

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

5.3.6 ANÁLISIS ACUMULADO DE INFORMES DE EVENTOS ADVERSOS POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN DE PF-07302048 (BNT162B2) RECIBIDOS HASTA EL 28-FEB-2021

Informe preparado por:

Seguridad mundial

Pfizer

La información contenida en este documento es propietaria y confidencial. Cualquier divulgación, reproducción, distribución u otra difusión de esta información fuera de Pfizer, sus afiliados, licenciatarios o agencias reguladoras está estrictamente prohibida. Salvo que se acuerde lo contrario por escrito, al aceptar o revisar estos materiales, usted acepta mantener dicha información confidencial y no divulgarla a otros (excepto cuando lo exija la ley aplicable), ni utilizarla para fines no autorizados.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....3

LISTA DE FIGURAS3

APÉNDICES3

LISTA DE ABREVIACIONES.....4

1. INTRODUCCIÓN5

2. METODOLOGÍA5

3. RESULTADOS6

 3.1. Base de datos de seguridad6

 3.1.1. Visión general.....6

 3.1.2. Resumen de preocupaciones de seguridad en el Plan de Farmacovigilancia de los EE. UU.9

 3.1.3. Revisión de Eventos Adversos de Especial Interés (AESI)16

 3.1.4. Error de medicación26

4. DISCUSIÓN.....28

5. RESUMEN Y CONCLUSIÓN29

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Panorama General: Características Seleccionadas de Todos los Casos Recibidos Durante el Intervalo de Informe	7
Tabla 2.	Eventos notificados en $\geq 2\%$ de los casos.....	8
Tabla 3.	Preocupaciones de seguridad.....	9
Tabla 4.	Riesgo importante identificado	10
Tabla 5.	Riesgo potencial importante	11
Tabla 6.	Descripción de la información faltante	12
Tabla 7.	Evaluación de AESI para BNT162b2.....	dieciséis
Tabla 8.	ME PTs por gravedad con o sin coasociación de daño (Hasta el 28 de febrero de 2021)	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Número total de eventos adversos de 13vPnC por clases de órganos del sistema y gravedad del evento	8
-----------	--	---

ANEXOS

ANEXO 1 LISTA DE EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS	30
---	----

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

LISTA DE ABREVIACIONES

Acrónimo	Término
AE	acontecimiento adverso
AESI	evento adverso de especial interés
<small>antes de COVID</small>	Colaboración de Brighton
	Centros de Control y Prevención de Enfermedades
COVID-19	enfermedad del coronavirus 2019
DLP	punto de bloqueo de datos
EUA	autorización de uso de emergencia
HLGT	(MedDRA) Término de nivel de grupo alto
HLT	(MedDRA) Término de alto nivel
TAC	titular de la autorización de comercialización
MedDRA	diccionario médico para actividades regulatorias
MHRA	Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PT	(MedDRA) Término preferido
JcJ	plan de farmacovigilancia
RT-PCR	Reacción en cadena de la transcripción inversa-polimerasa
RSI	Información de Seguridad de Referencia
TME	evento médico dirigido
SARS-CoV-2	síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
SMQ	consulta estandarizada de MedDRA
SOC	(MedDRA) Clasificación de órganos del sistema
<small>Reino Unido</small>	Reino Unido
<small>nosotros</small>	Estados Unidos
VAED	enfermedad potenciada asociada a la vacuna
VAERD	enfermedad respiratoria mejorada asociada a la vacuna
VAERS	sistema de notificación de eventos adversos de vacunas

1. INTRODUCCIÓN

Se hace referencia a la solicitud de comentarios y asesoramiento presentada el 4 de febrero de 2021 con respecto a la propuesta de Pfizer/BioNTech para el paquete de datos de seguridad clínicos y posteriores a la autorización para la solicitud de licencia de productos biológicos (BLA) para nuestra vacuna COVID-19 en investigación (BNT162b2). Se hace referencia adicional a la respuesta de la Agencia del 9 de marzo de 2021 a esta solicitud, y específicamente, a la siguiente solicitud de la Agencia.

“Los informes de seguridad mensuales se enfocan principalmente en los eventos que ocurrieron durante el intervalo del informe e incluyen información que no es relevante para una presentación de BLA, como listas lineales de eventos adversos por país. Estamos más interesados en un análisis acumulativo de los datos de seguridad posteriores a la autorización para respaldar su futura presentación de BLA. Envíe un análisis integrado de sus datos de seguridad acumulados posteriores a la autorización, incluida la experiencia posterior a la autorización en EE. UU. y en el extranjero, en su próxima presentación de BLA. Incluya un análisis acumulativo de los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y las áreas de información faltante importante identificadas en su plan de farmacovigilancia, así como los eventos adversos de especial interés y los errores de administración de vacunas (asociados o no con un evento adverso).

Incluya también datos de distribución y un análisis de los eventos adversos más comunes. Además, envíe su Plan de Farmacovigilancia actualizado con su envío de BLA”.

Este documento proporciona un análisis integrado de los datos de seguridad acumulados posteriores a la autorización, incluidos los informes de eventos adversos posteriores a la autorización de EE. UU. y extranjeros recibidos hasta el 28 de febrero de 2021.

2. METODOLOGÍA

Pfizer es responsable de la gestión de los datos de seguridad posteriores a la autorización en nombre del TAC BioNTech de acuerdo con el Acuerdo de Farmacovigilancia vigente. Los datos de BioNTech se incluyen en el informe cuando corresponde.

La base de datos de seguridad de Pfizer contiene casos de EA informados espontáneamente a Pfizer, casos informados por las autoridades sanitarias, casos publicados en la literatura médica, casos de programas de marketing patrocinados por Pfizer, estudios no intervencionistas y casos de EA graves informados en estudios clínicos independientemente de evaluación de la causalidad.

Se deben tener en cuenta las limitaciones de los informes de eventos adversos del fármaco posteriores a la comercialización al interpretar estos datos:

- Los informes se presentan de manera voluntaria y se desconoce la magnitud del subregistro.
Algunos de los factores que pueden influir en la notificación de un evento incluyen: tiempo transcurrido desde la comercialización, cuota de mercado del fármaco, publicidad sobre un fármaco o un EA, gravedad de la reacción, medidas reglamentarias, conocimiento de los profesionales sanitarios y consumidores de los efectos adversos. informes de eventos de drogas y litigios.
- Debido a que muchos factores externos influyen en que se informe o no un EA, el sistema de notificación espontánea produce proporciones de notificación, no tasas de incidencia. Como resultado, generalmente no es apropiado hacer comparaciones entre medicamentos usando estos

- dimensiones; el sistema de informes espontáneos debe usarse para la detección de señales en lugar de la prueba de hipótesis.
- En algunos informes, la información clínica (como antecedentes médicos, validación del diagnóstico, tiempo desde el uso del medicamento hasta el inicio de la enfermedad, dosis y uso de medicamentos concomitantes) falta o está incompleta, y es posible que la información de seguimiento no esté disponible.
 - Una acumulación de informes de eventos adversos (AER, por sus siglas en inglés) no indica necesariamente que un AE en particular haya sido causado por el medicamento; más bien, el evento puede deberse a una enfermedad subyacente o algún otro factor, como antecedentes médicos o medicación concomitante.
- Entre los informes de eventos adversos recibidos en la base de datos de seguridad de Pfizer durante el período acumulativo, solo aquellos que tienen un ciclo de flujo de trabajo completo en la base de datos de seguridad (lo que significa que avanzaron al estado de distribución o flujo de trabajo cerrado) se incluyen en el SMSR mensual. Este enfoque evita la inclusión de casos que no están completamente procesados y, por lo tanto, no reflejan con precisión la información final. Debido a la gran cantidad de informes de eventos adversos espontáneos recibidos para el producto, el TAC ha priorizado el procesamiento de casos graves, para cumplir con los plazos de informes reglamentarios acelerados y garantizar que estos informes estén disponibles para la detección de señales y la actividad de evaluación. El mayor volumen de informes no ha afectado el procesamiento de casos para informes graves, y las métricas de cumplimiento continúan siendo monitoreadas semanalmente y se toman las medidas oportunas según sea necesario para mantener el cumplimiento de las obligaciones de informes acelerados. Los casos no graves se ingresan en la base de datos de seguridad a más tardar 4 días calendario desde la recepción. La entrada a la base de datos incluye la codificación de todos los eventos adversos; esto permite una revisión manual de los eventos que se reciben, pero es posible que no incluya el procesamiento inmediato de casos hasta su finalización. Los casos no graves se procesan lo antes posible y no más tarde de 90 días desde la recepción. Pfizer también ha tomado varias medidas para ayudar a aliviar el gran aumento de informes de eventos adversos. Esto incluye importantes mejoras tecnológicas y soluciones de procesos y flujos de trabajo, además de aumentar el número de colegas de entrada de datos y procesamiento de casos. Hasta la fecha, Pfizer ha incorporado aproximadamente más empleados de tiempo completo (ETC). Más se unen cada mes con un total de [redacted] recursos adicionales para fines de junio de 2021.

