (49), Austria (47), Chorwacja (42), Belgia (41), Kanada (39), Irlandia (34), Serbia (28), Islandia (25), Niderlandy (22). Pozostałe 127 przypadków pochodzili z 21 różnych krajów; - Płeć badanych (n=7829): kobieta (5969), mężczyzna (1860); - Grupa wiekowa badanych (n=7479): Dorosły (6330), Osoby w podeszłym wieku (1125), Młodzież, Dziecko (po 9), Niemowlę (6);

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs^a Kategoria	Ocena spraw po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
<i>izolacja; Dostępność produktu</i> <i>sprawa; Problem dystrybucji</i> <i>produktu; Problem z dostawą</i> <i>produktu; gorączka;</i> <i>Kwarantanna; test SARS-CoV-1;</i> <i>Test SARS-CoV-1 negatywny;</i> <i>Test SARS-CoV-1 pozytywny</i>	• Liczba istotnych zdarzeń: 8241, z czego 3674 poważnych, 4568 niepoważnych; • Najczęściej zgłaszane istotne PT (≥6 wystąpień) obejmowały: gorączkę (7666), półpasiec (259), stan zapalny (132), opryszczkę jamy ustnej (80), zespół dysfunkcji wielu narządów (18), zakażenie wirusem opryszczki (17), Herpes simplex (13), półpasiec oczny (10), reaktywacja półpaśca ocznego i półpaśca (po 6); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n =6836): Zakres od <24 godzin do 61 dni, mediana 1 dzień; • Wynik istotnych zdarzeń: śmiertelny (96), rozwiązany/rozwiązany (5008), rozwiązany z następstwami (84), nierozwiązany (1429) i niezany (1685). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany
AESI związane z ciążą <i>Kryteria wyszukiwania: PT Zakażenie</i> <i>jamy owodniowej; cesarskie cięcie</i> <i>Sekcja; Wrodzona anomalia; Śmierć</i> <i>noworodka; Rzućawka; Zespół stresu</i> <i>plodowego; Niska waga urodzeniowa</i> <i>dziecka; Macierzyński</i> <i>ekspozycja w czasie ciąży;</i> <i>Placenta praevia; Stan przedrzucawkowy;</i> <i>Poród przedwczesny; Poronienie;</i> <i>Pęknięcie macicy; Waza Praewia</i>	W odpowiednich przypadkach należy zapoznać się z Tabelą 6, Opis brakujących informacji, Stosowanie w ciąży i podczas karmienia piersią
Nerkowe AESIs <i>Kryteria wyszukiwania: PT Ostre</i> <i>uszkodzenie nerek; Niewydolność</i> <i>nerek.</i>	• Liczba przypadków: 69 przypadków (0,17% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 57 potwierdzonych medycznie, 12 potwierdzonych niemedycznie; • Kraj występowania: Niemcy (17), Francja i Wielka Brytania (po 13), USA (6), Belgia, Włochy i Hiszpania (po 4), Szwecja (2), Austria, Kanada, Dania, Finlandia, Luksemburg i Norwegia (po 1); • Płeć badanych: kobieta (46), mężczyzna (23); • Grupa wiekowa badanych (n=68): Dorosły (7), Starszy (60), Niemowlę (1); • Liczba istotnych wydarzeń: 70, wszystkie poważne; • Zgłoszone istotne PT: Ostre uszkodzenie nerek (40) i niewydolność nerek (30); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 42): Zakres od <24 godzin do 15 dni, mediana 4 dni; • Odpowiedni wynik zdarzenia: śmiertelny (23), rozwiązany/rozwiązany (10), nie rozwiązane (15) i niezane (22). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany.
Oddechowe AESIs <i>Kryteria wyszukiwania: Infekcje dolnych</i> <i>dróg oddechowych NEC (HLT)</i>	• Liczba przypadków: 130 przypadków (0,3% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 107 potwierdzonych medycznie;

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs ^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
<i>(Pierwsza ścieżka) LUB Niewydolność oddechowa (z wyłączeniem noworodków) (HLT) (Ścieżka podstawowa) LUB Wirusowe niższe infekcje dróg oddechowych (HLT) (ścieżka podstawowa) LUB PT: Ostre zespół zaburzeń oddychania; Intubacja dotchawicza; niedotlenienie; krwotok płucny; zaburzenia oddechowe; Ciężki zespół ostrej niewydolności oddechowej</i>	• Kraje występowania: Wielka Brytania (20), Francja (18), Zjednoczone Państwa (16), Niemcy (14), Hiszpania (13), Belgia i Włochy (9), Dania (8), Norwegia (5), Czechy, Islandia (po 3); pozostałe 12 przypadków pochodziło z 8 różnych krajów. • Płeć badanych (n=130): kobieta (72), mężczyzna (58). • Grupa wiekowa badanych (n=126): Osoby w podeszłym wieku (78), dorośli (47), Młodzież (1). • Liczba istotnych wydarzeń: 137, z czego 126 poważnych, 11 niepoważne; • Zgłoszone istotne PT: niewydolność oddechowa (44), hipoksja (42), Zaburzenia oddechowe (36), zespół ostrej niewydolności oddechowej (10), zespół przewlekłej niewydolności oddechowej (3), zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (2). • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n=102): zakres od < 24 godzin do 18 dni, mediana 1 dzień; • Wynik istotnych zdarzeń: śmiertelny (41), rozwiązany/rozwiązany (47), nieuzdrowiony (18) i nieznany (31). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany.
Zdarzenia zakrzepowo- zatorowe <i>Kryteria wyszukiwania: za- torowość i zakrzepica (HLGT) (ścieżka podstawowa), z wyłącze- niem PT ocenionych jako udarowe AESI, OR PT Za- krzepica żył głębokich; Rozsiane wykrzepianie wewnątrz- naczyniowe; Embolizm; zator żylny; Zatorowość płucna</i>	• Liczba przypadków: 151 (0,3% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 111 potwierdzonych medycznie i 40 potwierdzonych niemedycznie; • Kraj zapadalności: Wielka Brytania (34), USA (31), Francja (20), Niemcy (15), Włochy i Hiszpania (po 6), Dania i Szwecja (po 5), Austria, Belgia i Izrael (po 3), Kanada, Cypr, Holandia i Portugalia (po 2); pozostałe 12 przypadków pochodziło z 12 różnych krajów; • Płeć badanych (n= 144): kobieta (89), mężczyzna (55); • Grupa wiekowa badanych (n=136): Dorosły (66), Osoby w podeszłym wieku (70); • Liczba istotnych zdarzeń: 168, z czego 165 poważnych, 3 niepoważne; • Najczęściej zgłaszane istotne PT (>1 wystąpienie) obejmowały: Zator płucny (60), zakrzepica (39), żyła głęboka zakrzepica (35), zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (6), żyłne zakrzepica kończyny (4), zator, mikrozator, zakrzepowe zapalenie żył i zakrzepica żylna (po 3) Niebieski palec u nogi zespół (2); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 124): Zakres od <24 godzin do 28 dni, mediana 4 dni; • Odpowiedni wynik zdarzenia: śmiertelny (18), rozwiązany/ustępujący (54), rozwiązane z następstwami (6), nierozwiązane (49) i nieznane (42). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany.
Udar <i>Kryteria wyszukiwania: HLT Cen- tral krwotoki układu nerwowego i udary naczyniowo-mózgowe</i>	• Liczba przypadków: 275 (0,6% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 180 potwierdzonych medycznie i 95 potwierdzonych niemedycznie; • Kraj występowania: Wielka Brytania (81), USA (66), Francja (32), Niemcy (21), Norwegia (14), Holandia i Hiszpania (po 11), Szwecja (9),