3. RESULTADOS

3.1. Base de datos de seguridad

3.1.1. Visión general

Se estima que se enviaron aproximadamente [redacted] BNT162b2 en todo el mundo desde la recepción de la primera autorización temporal para suministro de emergencia el 1 de diciembre de 2020 hasta el 28 de febrero de 2021.

Acumulativamente, hasta el 28 de febrero de 2021, hubo un total de 42.086 informes de casos (25.379 confirmados médicamente y 16.707 no confirmados médicamente) que contienen 158.893 eventos. La mayoría de los casos (34.762) se recibieron de Estados Unidos (13.739), Reino Unido (13.404), Italia (2.578), Alemania (1913), Francia (1506), Portugal (866) y España (756); los 7.324 restantes se distribuyeron entre otros 56 países.

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

La Tabla 1 a continuación presenta las principales características de los casos en general.

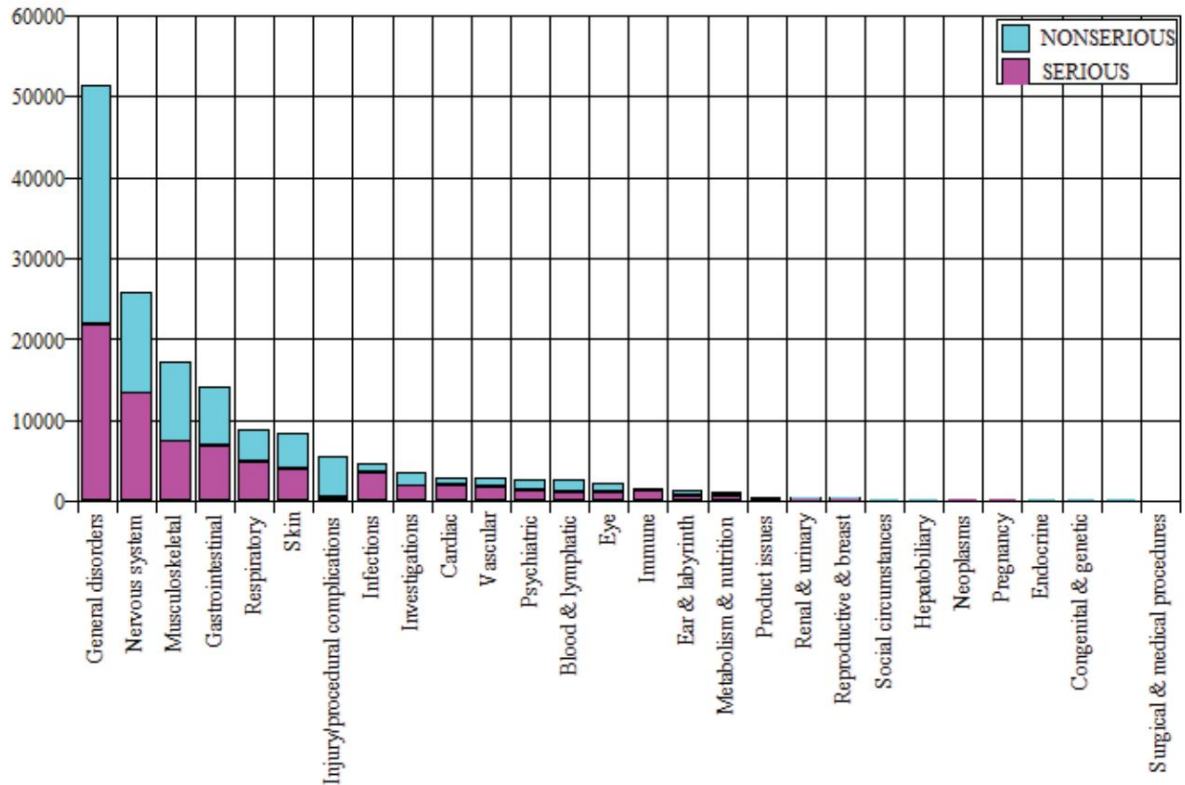
Cuadro 1. Resumen general: características seleccionadas de todos los casos recibidos durante el intervalo de notificación

	Características	Casos relevantes (N=42086)
Género:	Mujer	29914
	Masculino	9182
	Sin datos	2990
Rango de edad (años): 0.01 -107 años Media = 50,9 años n = 34952	≤ 17	175a
	18-30	4953
	31-50	13886
	51-64	7884
	65-74	3098
	≥ 75	5214
	Desconocido	6876
Resultado del caso:	Recuperado/Recuperándose	19582
	Recuperado con secuelas No	520
	recuperado en el momento del informe	11361
	Fatal Desconocido a. en 46 casos la edad notificada era <16 años y en 34 casos <12	1223
		9400

años.

Como se muestra en la [Figura 1](#), las Clases de órganos del sistema (SOC) que contenían el mayor número (y %) de eventos, en el conjunto de datos general, fueron Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (51 335 EA), Trastornos del sistema nervioso (25 957), Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (17.283), Trastornos gastrointestinales (14.096), Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (8.476), Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (8.848), Infecciones e infestaciones (4.610), Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (5.590) , e Investigaciones (3.693).

Figura 1. Número total de eventos adversos de BNT162b2 por clases de órganos del sistema y gravedad del evento



La Tabla 2 muestra los PT de MedDRA (v. 23.1) informados con mayor frecuencia (y 2 % en el conjunto de datos general (hasta el 28 de febrero de 2021),

Tabla 2. Eventos informados en y 2 % de los casos

MedDRA SOC	MedDRA PT	Acumulativamente hasta 28 febrero 2021 AE (AERP%) norte = 42086
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	linfadenopatía	1972 (4,7%)
Trastornos cardíacos		
	Taquicardia	1098 (2,6%)
Desórdenes gastrointestinales		
	Náusea	5182 (12,3%)
	Diarrea	1880 (4,5%)
	vómitos	1698 (4,0%)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		
	Pirexia	7666 (18,2%)
	Fatiga	7338 (17,4%)
	Escalofríos	5514 (13,1%)
	dolor en el lugar de la vacuna	5181 (12,3%)

Tabla 2. Eventos informados en ≥ 2 % de los casos

MedDRA SOC	MedDRA PT	Acumulativamente hasta el 28 de febrero de 2021 AE (AERP%) norte = 42086
	Dolor	3691 (8.8%)
	Malestar	2897 (6.9%)
	Astenia	2285 (5.4%)
	Droga ineficaz	2201 (5.2%)
	Eritema en el sitio de vacunación	930 (2.2%)
	Hinchazón en el sitio de vacunación	913 (2.2%)
	Enfermedad similar a la influenza	835 (2%)
Infecciones e infestaciones		
	COVID-19	1927 (4.6%)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
	Uso fuera de etiqueta	880 (2.1%)
	Problema de uso del producto	828 (2.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Mialgia	4915 (11.7%)
	Dolor en la extremidad	3959 (9.4%)
	Artralgia	3525 (8.4%)
Trastornos del sistema nervioso		
	Dolor de cabeza	10131 (24.1%)
	Mareo	3720 (8.8%)
	parestesia	1500 (3.6%)
	Hipoestesia	999 (2.4%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Disnea	2057 (4.9%)
	Tos	1146 (2.7%)
	Dolor orofaríngeo	948 (2.3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Prurito	1447 (3.4%)
	Erupción	1404 (3.3%)
	Eritema	1044 (2.5%)
	hiperhidrosis	900 (2.1%)
	Urticaria	862 (2.1%)
Número total de eventos		93473

3.1.2. Resumen de preocupaciones de seguridad en el Plan de Farmacovigilancia de EE. UU.

Tabla 3. Problemas de seguridad

Riesgos importantes identificados	Anafilaxia
Riesgos potenciales importantes	Enfermedad potenciada asociada a la vacuna (VAED), incluidos los Enfermedad Respiratoria Acentuada (VAERD)
Información faltante	Uso en Embarazo y lactancia Uso en Individuos Pediátricos <12 Años de Edad Eficacia de la vacuna

Tabla 4. Riesgo importante identificado

Tema	Descripción														
Importante Identificado Riesgo	<p align="center">Evaluación de casos posterior a la autorización (acumulativo hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período de informe (N=42086)</p>														
Anafilaxia Desde la	<p>primera autorización temporal para suministro de emergencia bajo la Regulación 174 en el Reino Unido (01 de diciembre de 2020) y hasta el 28 de febrero de 2021, se recuperaron 1833 casos potencialmente relevantes de la estrategia de búsqueda SMQ (Ancha y estrecha) Reacción anafiláctica, aplicando el algoritmo MedDRA.</p> <p>Estos casos se revisaron y evaluaron individualmente de acuerdo con la definición y el nivel de certeza diagnóstica de Brighton Collaboration (BC), como se muestra en la siguiente tabla:</p> <table border="1" data-bbox="423 564 1276 766"> <thead> <tr> <th>Nivel de colaboración de Brighton</th> <th>Numero de casos</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>4 antes de Cristo</td> <td>391</td> </tr> <tr> <td>BC 5</td> <td>831</td> </tr> <tr> <td><i>Total</i></td> <td>1833</td> </tr> </tbody> </table> <p>El Nivel 1 indica un caso con el nivel más alto de certeza diagnóstica de anafilaxia, mientras que la certeza diagnóstica es más baja para el Nivel 3. El Nivel 4 se define como "evento informado de anafilaxia con evidencia insuficiente para cumplir con la definición de caso" y el Nivel 5 como no un caso de anafilaxia.</p> <p>Hubo 1002 casos (54,0 % de los casos potencialmente relevantes recuperados), 2958 eventos potencialmente relevantes, de la estrategia de búsqueda SMQ (amplia y restringida) Reacción anafiláctica, que cumplieron los niveles 1 a 4 de BC:</p> <p>País de incidencia: Reino Unido (261), EE. UU. (184), México (99), Italia (82), Alemania (67), España (38), Francia (36), Portugal (22), Dinamarca (20), Finlandia, Grecia (19 cada uno), Suecia (17), República Checa, Países Bajos (16 cada uno), Bélgica, Irlanda (13 cada uno), Polonia (12), Austria (11); los 57 casos restantes se originaron en 15 países diferentes.</p> <p>Gravedad del evento relevante: Grave (2341), No grave (617); Género: Mujeres (876), Hombres (106), Desconocido (20); La edad (n=961) osciló entre 16 y 98 años (media = 54,8 años, mediana = 42,5 años); Resultado par relevantea : fatal (9)b , resuelto/resuelto (1922), no resuelto (229), resuelto con secuelas (48), desconocido (754);</p> <p>Los PT relevantes informados con mayor frecuencia (y2 %), de la estrategia de búsqueda SMQ Reacción anafiláctica (amplia y restringida): Reacción anafiláctica (435), Disnea (356), Erupción (190), Prurito (175), Eritema (159), Urticaria (133), Tos (115), Dificultad respiratoria, Opresión en la garganta (97 cada uno), Lengua hinchada (93), Shock anafiláctico (80), Hipotensión (72), Molestias en el pecho (71), Hinchazón de la cara (70), Dolor faríngeo hinchazón (68) e hinchazón de los labios (64).</p> <p>Conclusión: La evaluación de los casos de BC Nivel 1 - 4 no reveló ninguna nueva información de seguridad significativa. La anafilaxia se describe adecuadamente en la etiqueta del producto, al igual que los eventos de hipersensibilidad no anafiláctica. La vigilancia continuará.</p>	Nivel de colaboración de Brighton	Numero de casos	BC 1	290	BC 2	311	BC 3	10	4 antes de Cristo	391	BC 5	831	<i>Total</i>	1833
Nivel de colaboración de Brighton	Numero de casos														
BC 1	290														
BC 2	311														
BC 3	10														
4 antes de Cristo	391														
BC 5	831														
<i>Total</i>	1833														

^a Se pueden informar diferentes resultados clínicos para un evento que ocurrió más de una vez en el mismo individuo.

^b Hubo 4 individuos en la evaluación de anafilaxia que fallecieron el mismo día que fueron vacunados.

Aunque estos pacientes experimentaron eventos adversos (9) que son síntomas potenciales de anafilaxia, todos tenían afecciones médicas subyacentes graves, y un individuo parecía tener también neumonía por COVID-19, que probablemente contribuyó a su muerte

Tabla 5. Riesgo potencial importante

Tema	Descripción
Importante Potencial Riesgo	Evaluación de casos posterior a la autorización (acumulativo hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período de informe (N=42086)
Vacuna Asociado Mejorado Enfermedad (VAED), incluyendo Vacuna Asociado Mejorado Respiratorio Enfermedad (VAERD)	<p>No se han identificado informes de EA posautorizados como casos de VAED/VAERD, por lo tanto, no hay datos observados en este momento. Es difícil establecer una tasa esperada de VAED, por lo que no se puede realizar un análisis significativo observado/esperado en este punto basado en los datos disponibles. La viabilidad de realizar dicho análisis se reevaluará de forma continua a medida que crezcan los datos sobre el virus y se sigan acumulando datos sobre la seguridad de la vacuna.</p> <p>Los criterios de búsqueda utilizados para identificar casos potenciales de VAED para este informe incluyen PT que indican una falta de efecto de la vacuna y PT potencialmente indicativos de COVID-19a grave o atípico .</p> <p>Desde la primera autorización temporal para el suministro de emergencia en virtud del Reglamento 174 en el Reino Unido (01 de diciembre de 2020) y hasta el 28 de febrero de 2021, se recuperaron 138 casos [0,33 % del conjunto de datos total de PM], que informaron 317 eventos potencialmente relevantes:</p> <p>País de incidencia: Reino Unido (71), EE. UU. (25), Alemania (14), Francia, Italia, México, España (4 cada uno), Dinamarca (3); los 9 casos restantes se originaron en 9 países diferentes;</p> <p>Casos Gravedad: 138;</p> <p>Criterios de gravedad para el total de 138 casos: Médicamente significativo (71, de los cuales 8 también graves por discapacidad), Hospitalización requerida (no mortal/no amenazante para la vida) (16, de los cuales 1 también grave por discapacidad), Peligroso para la vida (13 , de los cuales 7 también fueron graves por hospitalización), Muerte (38). Género: Mujeres (73), Hombres (57), Desconocido (8);</p> <p>La edad (n=132) osciló entre 21 y 100 años (media = 57,2 años, mediana = 59,5);</p> <p>Resultado del caso: fatal (38), resuelto/resolviendo (26), no resuelto (65), resuelto con secuelas (1), desconocido (8);</p> <p>De los 317 eventos relevantes, los TP notificados con mayor frecuencia (y2 %) fueron: Fármaco ineficaz (135), Disnea (53), Diarrea (30), Neumonía por COVID-19 (23), Vómitos (20), Insuficiencia respiratoria (8) y Convulsión (7).</p> <p>Conclusión: VAED puede presentarse como manifestaciones clínicas graves o inusuales de COVID-19. En general, hubo 37 sujetos con sospecha de COVID-19 y 101 sujetos con COVID-19 confirmado después de una o ambas dosis de la vacuna; 75 de los 101 casos fueron graves y resultaron en hospitalización, discapacidad, consecuencias potencialmente mortales o la muerte. Ninguno de los 75 casos se pudo considerar definitivamente como VAED/VAERD.</p> <p>En esta revisión de sujetos con COVID-19 después de la vacunación, según la evidencia actual, VAED/VAERD sigue siendo un riesgo teórico para la vacuna. La vigilancia continuará.</p>