Tabela 7. Ocena AESI dla BNT162b2

AESIs^a Kategoria	Ocena zdarzeń po wprowadzeniu do obrotu Całkowita liczba spraw (IN=42086)
<i>(Ścieżka podstawowa) LUB HLT</i> <i>Zakrzepica żył mózgowo-naczyniowych i zatok (ścieżka podstawowa)</i>	Izrael (6), Włochy (5), Belgia (3), Dania, Finlandia, Polska i Szwajcaria (po 2); pozostałe 8 przypadków pochodziło z 8 różnych krajach; • Płeć badanych (n= 273): kobieta (182), mężczyzna (91); • Grupa wiekowa badanych (n=265): Dorosły (59), Osoby w podeszłym wieku (205), Dzieckom (1); • Liczba istotnych wydarzeń: 300, wszystkie poważne; • Najczęściej zgłaszane istotne PT (>1 wystąpienie) obejmowały: - o PT wskazujące na udar niedokrwienności: naczyń mózgowych wypadek (160), udar niedokrwienności (41), zawał mózgu (15), niedokrwienie mózgu, zakrzepica mózgu, zakrzepica żył mózgowych, zawał niedokrwienności mózgu i zawał łukowy (po 3), udar jąder podstawy, zawał mózdzku i udar zakrzepowy (po 2 sztuki)); - o PT wskazujące na udar krwotoczny: Krwotok mózgowy (26), Udar krwotoczny (11), Krwotok Krwotok śródczaszkowy i podpajęczynówkowy (5 sztuk), Krwotok mózgu (4), Krwotok zwojów podstawy i Krwotok mózdzkowy (2 sztuki); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 241): Zakres od <24 godzin do 41 dni, mediana 2 dni; • Odpowiedni wynik zdarzenia: śmiertelny i rozwiązany/ustępujący (po 61), rozwiązane z następstwami (10), nierozwiązane (85) i nieznane (83). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany.
Wydarzenia naczyniowe <i>Kryteria wyszukiwania:</i> <i>Zapalenia naczyń HLT</i>	• Liczba przypadków: 32 przypadki (0,08% całkowitego zbioru danych dotyczących PM), z czego 26 potwierdzonych medycznie i 6 potwierdzonych niemedycznie; • Kraj występowania: Wielka Brytania (13), Francja (4), Portugalia, USA i Hiszpania (po 3), Cypr, Niemcy, Węgry, Włochy i Słowacja i Kostaryka (po 1); • Płeć badanych: kobieta (26), mężczyzna (6); • Grupa wiekowa badanych (n=31): Dorosły (15), Osoby w podeszłym wieku (16); • Liczba istotnych zdarzeń: 34, z czego 25 poważnych, 9 niepoważnych; • Zgłoszone istotne PT: zapalenie naczyń (14), zapalenie naczyń skóry i wysypka naczyniowa (po 4), (3), olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic i niedokrwienie obwodowe (po 3), zespół Behceta i zapalenie naczyń z nadwrażliwości (po 2), plamica wyczuwalna palpacyjnie i zapalenie tętnic Takayasu (po 1); • Opóźnienie wystąpienia istotnego zdarzenia (n = 25): Zakres od <24 godzin do 19 dni, mediana 3 dni; • Odpowiedni wynik zdarzenia: śmiertelny (1), rozwiązany/rozwiązany (13), nie rozwiązane (12) i nieznane (8). Wniosek: Ten zbiorczy przegląd przypadków nie podnosi nowych kwestii bezpieczeństwa. Nadzór będzie kontynuowany

Table 7. AESIs Evaluation for BNT162b2

AESIs ^a Kategoria	Ocena przypadków po wprowadzeniu do obrotu. Całkowita liczba spraw IN=42086)
---------------------------------	--

- a. Pełna lista AESI znajduje się w Dodatku 5;
- b. Należy pamiętać, że odpowiada to dowodom z poza EUA/warunkowym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu źródła danych do zatwierdzenia;
- C. Osoby w wieku od 18 do 64 lat;
- D. Osoby w wieku 65 lat lub powyżej;
- mi. Osoby w wieku od 2 do 11 lat;
- F. Osoby w wieku od 12 do mniej niż 18 lat;
- g. W niektórych przypadkach zgłoszono wiele epizodów tego samego zdarzenia PT z różnymi wynikami klinicznymi, stąd suma wyników zdarzeń przekracza całkowitą liczbę zdarzeń PT;
- h. Osoby w wieku wahały się od 1 (28 dni) do 23 miesięcy;
- i. Dwadzieścia cztery dodatkowe przypadki zostały wyłączone z analizy, ponieważ nie były to przypadki porażenia nerwu twarzowego, ponieważ opisywały inne zaburzenia (udar, krwotok mózgowy lub przemijające atak); 1 przypadek został wykluczony z analizy, ponieważ był nieważny z powodu niezidentyfikowanego zgłaszającego; J. Ten raport dotyczący przypadku w Wielkiej Brytanii otrzymany od brytyjskiego MHRA opisuje 1-letniego pacjenta, który po szczepieniu miał ból ucha zausznego, który postępował do lewostronnego porażenia Bella 1 dzień później szczepienia, które nie ustąpiły w momencie sporządzenia raportu;
- k. Jeśli przypadek obejmował zarówno niedowład PT Facial, jak i porażenie PT Facial, tylko paraliż PT Facial był uwzględniony w opisach zdarzeń jako najważniejsze z klinicznego punktu widzenia;
- l. Zgłoszono wiele epizodów tego samego zdarzenia PT z różnymi wynikami klinicznymi w niektórych przypadkach, dlatego suma wyników zdarzeń przekracza całkowitą liczbę zdarzeń PT
- m. Ten opis przypadku w Wielkiej Brytanii, otrzymany od brytyjskiej MHRA, opisuje 7-letnią kobietę, która otrzymała szczepionkę i która przeszła udar (nieznany wynik); dalsze wyjaśnienia nie są możliwe.
- n. Ten PT nieuwzględniony na liście AESI/TME został włączony do przeglądu jako istotny dla ACCESS kryteria protokołu;

3.1.4. Błąd leków

Poniżej podsumowano przypadki potencjalnie wskazujące na błędy w leczeniu(1), które wystąpiły łącznie.

- Liczba istotnych przypadków błędów w leczeniu: 20562 (4,9%) z czego 1569 (3,7%) to potwierdzone medycznie.
- Liczba istotnych wydarzeń: 2792
- Szczytowe 10 krajów występowania:
 - USA (1201), Francja (171), Wielka Brytania (138), Niemcy (88), Czechy (87), Szwecja (49), Izrael (45), Włochy (42), Kanada (35), Rumunia (33), Finlandia (21), Portugalia (20), Norwegia (14), Portoryko (13), Polska (12), Austria i Hiszpania (po 10).

Wyniki przypadku błędu w leczeniu:

- Śmiertelny (7)3,
- Ozdrowieńcy/w trakcie zdrowienia (354, z czego 4 są poważne),
- Ozdrowieńcy z następstwami (8, z czego 3 poważne)

1 MedDRA (wersja 23.1) Warunki wyższego poziomu: przypadkowa ekspozycja na produkt; Błędy i problemy związane z administracją produktu; Błędy i problemy związane z pomyłką produktu; Błędy i problemy z wydawaniem produktów; Etykieta produktu zagadnienia; Błędy i problemy związane z monitorowaniem produktu; Błędy i problemy związane z przygotowaniem produktu; Błędy i problemy przy wyborze produktów; Błędy i problemy związane z przechowywaniem produktów w systemie użytkowania produktów; Błędy w transkrypcji produktu i problemy z komunikacją LUB Terminy preferowane: przypadkowe zatrucie; Okoliczności lub informacje mogące prowadzić do błędu w użytkowaniu urządzenia; Okoliczności lub informacje mogące prowadzić do błędu w leczeniu; Zastosowano przeciwwskazane urządzenie; Opis błędu; Błąd użytkowania urządzenia; błąd obliczenia dawki; błąd miareczkowania leków; Używane urządzenie przeterminowane; Narażenie poprzez kontakt bezpośredni; Narażenie przez kontakt wzrokowy; Ekspozycja przez błonę śluzową; Narażenie przez kontakt ze skórą; Brak zamknięcia produktu zabezpieczającego przed dziećmi; Nieodpowiednia aseptyczna technika użytkowania produktu; Nieprawidłowa utylizacja produktu; Błąd przechwyconego leku; Przechwycony błąd w przepisywaniu produktu; Błąd leków; Wielokrotne użycie produktu jednorazowego użytku; Kwestia reklamy produktu; Problem dystrybucji produktu; Przepisywanie produktów błąd; Problem z przepisywaniem produktów; Błąd zastępowania produktu; Problem z odchyleniem temperatury produktu; Stosowanie produktu w niezatwierdzonym środowisku terapeutycznym; Niedostateczna dawka promieniowania; Przedawkowanie; Niezamierzone usunięcie urządzenia medycznego; Niezamierzone użycie w przypadku niezatwierdzonego wskazania; błąd w szczepieniu; Użyto niewłaściwego urządzenia; Niewłaściwa postać dawkowania; Niewłaściwa formuła dawkowania; Niewłaściwa dawka; Niewłaściwy lek; Niewłaściwy pacjent; Zakupiony niewłaściwy produkt; Niewłaściwy przechowywany produkt; Niewłaściwa stawka; Nieprawidłowa trasa; Zły harmonogram; Niewłaściwa siła; Niewłaściwa technika w procesie użytkowania urządzenia; Niewłaściwa technika w procesie użytkowania produktu.

2 Trzydzieści pięć (35) przypadków zostało wykluczonych z analizy, ponieważ opisanie błędów lekowych występujących u nieokreślonej liczby osób lub opisanie błędów lekowych występujących u współpodejrzanych zostało uznane za nieskładkowe.

3 Wszystkie błędy w leczeniu zgłoszone w tych przypadkach zostały ocenione jako zdarzenia niepoważne z nieznanym wynikiem; w oparciu o dostępne informacje, w tym przyczyny zgonu, związek między błąd leczenia i śmierć jest słaba. .

- Nie odzyskane (189, z których 84 jest poważnych),
- Nieznane (1498, z których 33 jest poważnych).

W 1371 przypadkach zgłoszono tylko ME bez towarzyszącego klinicznego zdarzenia niepożądanego. Najczęściej zgłaszanymi PT (≥ 12 przypadków) były: Podany produkt złej jakości (539), Problem z odchyleniem temperatury produktu (253), niewłaściwy harmonogram podawania produktu (225), błąd przygotowania produktu (206), zbyt mała dawka (202), okoliczności lub informacje może prowadzić do błędu w leczeniu (120), Problem z przygotowaniem produktu (119), Źle technika w procesie użytkowania produktu (76), nieprawidłowa droga podania produktu (66), Przypadkowe przedawkowanie (33), Produkt podany w nieodpowiednim miejscu (27), Niewłaściwa dawka przypadkowa ekspozycja na produkt (25 szt.), Narażenie przez kontakt ze skórą (22), Niewłaściwy podany produkt (17), Niekompletny cykl szczepienia i Produkt błąd podania (po 14 sztuk) Produkt podany pacjentowi w nieodpowiednim wieku (12).

W 685 przypadkach były współzgłoszone zdarzenia niepożądane. Najczęściej towarzyszące AE (> 40 zdarzenia) to były: ból głowy (187), gorączka (161), zmęczenie (135), dreszcze (127), ból (107), Ból w miejscu szczepienia (100), Nudności (89), Ból mięśni (88), Ból kończyn (85) Ból stawów (68), stosowanie niezgodne z zaleceniami (57), zawroty głowy (52), powiększenie węzłów chłonnych (47), astenia (46) i złe samopoczucie (41). Przypadki te podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8. ME PT według wagi z lub bez współskorzenia szkody (do 28 lutego 2021 r.)

ME PTs	Poważne		Lekkie	
	Ze szkodą	Bez szkody	Ze szkodą	Bez szkody
Przypadkowe podanie produktu	0	0	0	5
Przypadkowe przedawkowanie	4	1	9	6
Pominięta dawka przypominająca 1	0	0	0	
Okoliczność lub informacja zdolna do prowadzenia do błędu w leczeniu	0	0	5	11
Przeciwwskazany produkt podawany	1	0	0	2
produkt przeterminowany 2	0	0	0	
Wystawienie na kontakt ze skórą	0	0	0	5
Niewłaściwy rozkład podawania produktu	0	2	8	264
Podano nieprawidłową dawkę 0	1	1	0	

Tabela 8. ME PT według wagi z lub bez współskorzenia szkody (do 28 lutego 2021 r.)

	Poważne		Nie poważne	
ME PTs	Ze Szkodą	Bez Szkody	Ze szkodą	Bez szkody
Nieprawidłowa trasa produktu administracja	2	6	16	127
Brak rotacji miejsc szczepień	1	0	0	0
Błąd medyczny	0	0	0	1
Zła jakość podanego produktu	1	0	0	34
Produkt podawany w niewłaściwym miejscu	2	1	13	29
Produkt podany pacjentowi w nieodpowiednim wieku	0	4	0	40
Błąd administrowania produktem	1	0	0	3
Problem z pominięciem dawki	0	1	0	3
Błąd przygotowania produktu	1	0	4	11
Problem z przygotowaniem produktu	1	1	0	14

Ogólnie było 68 przypadków ze współzgłoszonymi AE zgłaszającymi szkodę i 599 przypadków ze współzgłoszonymi AE bez szkody. Dodatkowo przechwycone błędy w leczeniu zgłoszono w 1 przypadku (Złe samopoczucie PT, wyniki kliniczne nieznane) oraz zgłoszono potencjalne błędy w leczeniu w 17 przypadkach.

4. DYSKUSJA

Pfizer wykonuje częste i rygorystyczne wykrywanie sygnału przypadków BNT162b2. Wyniki tych analiz wykrywania sygnału są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa szczepionki. Ta zbiorcza analiza wspierająca aplikację Biologics License Application dla BNT162b2 jest zintegrowaną analizą danych dotyczących bezpieczeństwa porejestracyjnych, pochodzących z doświadczeń amerykańskich i zagranicznych, koncentruje się na ważnych zidentyfikowanych zagrożeniach, ważnych potencjalnych zagrożeniach i obszarach ważnych brakujących informacji zidentyfikowanych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a także zdarzeniach niepożądanych o szczególnym znaczeniu i błędach podawania szczepionki (niezależnie od tego, czy są one związane ze zdarzeniem niepożądanym). Dane nie ujawniają żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa ani zagrożeń wymagających zmian na etykiecie i potwierdzają korzystny profil korzyści i ryzyka szczepionki BNT162b2.