un. Criterios de búsqueda: Búsqueda estándar de respuesta terapéutica disminuida Y PT Disnea; taquipnea; hipoxia; neumonía por COVID 19; Insuficiencia respiratoria; Síndrome de distrés respiratorio agudo; Falla cardíaca; Shock cardiogénico; Infarto agudo del miocardio; Arritmia; Miocarditis; vómitos; Diarrea; Dolor abdominal; Ictericia; insuficiencia hepática aguda; Trombosis venosa profunda; Embolia pulmonar; isquemia periférica; vasculitis; Choque; Lesión renal aguda; Insuficiencia renal; Estado alterado de conciencia; Embargo; encefalopatía; Meningitis; Accidente cerebrovascular; trombocitopenia; Coagulación intravascular diseminada; sabañones; Eritema multiforme; síndrome de disfunción multiorgánica; Síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción
Desaparecido Información	Evaluación de casos posterior a la autorización (acumulativo hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período de informe (N=42086)
Usar en Embarazo y lactancia	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 413a (0,98 % del conjunto de datos total de PM); 84 graves y 329 no graves; • País de incidencia: EE. UU. (205), Reino Unido (64), Canadá (31), Alemania (30), Polonia (13), Israel (11); Italia (9), Portugal (8), México (6), Estonia, Hungría e Irlanda (5 cada uno), Rumanía (4), España (3), República Checa y Francia (2 cada uno), los 10 casos restantes fueron distribuidos entre otros 10 países. <p>Casos de embarazo: 274 casos que incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 270 casos de madres y 4 casos de fetos/bebés que representan 270 embarazos únicos (los 4 casos de fetos/bebés estaban vinculados a 3 casos de madres; 1 caso de madres involucraba gemelos). • Los resultados de los 270 embarazos se informaron como aborto espontáneo (23), resultado pendiente (5), parto prematuro con muerte neonatal, aborto espontáneo con muerte intrauterina (2 cada uno), aborto espontáneo con muerte neonatal y resultado normal (1 cada uno). No se proporcionó ningún resultado para 238 embarazos (tenga en cuenta que se informaron 2 resultados diferentes para cada gemelo y ambos se contaron). • 146 casos de madres no graves informaron exposición a la vacuna en el útero sin que se produjera ningún evento clínico adverso. Los PT de exposición codificados en los PT Exposición materna durante el embarazo (111), Exposición durante el embarazo (29) y Tiempo de exposición materna no especificado (6). Se informó el trimestre de exposición en 21 de estos casos: 1.er trimestre (15 casos), 2.º trimestre (7) y 3.er trimestre (2). • 124 casos de madres, 49 no graves y 75 graves, reportaron eventos clínicos, que ocurrieron en las madres vacunadas. Los eventos relacionados con el embarazo notificados en estos casos se codificaron en los PT Aborto espontáneo (25), Contracción uterina durante el embarazo, Rotura prematura de membranas, Aborto, Aborto perdido y Muerte fetal (1 cada uno). Otros eventos clínicos que ocurrieron en más de 5 casos codificados con los PT Dolor de cabeza (33), Dolor en el lugar de vacunación (24), Dolor en las extremidades y Fatiga (22 cada uno), Mialgia y Pirexia (16 cada uno), Escalofríos (13) Náuseas (12), Dolor (11), Artralgia (9), Linfadenopatía y Fármaco ineficaz (7 cada uno), Dolor torácico, Mareos y Astenia (6 cada uno), Malestar y COVID-19 (5 cada uno). Se informó trimestre de exposición en 22 de estos casos: 1er trimestre (19 casos), 2do trimestre (1 caso), 3er trimestre (2 casos). • 4 fetos/bebés graves informaron los PTs Exposición durante el embarazo, Crecimiento fetal restricción, exposición materna durante el embarazo, bebé prematuro (2 cada uno) y muerte neonatal (1). El trimestre de exposición se informó para 2 casos (gemelos) que ocurrieron durante el primer trimestre. <p>Casos de bebés lactantes: 133, de los cuales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 116 casos informados de exposición a la vacuna durante la lactancia (PT Exposición a través de la leche materna) sin la ocurrencia de ningún evento clínico adverso; • 17 casos, 3 graves y 14 no graves, informaron los siguientes eventos clínicos que ocurrieron en el lactante/niño expuesto a la vacuna a través de la lactancia: Pirexia (5), Erupción (4), Irritabilidad infantil (3), Vómitos infantiles, Diarrea, insomnio y enfermedad (2 de cada), mala alimentación del lactante, letargo, malestar abdominal, vómitos, alergia a la vacuna, aumento del apetito, ansiedad, llanto, mala calidad del sueño, eructos, agitación, dolor y urticaria (1 de cada). <p>Casos de madres lactantes (6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 caso grave informó 3 eventos clínicos que ocurrieron en una madre durante la lactancia (PT Exposición materna durante la lactancia); estos eventos codificados en los PT Escalofríos, Malestar y Pirexia • 1 caso no grave notificado con información muy limitada y sin EA asociados.

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción
Desaparecido Información	<p align="center">Evaluación de casos posterior a la autorización (acumulativo hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período de informe (N=42086)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> En 4 casos (3 no graves, 1 grave) se produjo supresión de la lactancia en mujeres lactantes con los siguientes eventos co-informados: Pirexia (2), parestia, dolor de cabeza, escalofríos, vómitos, dolor en las extremidades, artralgia, dolor en los senos, dolor de cicatriz, náuseas, migraña, mialgia, fatiga y decoloración de la leche materna (1 de cada uno). <p>Conclusión: No hubo señales de seguridad que surgieran de la revisión de estos casos de uso en el embarazo y durante la lactancia.</p>
Usar en Pediátrico Individuos <12 Años de Años	<p align="center"><u>Individuos pediátricos <12 años de edad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Número de casos: 34d (0,1 % del conjunto de datos total de PM), indicativo de administración en sujetos pediátricos <12 años de edad; País de incidencia: Reino Unido (29), EE. UU. (3), Alemania y Andorra (1 cada uno); Gravedad de los Casos: Graves (24), No Graves (10); Género: Mujeres (25), Hombres (7), Desconocido (2); La edad (n=34) osciló entre 2 meses y 9 años, media = 3,7 años, mediana = 4,0; Resultado del caso: resuelto/resolviendo (16), no resuelto (13) y desconocido (5). De los 132 eventos reportados, los reportados más de una vez fueron los siguientes: Producto administrado a un paciente de edad inapropiada (27, consulte Error de medicación), uso no indicado en la etiqueta (11), pirexia (6), problema de uso del producto (5), fatiga, dolor de cabeza y náuseas (4 cada uno), dolor en el lugar de la vacunación (3), Dolor abdominal superior, COVID-19, Parálisis facial, Linfadenopatía, Malestar general, Prurito e Hinchazón (2 cada uno). <p>Conclusión: No se identificó nueva información de seguridad significativa basada en una revisión de estos casos en comparación con la población no pediátrica.</p>
Vacuna Eficacia	<p>Convenios de la empresa para la codificación de casos indicativos de falta de eficacia:</p> <p>Las convenciones de codificación por falta de eficacia en el contexto de la administración de la vacuna COVID-19 fueron revisados el 15 de febrero de 2021, como se muestra a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> El PT "Falla vacunal" se codifica cuando se cumplen TODOS los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> El sujeto ha recibido la serie de dos dosis por el régimen de dosificación en local etiquetado Que hayan transcurrido al menos 7 días desde que se administró la segunda dosis de la vacuna. El sujeto experimenta infección por SARS-CoV-2 (pruebas de laboratorio confirmadas). PT "Medicamento ineficaz" se codifica cuando se aplica cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> La infección no se confirma como SARS-CoV-2 a través de pruebas de laboratorio. (independientemente del calendario de vacunación). Esto incluye escenarios en los que se establece o implica LOE, por ejemplo, "la vacuna no funcionó", "Tengo COVID-19". Se desconoce: <ul style="list-style-type: none"> Si el sujeto ha recibido la serie de dos dosis por el régimen de dosificación en la etiqueta local; Cuántos días han pasado desde la primera dosis (incluido el número no especificado de días como "algunos días", "algunos días", etc.); Si han pasado 7 días desde la segunda dosis; El sujeto experimenta una enfermedad prevenible por vacunación 14 días después de recibir la primera dosis hasta 6 días después de recibir la segunda dosis. <p>Nota: después de que el sistema inmunitario haya tenido tiempo suficiente (14 días) para responder a la vacuna, un informe de COVID-19 se considera una posible falta de eficacia incluso si el ciclo de vacunación no está completo.</p> <p>Resumen de las convenciones de codificación para el inicio de enfermedades prevenibles por vacunación frente a la fecha de vacunación:</p>