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przegląd dostępnych danych dla tego skumulowanego doświadczenia z PM potwierdza korzyść: bilans ryzyka dla BNT162b2.

Firma Pfizer będzie kontynuować rutynowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w imieniu firmy BioNTech zgodnie z obowiązującą Umową w sprawie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów i poinformuje Agencję, jeśli ocena danych dotyczących bezpieczeństwa przyniesie istotne nowe informacje dotyczące BNT162b2.

DODATEK 1. WYKAZ NIEPOŻĄDANYCH ZDARZEŃ O SPECJALNYM ZAINTERESOWANIU

zespół delecji 1p36; kwasica 2-hydroksyglutarowa; wzrost poziomu 5'nukleotyduazy;
zapalenie nerwów;Nabyty niedobór inhibitora C1;Nabyta pęcherzowa epidermoliza;Nabyta afazja
padaczkowa;Ostry skórny tocz rumieniowaty;Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia;Ostre zapalenie
mózgu z opornymi, powtarzającymi się napadami częściowymi;Ostra dermatoma neutrofilowa z gorączką;Ostre
zapalenie rdzenia kręgowego;obrzęk krwotoczny niemowlęcy;Ostre uszkodzenie nerek;Ostra zewnętrzna
retinopatia plamki;Ostra ruchowa neuropatia aksonalna;Ostra ruchowo-czuciowa neuropatia aksonalna;Ostry
zawał mięśnia sercowego;Zespół ostrej niewydolności oddechowej;Ostra niewydolność oddechowa;Addisona
choroba;Zakrzepica w miejscu podania;Zapalenie naczyń w miejscu podania;Nadnercza zakrzepica;Zdarzenie
niepożądane po szczepieniu;Ageusia;Agranulocytoza;Zator powietrza;nieprawidłowa aktywność
aminotransferazy alaninowej;Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej;Napady
alkoholowe;Alergiczna grzybica oskrzelowo-płucna;Obrzęk alergiczny;Alloimmunologiczny
zapalenie wątroby; łysienie plackowate; choroba Alpersa; proteinoza pęcherzyków płucnych; nieprawidłowy
poziom amoniaku; wzrost stężenia amoniaku; zakażenie jamy owodniowej; hipokampektomia migdałowa;
artropatia amyloidowa; amyloidoza; ciąża;Obrzęk naczynioruchowy;Neuropatia angiopatyczna;Zsżywniające
zapalenie stawów kręgosłupa;Anosmia;Przeciwciała przeciwko receptorowi antyacetylocholino
dodatni;dodatnie przeciwciała przeciwko aktynie;dodatnie przeciwciała przeciwko akwaporynie-4;dodatnie
przeciwciała przeciwko zwojom podstawnym;dodatnie przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu
peptydowi;dodatnie przeciwciała przeciwkonablonkowi;dodatnie przeciwciała przeciwko erytrocytom;dodatnie
przeciwciała przeciwko kompleksowi egzosomów; Przeciwciała antyGAD negatywne;Przeciwciała anty-GAD
pozytywne;Przeciwciała anty-gangliozydowe
dodatni;dodatnie przeciwciała antygliadyny;przeciwkłębuszkowe przeciwciała błony podstawnej
dodatni;Przeciwkłębuszkowa choroba błony podstawnej;Dodatnie przeciwciała przeciw syntetazie glicylo-
tRNA;Dodatni test na przeciwciała przeciw HLA;Dodatni test na przeciwciała przeciw-IA2;Podwyższone
przeciwciała przeciw insulinie;Dodatnie przeciwciała przeciwinsulinie;Podwyższone przeciwciała przeciw
receptorowi insuliny; Anty-dodatnie przeciwciała receptora insuliny;ujemne przeciwciała przeciw
interferonowi;dodatnie przeciwciała przeciw interferonowi;dodatnie przeciwciała przeciwko komórkom wysp
trzustkowych;dodatnie przeciwciała przeciwmitochondrialne;dodatnie przeciwciała przeciwko kinazie
specyficznej dla mięśni;przeciwciała przeciw glikoproteinie związanej z mieliną dodatni; polineuropatia
związana z glikoproteiną związaną z mieliną;
przeciwciała dodatnie;Przeciwciała antyneuronalne dodatnie;Przeciwciała przeciw cytoplazmie
cytoplazmatyczne antyneutrofili zwiększona;Dodatnie przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofili;Cytoplazma
przeciw cytoplazmie neutrofili zapalenie naczyń z dodatnim przeciwciałem;dodatnie przeciwciała anty-
NMDA;przeciwciała przeciwjądrowe podwyższone;Dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe;Przeciwciała
antyfosfolipidowe dodatni;Zespół antyfosfolipidowy;Dodatni wynik na obecność przeciwciał
przeciw płytkowych;Antyprotrombina przeciwciała dodatnie; przeciwciała antyrybosomalne P; przeciwciała
przeciwko polimerazie RNA III pozytywny;test na przeciwciała przeciw saccharomyces cerevisiae
pozytywny;przeciwciała przeciwplemnikowe dodatni;dodatnie przeciwciała anty-SRP;zespół
antysyntetazy;przeciwciała przeciwtrazycowe dodatni;Podwyższone przeciwciała anty-
transglutaminazy;Dodatnie przeciwciała anty-VGCC;Dodatnie przeciwciała anty-VGKC;Dodatnie przeciwciała
anty-wimentyna;Profilaktyka przeciwwirusowa;Leczenie przeciwwirusowe;Dodatnie przeciwciała przeciw
transporterowi cynku 8;Zator aorty;Aorty
zakrzepica;zapalenie aorty;Aplazja czysto czerwonych krwinek;Niedokrwistość aplastyczna;Miejsce aplikacji
zakrzepica; zapalenie naczyń w miejscu podania; arytmia; zamknięcie pomostu tętniczego; zakrzepica pomostu
tętniczego; zakrzepica tętnicza; zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej; zwężenie w miejscu przeszczepu tętniczo-
żylnego; zakrzepica przeszczepu tętniczo-żylnego; zapalenie tętnic; zapalenie tętnic

coronary; Bóle stawów; Zapalenie stawów; Zapalenie stawów enteropatyczne; Wodobrzusze; Aseptyczne zatoki jamiste zakrzepica; nieprawidłowa aminotransferaza asparaginianowa; Aminotransferaza asparaginianowa podwyższony; niedobór asparaginianu-glutaminianu-transportera; wskaźnik stosunku AST do płytek krwi podwyższony; nieprawidłowy stosunek AST/ALT; Astma; Bezobjawowy COVID-19; Ataksja; Miażdżycza zatorowa; Napady atoniczne; Zakrzepica przedsionków; Zanikowe zapalenie tarczycy; Nietypowa łagodna padaczka częściowa; Nietypowe zapalenie płuc; Aura; ; Pęcherze autoimmunologiczne choroba; autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych; autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego; autoimmunologiczna demielinizacja choroba; autoimmunologiczne zapalenie skóry; choroba autoimmunologiczna; autoimmunologiczna encefalopatia; autoimmunologiczne zaburzenie endokrynologiczne; autoimmunologiczna enteropatia; autoimmunologiczna choroba oczu; autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna; autoimmunologiczna trombocytopenia indukowana heparyną; autoimmunologiczne zapalenie wątroby; autoimmunologiczna hiperlipidemia; autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy; autoimmunologiczna choroba ucha wewnętrznego; autoimmunologiczna choroba płuc; autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny; autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego; autoimmunologiczne zapalenie mięśni; autoimmunologiczne zapalenie nerek; neuropatia autoimmunologiczna; autoimmunologiczna neutropenia; autoimmunologiczna zapalenie trzustki; autoimmunologiczna pancytopenia; autoimmunologiczne zapalenie osierdza; autoimmunologiczna retinopatia; autoimmunologiczna choroba tarczycy; autoimmunologiczne zapalenie tarczycy; autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka; autozapalenie z niemowlęcym zapaleniem jelit; choroba autozapalna; automatyzm padaczkowy; polineuropatia; Neropatia aksonalna; Bakteryzyty; Bałtycka padaczka miokloniczna; Pasek czucia; choroba Basedowa; zakrzepica tętnicy podstawnej; bazofilopenia; komórka B aplazja; zespół Behceta; łagodna neutropenia etniczna; łagodna rodzinna noworodek drgawki; łagodna pęcherzyca rodzinna; łagodna padaczka rolandyczna; glikoproteina beta-2 przeciwciała dodatnie; zapalenie mózgu Bickerstaffa; wydalenie żółci nieprawidłowe; wydalenie żółci zmniejszone; Wodobrzusze żółciowe; Nieprawidłowe sprzężenie z bilirubiną; Sprzężona z bilirubiną zwiększona; obecność bilirubiny w moczu; nieprawidłowa biopsja wątroby; niedobór iotynidazy; chorioretinopatia ptasia; nieprawidłowa fosfataza alkaliczna we krwi; fosfataza alkaliczna we krwi zwiększone; Nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi; Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi; Podwyższone stężenie bilirubiny niesprężonej we krwi; Nieprawidłowa cholinesteraza we krwi; Spadek cholinesterazy we krwi; Ciśnienie krwi obniżone; Spadek ciśnienia rozkurczowego; Spadek ciśnienia tętniczego; Skurczowe ciśnienie krwi; Niebieski palec u nogi zespół; zakrzepica żyły ramienno-głowej; zator pnia mózgu; pnia mózgu zakrzepica; nieprawidłowy test bromosulfaleiny; obrzęk oskrzeli; zapalenie oskrzeli; mykoplazmalne zapalenie oskrzeli; wirusowe zapalenie oskrzeli; alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna; skurcz oskrzeli; ; Zatrzymanie akcji serca; Kręcenie niewydolność; Ostra niewydolność serca; Sarkoidoza serca; Zakrzepica komór serca; Wstrząs kardiogeny; Dodatnie przeciwciała kardiolipinowe; Niewydolność krążeniowo-oddechowa; Układ krążenia zatrzymanie; niewydolność sercowo-oddechowa; niewydolność sercowo-naczyniowa; zator tętnicy szyjnej; zakrzepica tętnicy szyjnej;

tamponada; incydent mózgowo-naczyniowy; zmiana w prezentacji napadów; dyskomfort w klatce piersiowej; nieprawidłowa punktacja Child-Pugh-Turcotte; punktacja Child-Pugh-Turcotte

zwiększone; Chłoszcze; Dławienie; Uczucie krztuszenia; Stwardniające zapalenie dróg żółciowych; Przewlekłe autoimmunologiczne kłębuszkowe zapalenie nerek; Przewlekły skórny toczень rumieniowaty; Przewlekłe zmęczenie zespół; Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka; Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna; Przewlekłe zapalenie limfocytarne z okołonaczyniowym mostem wzmocnienie reagujące na steroidy; Przewlekłe nawracające wieloogniskowe zapalenie kości i szpiku; Przewlekła niewydolność oddechowa; przewlekła pokrzywka spontaniczna; zapaść krążeniowa; obrzęk obwodowy; obrzęk obwodowy; klinicznie izolowany zespół; drgawki kloniczne; trzewnica choroba; zespół Cogana; dodatnie aglutyniny na zimno; środek hemolityczny typu zimnego anemia; zapalenie kręznicy; nadżerkowe zapalenie okężnicy; opryszczka okężnicy; mikroskopowe zapalenie okężnicy; wrzodziejące zapalenie okężnicy; zaburzenie kolagenowe; choroba kolagenowo-naczyniowa; nieprawidłowy czynnik dopełniacza; obniżony czynnik dopełniacza C1;

Obniżenie czynnika C2 dopełniacza; Obniżenie czynnika C3 dopełniacza; Obniżenie czynnika C4 dopełniacza; Obniżenie czynnika dopełniacza; Tomogram komputerowy wątroby nieprawidłowe; Stwardnienie koncentryczne; Wrodzona anomalia; Wrodzona obustronna peryzylankowa

Zespół; Wrodzona infekcja opryszczki pospolitej; Wrodzony zespół miasteniczny; Wrodzona ospa wietrzna; Zastoinowa hepatopatia; Napady drgawkowe w dzieciństwie; Konwulsje miejscowe; obniżony próg drgawkowy; anemia hemolityczna z dodatnim wynikiem Coombsa; choroba wieńcowa; zator tętnicy wieńcowej; zakrzepica tętnicy wieńcowej; zakrzepica; Zakażenie koronawirusem; Test na koronawirusa; Test na koronawirusa negatywny; Koronawirus wynik dodatni; kalozotomia; kaszel; astma typu kaszel; immunizacja COVID-19; zespół; choroba Leśniowskiego-Crohna; krio-fibrynogenemia; krioglobulinemia; obecność zespołu oligoklonalnego płynu mózgowo-rdzeniowego; zespół CSWS; amyloidoza skórna; toczень rumieniowaty skórny; sarkoidoza skórna; związane ostre zespół zapalny; Zgon noworodka; Zakrzepica żył głębokich; Zakrzepica żył głębokich pooperacyjny; niedobór wydzielania żółci; Deja vu; polineuropatia demielinizacyjna; demielinizacja; zapalenie skóry; pęcherzowe zapalenie skóry; opryszczkowate zapalenie skóry; zapalenie skórno-mięśniowe; rozsiane zapalenie naczyń; blizna po wżerach cyfrowych; rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe; rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe u noworodków; rozsiana opryszczka zwykła noworodków; rozsiana ospa wietrzna; przeciwciała dodatnie; Sen senny; Zespół Dresslera; Napady upadkowe; Konwulsje związane z odstawieniem leku; Dusznosc; Wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa z zahamowaniem wybuchu; Rzutki; Wyprysk opryszczkowy; Embolia cutis medicamentosa; Zawał mózdzku zatorowego; Zawał mózgu udar; Zator; Zator tętnicy; Zator żylny; Zapalenie mózgu; Zapalenie mózgu alergiczny; zapalenie mózgu autoimmunologiczne; zapalenie mózgu pnia mózgu; zapalenie mózgu krwotoczne; zapalenie mózgu periaxialis diffusa; zapalenie mózgu po immunizacji; zapalenie mózgu i rdzenia; encefalopatia; zaburzenia endokrynologiczne; oftalmopatia endokrynną; intubacja dotchawicza; zapalenie jelit; leukopeniczne zapalenie jelit; enterobacter zapalenie płuc; zapalenie jelit; enteropatyczne zapalenie stawów kręgosłupa; eozynopenia; eozynofilowe