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción		
Desaparecido Información	Evaluación de casos posterior a la autorización (acumulativo hasta el 28 de febrero de 2021) Número total de casos en el período de informe (N=42086)		
	1ra dosis (día 1-13)	Desde el día 14 después de la 1ra dosis hasta día 6 después de la segunda dosis	Día 7 después de la segunda dosis
	Codifique solo los eventos que describen la infección por SARS-CoV-2	Código "Medicamento ineficaz"	Código "Fallo vacunal"
	Escenario No considerado LOE	Escenario considerado LOE como "Droga ineficaz"	Escenario considerado LOE como "Fracaso vacunal"
	<p>Casos de falta de eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de casos: 1665b (3,9 % del conjunto de datos total de PM) de los cuales 1100 fueron médicamente confirmados y 565 no confirmados médicamente; Número de eventos de falta de eficacia: 1665 [PT: Fármaco ineficaz (1646) y Fracaso de vacunación (19)f]. País de incidencia: EE. UU. (665), Reino Unido (405), Alemania (181), Francia (85), Italia (58), Rumania (47), Bélgica (33), Israel (30), Polonia (28), España (21), Austria (18), Portugal (17), Grecia (15), México (13), Dinamarca (8), Canadá (7), Hungría, Suecia y Emiratos Árabes Unidos (5 cada uno), República Checa (4), Suiza (3); los 12 casos restantes se originaron en 9 países diferentes. Se sospechó infección por COVID-19 en 155 casos, se confirmó en 228 casos, en 1 caso fue informado que la primera dosis no fue efectiva (sin otra información). El resultado de la infección por COVID-19 (sospechosa o confirmada) se informó como resuelto/resuelto (165), no resuelto (205) o desconocido (1230) en el momento del informe; hubo 65 casos en los que se informó un desenlace fatal. <p>Casos de drogas ineficaces (1649)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gravedad del evento de ineficacia del fármaco: grave (1625), no grave (21)e ; Se informó la falta de término de eficacia: <ul style="list-style-type: none"> o después de la 1.ª dosis en 788 casos o después de la 2ª dosis en 139 casos o en 722 casos se desconocía a partir de qué dosis se produjo la falta de eficacia. Se conoció la latencia del término de falta de eficacia informado después de la primera dosis para 176 casos: <ul style="list-style-type: none"> o Dentro de los 9 días: 2 sujetos; o Dentro de los 14 y 21 días: 154 sujetos; o Dentro de 22 y 50 días: 20 sujetos; Se conoció la latencia del término de falta de eficacia informado después de la segunda dosis para 69 casos: <ul style="list-style-type: none"> o Entre 0 y 7 días: 42 sujetos; o Dentro de los 8 y 21 días: 22 sujetos; o Dentro de 23 y 36 días: 5 sujetos. La latencia del término de falta de eficacia informado en los casos en que no se proporcionó el número de dosis administradas, se conoció en 409 casos: <ul style="list-style-type: none"> o Entre 0 y 7 días después de la vacunación: 281 sujetos. o Dentro de los 8 y 14 días posteriores a la vacunación: 89 sujetos. o Dentro de los 15 y 44 días posteriores a la vacunación: 39 sujetos. <p>Según el RSI, es posible que las personas no estén completamente protegidas hasta 7 días después de la segunda dosis de la vacuna, por lo tanto, para los 1649 casos anteriores en los que se notificó falta de eficacia después de la primera dosis o la</p>		

Tabla 6. Descripción de la información faltante

Tema	Descripción
Desaparecido Información	<p align="center">Evaluación de casos posterior a la autorización (acumulativo hasta el 28 de febrero de 2021)</p> <p align="center">Número total de casos en el período de informe (N=42086)</p>
	<p>2da dosis, los eventos informados pueden representar signos y síntomas de infección por COVID 19 intercurrente o no diagnosticada o infección en un individuo que no estaba completamente vacunado, en lugar de ineficacia de la vacuna.</p> <p>Casos de fracaso vacunal (16)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravedad del fracaso vacunal: todos graves; • Se notificó falta de plazo de eficacia en todos los casos después de la 2ª dosis: • Se conocía la latencia de la falta de eficacia en 14 casos: <ul style="list-style-type: none"> o Dentro de los 7 y 13 días: 8 sujetos; o Dentro de 15 y 29 días: 6 sujetos. <p>COVID-19 (10) y COVID-19 asintomático (6) fueron las infecciones prevenibles por vacunación reportadas que ocurrieron en estos 16 casos.</p> <p>Conclusión: No han surgido nuevas señales de seguridad de la falta de eficacia de la vacuna en base a una revisión de estos casos.</p>

un. De un total de 417 casos, 4 casos fueron excluidos del análisis. En 3 casos, se informó al titular de la autorización de comercialización que una mujer embarazada de 33 años y dos pacientes de edad no especificada estaban programadas para recibir bnt162b2 (el PT notificó uso fuera de lo indicado y problema de uso del producto en 2 casos; circunstancia o información que puede conducir a un error de medicación en un caso). Un caso informó el PT Náuseas matutinas; sin embargo, el embarazo no fue confirmado en este caso. B. Se excluyeron del análisis 558 casos adicionales recuperados en este conjunto de datos; tras la revisión, 546 casos no pueden considerarse casos de verdadera falta de eficacia porque se codificó el PT Medicamento ineficaz pero los sujetos desarrollaron infección por SARS-CoV-2 durante los primeros días desde la primera dosis (días 1 a 13); la vacuna no ha tenido suficiente tiempo para estimular el sistema inmunológico y, en consecuencia, el desarrollo de una enfermedad prevenible por vacunación durante este tiempo no se considera una posible falta de efecto de la vacuna; en 5 casos, el medicamento PT ineficaz se eliminó después del punto de bloqueo de datos (DLP) porque los sujetos no desarrollaron infección por COVID 19; en 1 caso, informando Fracaso del tratamiento y Accidente isquémico transitorio, el PT Falta de eficacia no se refirió a la vacuna BNT162b2; 5 casos han sido invalidados en la base de datos de seguridad después de DLP; Se eliminó 1 caso de la discusión porque los PT informados sobre la resistencia al patógeno y el problema de preparación del producto no eran indicativos de una falta de eficacia. ser eliminado C. Tras la revisión, se excluyeron del análisis 31 casos adicionales porque los datos informados (p. ej., detalles clínicos, altura, peso, etc.) no coincidían con los sujetos pediátricos.

D. Tras la revisión, se excluyeron del análisis 28 casos adicionales debido a que los datos informados (p. ej., detalles clínicos, altura, peso, etc.) no coincidían con los sujetos pediátricos.

mi. Se pueden informar diferentes resultados clínicos para un evento que ocurrió más de una vez al mismo individuo

F. En 2 casos se sustituyó el PT Fracaso vacunal por Fármaco ineficaz tras DLP. Otro caso no fue incluido en la discusión de los casos de fracaso de la vacunación porque no se puede confirmar la programación correcta (21 días de diferencia entre la primera y la segunda dosis).

3.1.3. Revisión de Eventos Adversos de Especial Interés (AESI)

Consulte el [Apéndice 1](#) para ver la lista de AESI de la empresa para BNT162b2.

La lista AESI de la empresa tiene en cuenta las listas de AESI de los siguientes grupos de expertos y autoridades reguladoras: Brighton Collaboration (SPEAC), protocolo ACCESS, US CDC (lista preliminar de AESI para vigilancia VAERS), MHRA (guía no publicada).

Los términos AESI se incorporan a una lista TME e incluyen eventos de interés por su asociación con COVID-19 grave y eventos de interés para vacunas en general.

La lista AESI se compone de MedDRA PT, HLT, HLTG o MedDRA SMQ y se puede cambiar según corresponda en función del perfil de seguridad en evolución de la vacuna.

La Tabla 7 proporciona una revisión resumida de los casos acumulados dentro de las categorías AESI en la base de datos de seguridad de Pfizer. Esto es distinto de las evaluaciones de señales de seguridad que se llevan a cabo e incluyen, según corresponda, en los Informes de seguridad mensuales resumidos que se envían periódicamente a la FDA y otras autoridades sanitarias.

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercializaciónb Número total de casos (N=42086)
Reacciones anafilácticas <i>Criterios de búsqueda: Reacción anafiláctica SMQ (Narrow and Broad, con el algoritmo aplicado), seleccionando los casos relevantes de acuerdo con los criterios de BC</i>	Consulte el Riesgo de 'anafilaxia' incluido anteriormente en la Tabla 4 .
AESI cardiovasculares <i>Criterios de búsqueda: PT Infarto agudo de miocardio; Arritmia; Falla cardíaca; Insuficiencia cardíaca aguda; Shock cardiogénico; Enfermedad de la arteria coronaria; Infarto de miocardio; síndrome de taquicardia postural ortostática; Miocardiopatía por estrés; Taquicardia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 1403 (3,3 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 241 son médicamente confirmados y 1162 no médicamente confirmados; • País de incidencia: Reino Unido (268), EE. UU. (233), México (196), Italia (141), Francia (128), Alemania (102), España (46), Grecia (45), Portugal (37), Suecia (20), Irlanda (17), Polonia (16), Israel (13), Austria, Rumanía y Finlandia (12 cada uno), Países Bajos (11), Bélgica y Noruega (10 cada uno), República Checa (9), Hungría y Canadá (8 cada uno), Croacia y Dinamarca (7 cada uno), Islandia (5); los 30 casos restantes se distribuyeron entre otros 13 países; • Sexo de los sujetos: femenino (1076), masculino (291) y desconocido (36); • Grupo de edad de los sujetos (n = 1346): Adulto (1078), Elderly (266) Niños y Adolescentes (1 cada uno); • Número de hechos relevantes: 1441, de los cuales 946 graves, 495 no graves; en los casos que reporten hechos graves relevantes; • PT relevantes notificados: taquicardia (1098), arritmia (102), Infarto de miocardio (89), Insuficiencia cardíaca (80), Infarto agudo de miocardio (41), Insuficiencia cardíaca aguda (11), Shock cardiogénico y Síndrome de taquicardia ortostática postural (7 cada uno) y enfermedad de las arterias coronarias (6); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 1209): Rango de <24 horas a 21 días, mediana <24 horas;

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado del evento relevante : fatal (136), resuelto/resolviéndose (767), resuelto con secuelas (21), no resuelto (140) y desconocido (380); <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará</p>
<p>COVID-19 AESI</p> <p><i>Criterios de búsqueda: Covid-19 SMQ (Angosto y Ancho) O PT</i></p> <p><i>Ageusia; Anosmia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 3067 (7,3 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 1013 son médicamente confirmados y 2054 no médicamente confirmados; • País de incidencia: EE. UU. (1272), Reino Unido (609), Alemania (360), Francia (161), Italia (94), España (69), Rumanía (62), Portugal (51), Polonia (50), México (43), Bélgica (42), Israel (41), Suecia (30), Austria (27), Grecia (24), Dinamarca (18), República Checa y Hungría (17 cada uno), Canadá (12), Irlanda (11), Eslovaquia (9), Letonia y Emiratos Árabes Unidos (6 cada uno); los 36 casos restantes se distribuyeron entre otros 16 países diferentes; • Sexo de los sujetos: femenino (1650), masculino (844) y desconocido (573); • Grupo de edad de los sujetos (n= 1880): Adulto (1315), Anciano (560), Infantil y Adolescente (2 c/u), Niño (1); • Número de hechos relevantes: 3359, de los cuales 2585 graves, 774 no serio; • PT relevantes notificados con mayor frecuencia (>1 ocurrencia): COVID 19 (1927), prueba de SARS-CoV-2 positiva (415), sospecha de COVID-19 (270), Ageusia (228), Anosmia (194), Prueba de anticuerpos SARS-CoV-2 negativa (83), Exposición a SARS-CoV-2 (62), Prueba de anticuerpos SARS-CoV-2 positiva (53), COVID -19 neumonía (51), COVID-19 asintomático (31), Infección por coronavirus (13), Exposición ocupacional a SARS-CoV-2 (11), prueba de SARS-CoV-2 falso positivo (7), prueba de coronavirus positiva (6), prueba de SARS-CoV-2 negativa (3) Prueba de anticuerpos contra SARS-CoV-2 (2); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 2070): Rango de <24 horas a 374 días, mediana 5 días; • Resultado del evento relevante: fatal (136), no resuelto (547), resuelto/resuelto (558), resuelto con secuelas (9) y desconocido (2110). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará</p>
<p>AESI dermatológicos</p> <p><i>Criterios de búsqueda: PT Sabañones; Eritema multiforme</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 20 casos (0,05 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 15 son médicamente confirmados y 5 no son médicamente confirmados; • País de incidencia: Reino Unido (8), Francia y Polonia (2 cada uno), y los 8 casos restantes se distribuyeron entre otros 8 países diferentes; • Género de los sujetos: femenino (17) masculino y desconocido (1 cada uno); • Grupo de edad de los sujetos (n=19): Adulto (18), Anciano (1); • Número de eventos relevantes: 20 eventos, 16 graves, 4 no graves

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • PT relevantes notificados: eritema multiforme (13) y sabañones (7) • Latencia de inicio del evento relevante (n = 18): Rango de <24 horas a 17 días, mediana 3 días; • Resultado del evento relevante: resuelto/resolviéndose (7), no resuelto (8) y desconocido (6). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.</p>
<p>AESI hematológicos</p> <p><i>Criterios de búsqueda: Leucopenias NEC (HLT) (Ruta principal) O Neutropenias (HLT) (primario Path) O PT Trombocitopenia inmune, Trombocitopenia O SMQ Términos de hemorragia (excl términos de laboratorio)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 932 (2,2 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 524 médicamente confirmados y 408 no médicamente confirmados; • País de incidencia: Reino Unido (343), EE. UU. (308), Francia (50), Alemania (43), Italia (37), España (27), México y Polonia (13 cada uno), Suecia (10), Israel (9), Países Bajos (8), Dinamarca, Finlandia, Portugal e Irlanda (7 cada uno), Austria y Noruega (6 cada uno), Croacia (4), Grecia, Bélgica, Hungría y Suiza (3 cada uno), Chipre, Letonia y Serbia (2 cada uno); los 9 casos restantes se originaron en 9 países diferentes; • Sexo de los sujetos (n=898): femenino (676) y masculino (222); • Grupo de edad de los sujetos (n=837): Adulto (543), Anciano (293), Bebé (1); • Número de eventos relevantes: 1080, de los cuales 681 graves, 399 no graves; • Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (y 15 casos) incluyen: Epistaxis (127), Contusión (112), Hematoma en el lugar de vacunación (96), Hemorragia en el lugar de vacunación (51), Petequias (50), Hemorragia (42), Hematoquecia (34), trombocitopenia (33), hematoma en el lugar de vacunación (32), hemorragia conjuntival y hemorragia vaginal (29 cada uno), hematoma, hemoptisis y menorragia (27 cada uno), hematemesis (25), hemorragia ocular (23), hemorragia rectal (22), trombocitopenia inmune (20), presencia de sangre en orina (19), hematuria, neutropenia y púrpura (16 cada uno) diarrea hemorrágica (15); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 787): Rango de <24 horas a 33 días, mediana = 1 día; • Resultado del evento relevante: fatal (34), resuelto/resuelto (393), resuelto con secuelas (17), no resuelto (267) y desconocido (371). <p>Conclusión: esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará</p>
<p>AESI hepáticos</p> <p><i>Criterios de búsqueda: investigaciones, signos y síntomas relacionados con el hígado (SMQ) (Estrecho y Ancho) O PT Lesión hepática</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 70 casos (0,2 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 54 médicamente confirmados y 16 no médicamente confirmados; • País de incidencia: Reino Unido (19), EE. UU. (14), Francia (7), Italia (5), Alemania (4), Bélgica, México y España (3 cada uno), Austria y Islandia (2 cada uno); los 8 casos restantes se originaron en 8 países diferentes; • Género de los sujetos: femenino (43), masculino (26) y desconocido (1); • Grupo de edad de los sujetos (n=64): Adulto (37), Anciano (27);