POUFNE
Strona 4

infekcja; półpasiec; półpasiec skórny rozsiany; półpasiec infekcja neurologiczne; półpasiec zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; półpasiec zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; półpasiec zapalenie opon i rdzenia; półpasiec zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; martwicze półpasiec retinopatia; półpasiec oticus; półpasiec zapalenie gardła; półpasiec reaktywacja; radikulopatia opryszczkowa; dodatnie przeciwciała przeciwko histonom; zespół Hoigne'a; ludzkie zapalenie mózgu wywołane herpeswirusem 6; zakażenie ludzkim herpeswirusem 6; zakażenie ludzkim herpeswirusem 6 reaktywacja; Zakażenie ludzkim herpeswirusem 7; ludzki herpeswirus 8 zakażenia; Hiperamonemia; Hiperbilirubinemia; Hipercholia; Hipergamma globulinemia łagodna monoklonalna; Napad hiperglikemiczny; Nadwrażliwość; Nadwrażliwość zapalenie naczyń; nadczynność tarczycy; hipertransaminazemia; hiperwentylacja; hipalbuminemia; napad hipokalcemiczny; hipogammaglobulinemia; porażenie nerwu nadjęzykowego; przełom; zespół młota hipotenarnego; niedoczynność tarczycy; niedotlenienie; idiopatyczna limfocytopenia CD4; idiopatyczna padaczka uogólniona; idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc; idiopatyczna neutropenia; idiopatyczne zwłóknienie płuc; nefropatia IgA; Odporny-reakcje niepożądane o podłożu immunologicznym; zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym; o podłożu immunologicznym cholestaza; cytopenia o podłożu immunologicznym; zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym; encefalopatia o podłożu immunologicznym; endokrynopatia o podłożu immunologicznym; zapalenie jelit o podłożu immunologicznym; zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym; immunologicznego mięśnia sercowego; immunologicznego zapalenia mięśni; immunologicznego zapalenia nerek; neuropatii immunologicznej; immunologicznego zapalenia trzustki; immunologicznego zapalenia płuc; immunologicznej choroby nerek; immunologicznego zapalenia tarczycy; immunologicznego zapalenia błony naczyniowej oka; Nieprawidłowe immunoglobuliny; Zakrzepica w miejscu implantu; Zapalenie mięśni ciała wtrętowego; Niemowlęca genetyczna agranulocytoza; Skurcze niemowlęce; Zakrzepica w miejscu wkropienia; Insulinowy zespół autoimmunologiczny; Ziarniniak śródmiąższowy zapalenie skóry; Śródmiąższowa choroba płuc; Masa wewnątrzsercowa; Zakrzep wewnątrzsercowy; Śródczaszkowy podwyższone ciśnienie; zakrzepica wewnątrzosierdziowa; nieprawidłowe przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu; dodatnie przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu; zespół IPEX; nieregularny oddech; zespół IRVAN; porażenie nerwu IV; niedowład nerwu IV; dodatni test poliomawirusa JC; dodatni test płynu mózgowo-rdzeniowego wirusa JC; zespół Jeavonsa; zator żył szyjnych; Zakrzepica żył szyjnych; Młodzieńcza idiopatyczna zapalenie stawów; młodzieńcza padaczka miokloniczna; młodzieńcze zapalenie wielomięśniowe; młodzieńcza łuszczyca zapalenie stawów; młodzieńcza spondyloartropatia; cytokina zapalna mięsaka Kaposiego zespół; choroba Kawasaki; pierścień Kaysera-Fleischera; keratoderma blenorrhagica; cukrzyca skłonna do ketozy; zespół Kounisa; padaczka miokloniczna Lafory; narośla; Duszność krtani; Obrzęk krtani; Reumatoidalne zapalenie krtani zapalenie stawów; skurcz krtani; obrzęk krtani i tchawicy; utajona cukrzyca autoimmunologiczna u dorosłych; obecne komórki LE; zespół Lemierre'a; zespół Lennox-Gastaut; aminopeptydaza leucynowa zwiększone; leukoencefalopatia; leukoencefalopatia; leukopenia; leukopenia noworodkowy; Zespół Lewisa-Sumnera; Objaw Lhermitte; Liszaj płaski; Liszaj płaski; Liszaj twardzinowy; Liszajne zapalenie mózgu; Liniowa choroba IgA; Obrzęk warg; Obrzęk warg; Funkcja wątroby nieprawidłowy test; obniżony test funkcji wątroby; wzrost testu funkcji wątroby; stwardnienie wątroby; uszkodzenie wątroby; nieprawidłowe stężenie żelaza w wątrobie; stężenie żelaza w wątrobie

zwiększona;zmętnienie wątroby;macalna wątroba;sarkoidoza wątroby;nieprawidłowy skan wątroby;wątroba tkliwość; noworodek o niskiej masie urodzeniowej; infekcja opryszczki dolnych dróg oddechowych; infekcja dolnych dróg oddechowych; infekcja wirusowa dolnych dróg oddechowych; ropień płuc;marskość wątroby; toczniowe zapalenie pęcherza moczowego; toczniowe zapalenie mózgu; toczniowe zapalenie wsierdza; toczniowe zapalenie jelit; toczniowe zapalenie wątroby; toczniowe zapalenie mięśnia sercowego; toczniowe zapalenie mięśni; toczniowe zapalenie nerek; toczniowe zapalenie trzustki; toczniowe zapalenie opłucnej; toczniowe zapalenie płuc; toczniowe zapalenie naczyń; zespół toczniopodobny;obrazowanie rezonansowe wątroby nieprawidłowe; rezonans magnetyczny frakcja tłuszczu gęstości protonów pomiar;znak Mahler;Problem z badaniami analitycznymi w laboratorium produkcyjnym;Wydanie materiałów do produkcji;Problem z produkcją;Wariant Marburga wielokrotność miażdżycy; choroba Marchiafava-Bignami; zespół Marine Lenhart; zapalenie jelit i okrężnicy mastocytowej; ekspozycja matki podczas ciąży; zakrzepica w miejscu urządzenia medycznego; zapalenie naczyń w miejscu urządzenia medycznego; zespół MELAS; zapalenie opon mózgowych; aseptyczne zapalenie opon mózgowych; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych opryszczka; zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych opryszczka pospolita noworodkowa; opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; opryszczka zapalenia opon i rdzenia; skórna choroba Leśniowskiego-Crohna;Przerzut do płuc zator;Mikroangiopatia;Mikrozatorowość;Mikroskopowe zapalenie naczyń;Bliski Wschód zespół oddechowy; drgawki wywołane migreną; prosówkowe zapalenie płuc; Miller Fisher zespół;Zwiększona aktywność mitochondrialnej aminotransferazy asparaginianowej;Tkanka łączna mieszana choroby;Model dla nieprawidłowego wyniku końcowego stadium choroby wątroby;Model dla końcowego stadium choroby wątroby zwiększony;Stosunek molowy całkowitego aminokwasu rozgałęzionego do tyrozyny;Niedobór kofaktora molibdenu;Monocytopenia;Mononeuritis;Mononeuropatia multiplex;Morphoea;Zespół Morvana;Obrzęk jamy ustnej;Choroba Moyamoya;Wielogniskowy neuropatia ruchowa;Zespół dysfunkcji wielonarządowej;Stwardnienie rozsiane;Nawrót stwardnienia rozsianego;Profilaktyka nawrotów stwardnienia rozsianego;Przecięcie podciękowe wielonarządowe;Wieloukładowe zespół zapalny u dzieci;Sarkoidoza mięśniowa;Myasthenia gravis;Myasthenia gravis kryzys;Myasthenia gravis noworodkowa;Zespół miasteniczny;Zapalenie rdzenia kręgowego;Zapalenie rdzenia kręgowego poprzeczna; zawał mięśnia sercowego; zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie mięśnia sercowego po zakażeniu; padaczka miokloniczna; padaczka miokloniczna i włókna postrzępione; opryszczka śluzówkowo-skońska noworodków simplex; zapalenie płuc u noworodków; drgawki u noworodków; zapalenie nerek; nerkopochodne układowe zwłóknienie; Amiotrofia nerwowa; Zapalenie nerwu; Zapalenie nerwu czaszkowego; Zapalenie nerwu wzrokowego pseudo nawrót; Zaburzenie ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego; Neuromyotonia; Neuropatia neuronalna; Neuropatia obwodowa; Neuropatia, ataksja, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki zespół; neuropsychiatryczny toczeń; neurosarkoidoza; neutropenia; neutropenia noworodkowy; neutropeniczne zapalenie jelita grubego; neutropeniczne zakażenie; neutropeniczna posocznica; guzkowata wysypka; guzkowe zapalenie naczyń; nieinfekcyjne zapalenie rdzenia; nieinfekcyjne zapalenie mózgu; nieinfekcyjne zapalenie mózgu i rdzenia; narażenie na choroby zakaźne; narażenie zawodowe na SARS-CoV-2; przekrwienie oka; miastenia oczna; pemfigoid oczny; sarkoidoza oczna; zapalenie naczyń krwionośnych oka; choroby;Obrzęk jamy ustnej;Achalazja przełyku;Zakrzepica tętnicy ocznej;Opryszczka oczna;Ppryszczak oczny;Zakrzepica żył ocznych;Zapalenie nerwu wzrokowego;