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Número de eventos relevantes: 94, de los cuales 53 graves, 41 no graves; • Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (y3 ocurrencias) incluyen: Aumento de alanina aminotransferasa (16), aumento de transaminasas y dolor hepático (9 cada uno), aumento de la prueba de función hepática (8), Aumento de aspartato aminotransferasa y prueba de función hepática anormal (7 cada uno), aumento de gamma-glutamilttransferasa y aumento de las enzimas hepáticas (6 cada uno), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y daño hepático (5 cada uno), ascitis, aumento de la bilirrubina en sangre e hipertransaminasemia (3 cada uno); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 57): Rango de <24 horas a 20 días, mediana 3 días; • Resultado del evento relevante: fatal (5), resuelto/resuelto (27), resuelto con secuelas (1), no resuelto (14) y desconocido (47). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará</p>
<p>Parálisis facial Criterios de búsqueda: PTs Parálisis facial, Paresia facial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 449i (1,07 % del conjunto de datos total de PM), 314 médicamente confirmados y 135 no médicamente confirmados; • País de incidencia: EE. UU. (124), Reino Unido (119), Italia (40), Francia (27), Israel (20), España (18), Alemania (13), Suecia (11), Irlanda (9), Chipre (8), Austria (7), Finlandia y Portugal (6 cada uno), Hungría y Rumania (5 cada uno), Croacia y México (4 cada uno), Canadá (3), República Checa, Malta, Países Bajos, Noruega, Polonia y Puerto Rico (2 cada uno); los 8 casos restantes se originaron en 8 países diferentes; • Género de los sujetos: femenino (295), masculino (133), desconocido (21); • Grupo de edad de los sujetos (n=411): Adulto (313), Anciano (96), Infantil y Niño (1 cada uno); • Número de eventos relevantes: 453, de los cuales 399 graves, 54 no graves; • PT relevantes notificados: parálisis facial (401), paresia facial (64); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 404): Rango de <24 horas a 46 días, mediana 2 días; • Resultado de evento relevante: resuelto/resolviendo (184), resuelto con secuelas (3), no resueltas (183) y desconocidas (97); <p>Conclusión general: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará. La evaluación de la causalidad se evaluará más a fondo después de la disponibilidad de datos adicionales no enmascarados del estudio clínico C4591001, que no será enmascarado para el análisis final aproximadamente a mediados de abril de 2021. Además, se espera que los estudios de seguridad posteriores a la autorización no intervencionistas, C4591011 y C4591012 capturen datos sobre una población vacunada suficientemente grande para detectar un mayor riesgo de parálisis de Bell en individuos vacunados. El cronograma para realizar estos análisis se establecerá en función del tamaño de la población vacunada capturada en las fuentes de datos del estudio por los primeros informes intermedios (que vencen el 30 de junio</p>

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
<p>Inmune-Mediada/Autoinmune AESI</p> <p><i>Criterios de búsqueda:</i> <i>Trastornos inmunomediados/autoinmunes (SMQ) (Ancho y Estrecho) O</i> <i>Trastornos autoinmunitarios HLGTL (Ruta primaria) O PT Síndrome de liberación de citoquinas; Tormenta de citoquinas; Hipersensibilidad</i></p>	<p>2021). El estudio C4591021, pendiente de aprobación del protocolo por parte de la EMA, también pretende informar sobre este riesgo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de casos: 1050 (2,5 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 760 confirmados médicamente y 290 no confirmados médicamente; País de incidencia (>10 casos): Reino Unido (267), EE. UU. (257), Italia (70), Francia y Alemania (69 cada uno), México (36), Suecia (35), España (32), Grecia (31), Israel (21), Dinamarca (18), Portugal (17), Austria y República Checa (16 cada uno), Canadá (12), Finlandia (10). Los 74 casos restantes eran de 24 países diferentes. Sexo de los sujetos (n=682): femenino (526), masculino (156). Grupo de edad de los sujetos (n=944): Adulto (746), Anciano (196), Adolescente (2). Número de hechos relevantes: 1077, de los cuales 780 graves, 297 no serio. PT relevantes notificados con mayor frecuencia (>10 ocurrencias): Hipersensibilidad (596), Neuropatía periférica (49), Pericarditis (32), Miocarditis (25), Dermatitis (24), Diabetes mellitus y Encefalitis (16 cada uno), Psoriasis (14), Dermatitis ampollosa (13), Trastorno autoinmune y Raynaud fenómeno (11 cada uno); Latencia de inicio del evento relevante (n = 807): Rango de <24 horas a 30 días, mediana <24 horas. Resultado del evento relevante : resuelto/resuelto (517), no resuelto (215), fatal (12), resuelto con secuelas (22) y desconocido (312). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará</p>
<p>AESI musculoesquelético</p> <p><i>Criterios de búsqueda: PT Artralgia; Artritis; artritis bacteriana ; Síndrome de fatiga crónica; poliartritis; polineuropatía; Síndrome de fatiga posviral; Artritis Reumatoide</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Número de casos: 3600 (8,5 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 2045 médicamente confirmados y 1555 no médicamente confirmados; País de incidencia: Reino Unido (1406), EE. UU. (1004), Italia (285), México (236), Alemania (72), Portugal (70), Francia (48), Grecia y Polonia (46), Letonia (33), República Checa (32), Israel y España (26), Suecia (25), Rumania (24), Dinamarca (23), Finlandia e Irlanda (19 cada uno), Austria y Bélgica (18 cada uno), Canadá (16), Países Bajos (14), Bulgaria (12), Croacia y Serbia (9 cada uno), Chipre y Hungría (8 cada uno), Noruega (7), Estonia y Puerto Rico (6 cada uno), Islandia y Lituania (4 cada uno); los 21 restantes los casos se originaron en 11 países diferentes; Sexo de los sujetos (n=3471): femenino (2760), masculino (711); Grupo de edad de los sujetos (n=3372): Adulto (2850), Anciano (515), Niño (4), Adolescente (2), Infante (1); Número de eventos relevantes: 3640, de los cuales 1614 graves, 2026 no graves; PT relevantes informados: Artralgia (3525), Artritis (70), Artritis reumatoide (26), Poliartritis (5), Polineuropatía, Síndrome de fatiga posviral, Síndrome de fatiga crónica (4 cada uno), artritis bacteriana (1); Latencia de inicio del evento relevante (n = 2968): Rango de <24 horas a 32 días, mediana 1 día;