neuropatia;Oczne zapalenie krocza;Opryszczka jamy ustnej;Liszaj płaski jamy ustnej;Obrzęk jamy ustnej i gardła;Skurcz części ustnej gardła;Obrzęk jamy ustnej i gardła;Demielinizacja osmotyczna zespół;Zakrzepica żył jajnikowych;Zespół nakładania się;Pediatriczne autoimmunologiczne zaburzenia neuropsychiatryczne związane z zakażeniem paciorkowcami;Paget-Schroetter zespół; reumatyzm palindromiczny; palisadowany ziarniniak neutrofilowy zapalenie skóry; rogowacenie dłoniowo-podeszwowe; namacalne plamica; zapalenie trzustki; zapalenie oskrzeli; zapalenie brodawkowatości; izolacja;Żylna miednicy zakrzepica;Pemfigoid;Pęcherzyca;Zakrzepica żył pęcherzy;Zapalenie osierdzia;Zapalenie osierdzia toczeń; dyskomfort okołowątrowy; obrzęk okołoooczodołowy; obrzęk okołoooczodołowy; tętnica obwodowa zakrzepica;Zator obwodowy;Niedokrwienie obwodowe;Skrzeplina żyły obwodowej rozszerzenie;Obrzęk okołowrotny;Nieprawidłowe białko płynu otrzewnowego;Białko płynu otrzewnowego zmniejszone; zwiększone stężenie białka w płynie otrzewnowym; toczeń zapalenia otrzewnej; niedokrwistość złośliwa; padaczka małych dzieci; obrzęk gardła; obrzęk gardła; grypa; odra zapalenia płuc; mykoplazmalne zapalenie płuc; martwicze zapalenie płuc; wirus parainfluenzae zapalenia płuc; syncytialny wirus zapalenia płuc; wirus zapalenia płuc; POEMS zespół; guzkowe zapalenie tętnic; zapalenie wielostawowe; zapalenie wielochrzastkowe; autoimmunologiczny wielogruzołowy zespół typu I; wielogruzołowy zespół autoimmunologiczny typu II; wielogruzołowy zespół autoimmunologiczny typu III; choroba wielogruzołowa; polimikrogyria; polimialgia reumatyczna; zapalenie wielomięśniowe; polineuropatia; idiopatyczna polineuropatia postępująca; ropnica wrotna; zator żyły wrotnej; zmniejszenie ciśnienia w żyłę wrotnej; zwiększone; zakrzepica żyły wrotnej; zakrzepica żyły wrotno-plenomesenterowej; niedociśnienie po zabiegu; zapalenie płuc po zabiegu; zator tętnicy płucnej po zabiegu; padaczka po udarze; napad po udarze; retinopatia poudarowa; zespół pozakrzepowy; zespół zmęczenia powirusowego; Psychoza ponapadowa;Stan pooperacyjny;Pooperacyjna niewydolność oddechowa;Pooperacyjna niewydolność oddechowa;Pooperacyjna zakrzepica;Zakrzepica poporodowa;Zakrzepica żył poporodowych;Poperikardiotomia zespół;padaczka pourazowa;zespół tachykardii ortostatycznej posturalnej;zakrzepica tętnic przedmózgowych;stan przedrzucawkowy;stan przedrzucawkowy;przedwczesny poród;przedwczesny menopauza; Pierwotna amyloidoz; Pierwotne zapalenie dróg żółciowych; Pierwotne postępujące stwardnienie rozsiane; Wstrząs zabiegowy; Opryszczka odbytnicy; Wrzodziejące zapalenie odbytnicy; Dostępność produktu problem; problem z dystrybucją produktu; problem z dostawą produktu; progresywna twarz hemiatrofia;Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia;Postępująca wielokrotna stwardnienie rozsiane;Postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane;Proteza zastawki serca zakrzepica;Świąd;Świąd alergiczny;Zapalenie naczyń rzekomych;Łuszczyca;Łuszczyca artropatia;amyloidoz;amyloidoz płucna;zakrzepica tętnicy płucnej;płucna zator; zwłóknienie płuc; krwotok płucny; mikrozatory płucne; mikrozator olejowy; Zespół płucno-nerkowy;Sarkoidoz;Sarkoidoz płucna;Płucna posocznica;Zakrzepica płuc;Mikroangiopatia zakrzepowa guza płuc;Zapalenie naczyń płucnych;Choroba zarostowa żył płucnych;Zakrzepica żył płucnych;Pioderma zgorzelinowa;Pyostomatitis vegetans;Gorączka;Kwarantanna;Promieniowanie leukopenia;

brachial;Radiologicznie izolowany zespół; Wysypka; Wysypka rumieniowa; Wysypka świądowa; Zapalenie mózgu Rasmussena; Zjawisko Raynauda; Reaktywna proliferacja śródbłonna naczyń włosowatych; Nawracające stwardnienie rozsiane; Nawracająco-remisyjne stwardnienie rozsiane; naczyniowa zakrzepica;Zapalenie naczyń nerkowych;Zator żył nerkowych;Zakrzepica żył nerkowych;Oddechowe aresztowanie;Zaburzenia oddechowe;Niewydolność oddechowa;Niewydolność oddechowa;Układ oddechowy porażenie; zapalenie oskrzelików wywołane przez syncytialny wirus oddechowy; syncytialny wirus oddechowy zapalenie oskrzeli; zator tętnicy siatkówki; okluzja tętnicy siatkówki; zakrzepica tętnicy siatkówki; zakrzepica naczyń siatkówki; zapalenie naczyń siatkówki; niedrożność żyły siatkówki; zakrzepica żył siatkówki; zmniejszenie stężenia białka wiążącego retinol; retinopatia; wsteczny przepływ w żyłę wrotnej;zwłóknienie;Odwracalna niedrożność dróg oddechowych;Zespół Reynolda;Reumatyczny mózg choroba;Zaburzenie reumatyczne;Reumatoidalne zapalenie stawów;Podwyższony czynnik reumatoidalny;Dodatni czynnik reumatoidalny;Wzrost ilościowy czynnika reumatoidalnego;Reumatoidalne płuco;Reumatoidalna dermatoma neutrofilowa;Guzek reumatoidalny;Usunięcie guzka reumatoidalnego;Reumatoidalne zapalenie twardówki;zespół;Sarkoidoza;Test SARS-CoV-1;Test SARS-CoV-1 negatywny;Test SARS-CoV-1 dodatni;test na przeciwciała SARS-CoV-2;test na przeciwciała SARS-CoV-2 ujemny;SARS-CoV-2 test na przeciwciała dodatni;SARS-CoV-2 nosiciel;SARS-CoV-2 posocznica;test SARS-CoV-2;test SARS-CoV-2 fałszywie ujemny;test SARS-CoV-2 fałszywie dodatni;test SARS-CoV-2 ujemny ;SARS-CoV-2 dodatni;SARS-CoV-2 wiremia;Satoyoshi zespół; schizencefalia; zapalenie twardówki; twardzina; twardzina; twardzina związana owrzodzenie palców; przełom nerkowy twardziny skóry; reakcja podobna do twardziny; wtórna amyloidoza;Wtórne zwyrodnienie mózdzku;Wtórnie postępująca mnoga miażdżycza; Segmentowe hialinizujące zapalenie naczyń; Napad; podobne zjawiska; Profilaktyka napadów; Uczucie ciała obcego; Zator septyczny;zator tętnicy płucnej; Zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej; Ciężka padaczka miokloniczna niemowlęctwo; Wstrząs; Objaw wstrząsu; Zespół kurczących się płuc; Zakrzepica przetoki; Ciche zapalenie tarczycy; Proste napady częściowe; Zespół Sjogrena; Obrzęk skóry; SLE; zator; zakrzepica śledziony; żyła śledzionowa zakrzepica;zapalenie stawów kręgosłupa;spondyloartropatia;spontaniczna indukcja heparyną zespół małopłytkowości;Stan padaczkowy;Zespół Stevensa-Johnsona;Sztywność nóg zespół; zespół sztywnych osób; martwy poród; choroba Stilla; zakrzepica w miejscu stomii; zapalenie naczyń w miejscu stomii; kardiomiopatia wysiłkowa; stridor; podostry skórny toczень rumieniowaty; podostre zapalenie wsierdza; podostra zapalna polineuropatia demielinizacyjna; tętnica podobojczykowa zator; Zakrzepica tętnicy podobojczykowej; Zakrzepica żyły podobojczykowej; Nagła niewyjaśniona śmierć w padaczce; Nadrzędna zakrzepica zatoki strzałkowej; Zespół Susaca; Podejrzenie COVID-19; Obrzęk; Obrzęk twarzy; Obrzęk powiek; Obrzęk języka;okulistyka; Toczyń rumieniowaty układowy; Aktywność choroby tocznia rumieniowatego układowego nieprawidłowy indeks;Spadek wskaźnika aktywności tocznia rumieniowatego układowego;Układowy wzrost wskaźnika aktywności choroby tocznia rumieniowatego; toczyń rumieniowaty układowy wysypka; twardzina układowa; twardzina układowa płucne;tachykardia;tachypnoe;zapalenie tętnic Takayasu;padaczka płata skroniowego;zapalenie końcowej części krętnicy;autoimmunizacja jąder;ucisk w gardle;zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń;małopłytkowość;trombocytopenia; plamica; zakrzepowe zapalenie żył; zakrzepowe zapalenie żył wędrujących; zakrzepowe zapalenie żył

noworodek; zakrzepowe zapalenie żył septycznych; zakrzepowe zapalenie żył powierzchowne; dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciw tromboplastynie; zakrzepica; zakrzepica ciał jamistych; zakrzepica w urządzeniu; zakrzepica naczyń kręgowych; zakrzepowy zawał mózgu; zakrzepowa mikroangiopatia; zwiększenie immunoglobuliny; zapalenie tarczycy; amyloidoza języka; przygryzanie języka; obrzęk języka; toniczne ruchy kloniczne; konwulsje toniczne; pozycja toniczna; topektomia; całkowity wzrost kwasów żółciowych; toksyczna nekroliza naskórka; toksyczna leukoencefalopatia; olej toksyczny zespół; niedrożność tchawicy; obrzęk tchawicy; zapalenie tchawicy oskrzeli; mykoplazmalne zapalenie tchawicy i oskrzeli; wirusowe zapalenie tchawicy oskrzeli; nieprawidłowe transaminazy; transaminazy zwiększona; alloimmunologiczna neutropenia związana z transfuzją; przemijająca padaczkowa amnezja; Zakrzepica zatoki poprzecznej; Niedowład nerwu trójdzielnego; nerwoból; porażenie nerwu trójdzielnego; zakrzepica pnia trzewnego; stwardnienie guzowate złożone; Zespół kanalikowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i zapalenie błony naczyniowej oka; Mnogi Tumefactive miażdżyca; zator nowotworowy; zakrzepica nowotworowa; cukrzyca typu 1; typ I nadwrażliwość; reakcja pośredniczona kompleksami immunologicznymi typu III; Uhthoffa zjawisko; wrzodziejące zapalenie rogówki; nieprawidłowe badanie ultrasonograficzne wątroby; pępowina zakrzepica; napady guzowate; nieróznicowana choroba tkanki łącznej; górne drogi oddechowe niedrożność; zwiększenie stężenia bilirubiny w moczu; zmniejszenie moczu urobilinogenu; mocz urobilinogenu zwiększona; Pokrzywka; Pokrzywka grudkowa; Pokrzywkowe zapalenie naczyń; Macica pęknięcie; zapalenie błony naczyniowej oka; zakrzepica w miejscu szczepienia; zapalenie naczyń w miejscu szczepienia; nerw błędny paraliż; Varicella; Varicella keratitis; Varicella po szczepionce; Varicella zoster zapalenie żołądka; zapalenie przełyku Varicella zoster; zapalenie płuc Varicella zoster; Varicella zoster posocznica; zakażenie wirusem Varicella zoster; Vasa praevia; zakrzepica przeszczepu naczyniowego; zakrzepica tętniaka rzekomego naczyniowego; plamica naczyniowa; zakrzepica stentu naczyniowego; wysypka naczyniowa; wrzód naczyniowy; zapalenie naczyń; Rekanalizacja żylna; Venous zakrzepica; Zakrzepica żylna w ciąży; Zakrzepica żylna kończyny; Zakrzepica żylna noworodków; Zakrzepica tętnicy kręgowej; Zakrzepica w miejscu nakłucia naczynia; Zakrzepica żył trzewnych; Porażenie nerwu VI; Niedowład nerwu VI; Białactwo nabyte; Porażenie strun głosowych; Niedowład strun głosowych; Vogt-Koyanagi-choroba Harada; niedokrwistość hemolityczna typu ciepłego; świszczący oddech; objaw białej brodawki sutkowej; porażenie nerwu XI; nieprawidłowa wątroba i drogi żółciowe w badaniu rentgenowskim; zespół Younga; zespół Guillain-Barre związany z wirusem Zika.