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado de evento relevante: resuelto/resolviendo (1801), no resuelto (959), resuelto con secuelas (49), y desconocido (853). <p>Conclusión: esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. cuestiones. La vigilancia continuará.</p>
<p>AESI neurológicos (incluida la desmielinización)</p> <p><i>Criterios de búsqueda: Convulsiones (SMQ) (Ancho y Estrecho) O Desmielinización (SMQ) (Amplia y estrecho) O PT Ataxia; cataplejía; encefalopatía; fibromialgia; Aumento de la presión intracraneal; Meningitis; Meningitis aséptica; narcolepsia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 501 (1,2 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 365 médicamente confirmados y 136 no médicamente confirmados. • País de incidencia (y9 casos): Reino Unido (157), EE. UU. (68), Alemania (49), México (35), Italia (31), Francia (25), España (18), Polonia (17), Holanda e Israel (15 cada uno), Suecia (9). Los 71 casos restantes eran de 22 países diferentes. • Sexo de los sujetos (n=478): femenino (328), masculino (150). • Grupo de edad de los sujetos (n=478): Adulto (329), Anciano (149); • Número de hechos relevantes: 542, de los cuales 515 graves, 27 no graves. • Los PT relevantes reportados con mayor frecuencia (y2 ocurrencias) incluyeron: Convulsiones (204), Epilepsia (83), Convulsiones tónico-clónicas generalizadas (33), Síndrome de Guillain-Barré (24), Fibromialgia y Trigémino neuralgia (17 cada uno), convulsión febril, (15), estado epiléptico (12), aura y mielitis transversa (11 cada uno), recaída de esclerosis múltiple y neuritis óptica (10 cada uno), epilepsia de pequeño mal y convulsión tónica (9 cada uno), ataxia (8), encefalopatía y tónico clónico movimientos (7 cada uno), Espuma en la boca (5), Esclerosis múltiple, Narcolepsia y Convulsiones parciales (4 cada una), Mala sensación, Desmielinización, meningitis, estado posictal, fenómenos convulsivos y mordedura de lengua (3 cada uno); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 423): Rango de <24 horas a 48 días, mediana 1 día; • Resultado de eventos relevantes: fatal (16), resuelto/resuelto (265), resuelto con secuelas (13), no resuelto (89) y desconocido (161); <p>Conclusión: esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. cuestiones. La vigilancia continuará</p>
<p>Otros AESI</p> <p><i>Criterios de búsqueda: Infecciones virales por herpes (HLT) (ruta principal) O PT Evento adverso después de la inmunización; Inflamación; Problema de pruebas analíticas de laboratorio de fabricación; Problema de materiales de fabricación; Problema de producción manufacturera; prueba MERS-CoV; prueba de MERS-CoV negativa; prueba de MERS-CoV positiva; síndrome respiratorio de Oriente Medio; síndrome de disfunción multiorgánica; Exposición ocupacional a enfermedades transmisibles; Paciente</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 8152 (19,4 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 4977 fueron médicamente confirmados y 3175 no médicamente confirmados; • País de incidencia (> 20 casos): Reino Unido (2715), EE. UU. (2421), Italia (710), México (223), Portugal (210), Alemania (207), Francia (186), España (183), Suecia (133), Dinamarca (127), Polonia (120), Grecia (95), Israel (79), República Checa (76), Rumanía (57), Hungría (53), Finlandia (52), Noruega (51), Letonia (49), Austria (47), Croacia (42), Bélgica (41), Canadá (39), Irlanda (34), Serbia (28), Islandia (25), Países Bajos (22). Los 127 casos restantes eran de 21 países diferentes; • Sexo de los sujetos (n=7829): femenino (5969), masculino (1860); • Grupo de edad de los sujetos (n=7479): Adulto (6330), Anciano (1125), Adolescente, Niño (9 cada uno), Bebé (6);

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
<p><i>aislamiento; Problema de disponibilidad del producto; Problema de distribución de productos; Problema de suministro de productos; Pirexia; Cuarentena; prueba SARS-CoV-1; Prueba de SARS-CoV-1 negativa; SARS CoV-1 prueba positiva</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de eventos relevantes: 8241, de los cuales 3674 graves, 4568 no graves; • Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (y6 ocurrencias) incluyeron: Pirexia (7666), Herpes zoster (259), Inflamación (132), Herpes oral (80), Síndrome de disfunción multiorgánica (18), Infección por el virus del herpes (17), Herpes simplex (13), Herpes zoster oftálmico (10), Reactivación de Herpes oftálmico y Herpes zoster (6 cada uno); • Latencia de inicio de evento relevante (n = 6836): Rango de <24 horas a 61 días, mediana 1 día; • Resultado de eventos relevantes: fatal (96), resuelto/resuelto (5008), resuelto con secuelas (84), no resuelto (1429) y desconocido (1685). <p>Conclusión: esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. cuestiones. La vigilancia continuará</p>
<p>AESI relacionados con el embarazo <i>Criterios de búsqueda: PT Infección de la cavidad amniótica; Sección de cesárea; Anomalia congénita; Muerte neonatal; Eclampsia; síndrome de sufrimiento fetal; Bebé con bajo peso al nacer; Exposición materna durante el embarazo; Placenta previa; preeclampsia; Labor prematura; Nacimiento de un niño muerto; Ruptura uterina; Vasa previa</i></p>	<p>Para casos relevantes, consulte la Tabla 6, Descripción de los Información, uso en el embarazo y durante la lactancia</p>
<p>AESI renales <i>Criterios de búsqueda: PTs Insuficiencia renal aguda; Insuficiencia renal.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 69 casos (0,17 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 57 médicamente confirmados, 12 no médicamente confirmados; • País de incidencia: Alemania (17), Francia y Reino Unido (13 cada uno), EE. UU. (6), Bélgica, Italia y España (4 cada uno), Suecia (2), Austria, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Luxemburgo y Noruega (1 cada uno); • Género de los sujetos: femenino (46), masculino (23); • Grupo de edad de los sujetos (n=68): Adulto (7), Anciano (60), Bebé (1); • Número de hechos relevantes: 70, todos graves; • TP relevantes notificados: Insuficiencia renal aguda (40) e Insuficiencia renal (30); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 42): Rango de <24 horas a 15 días, mediana 4 días; • Resultado del evento relevante: fatal (23), resuelto/resuelto (10), no resuelto (15) y desconocido (22). <p>Conclusión: esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. cuestiones. La vigilancia continuará.</p>
<p>AESI respiratorios <i>Criterios de búsqueda: Infecciones del tracto respiratorio inferior NEC (HLT)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 130 casos (0,3 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 107 confirmados médicamente;

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
<p><i>(Vía primaria) O Insuficiencias respiratorias (excl neonatal) (HLT)</i> <i>(Ruta primaria) O Infecciones virales del tracto respiratorio inferior (HLT)</i> <i>(vía primaria) O PT: síndrome de dificultad respiratoria aguda;</i> <i>intubación endotraqueal; hipoxia;</i> <i>hemorragia pulmonar;</i> <i>Desorden respiratorio; Síndrome respiratorio agudo severo</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Países de incidencia: Reino Unido (20), Francia (18), Estados Unidos (16), Alemania (14), España (13), Bélgica e Italia (9), Dinamarca (8), Noruega (5), República Checa República, Islandia (3 cada uno); los 12 casos restantes se originaron en 8 países diferentes. • Sexo de los sujetos (n=130): femenino (72), masculino (58). • Grupo de edad de los sujetos (n=126): Anciano (78), Adulto (47), Adolescente (1). • Número de eventos relevantes: 137, de los cuales 126 graves, 11 no graves; • TP relevantes informados: Insuficiencia respiratoria (44), Hipoxia (42), Trastorno respiratorio (36), Síndrome de dificultad respiratoria aguda (10), Síndrome respiratorio crónico (3), Síndrome respiratorio agudo severo (2). • Latencia de inicio del evento relevante (n=102): rango de < 24 horas a 18 días, mediana 1 día; • Resultado de eventos relevantes: fatal (41), Resuelto/resolviendo (47), no recuperados (18) y desconocidos (31). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.</p>
<p>Eventos tromboembólicos <i>Criterios de búsqueda: Embolia y trombosis (HLGT) (Primary Ruta), excluyendo los PT revisados como Accidente cerebrovascular AESI, O PT Trombosis venosa profunda; Coagulación intravascular diseminada;</i> <i>Embolia; embolia venosa;</i> <i>Embolia pulmonar</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 151 (0,3 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 111 médicamente confirmados y 40 no médicamente confirmados; • País de incidencia: Reino Unido (34), EE. UU. (31), Francia (20), Alemania (15), Italia y España (6 cada uno), Dinamarca y Suecia (5 cada uno), Austria, Bélgica e Israel (3 cada uno), Canadá, Chipre, Países Bajos y Portugal (2 cada uno); los 12 casos restantes se originaron en 12 diferentes países; • Sexo de los sujetos (n= 144): femenino (89), masculino (55); • Grupo de edad de los sujetos (n=136): Adulto (66), Anciano (70); • Número de hechos relevantes: 168, de los cuales 165 graves, 3 no graves; • Los TP relevantes notificados con mayor frecuencia (>1 aparición) incluyeron: embolia pulmonar (60), trombosis (39), trombosis venosa profunda (35), tromboflebitis superficial (6), trombosis venosa de las extremidades (4), embolia, microembolia, tromboflebitis y Trombosis venosa (3 cada uno) Síndrome del dedo azul (2); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 124): Rango de <24 horas a 28 días, mediana 4 días; • Resultado del evento relevante: fatal (18), resuelto/resuelto (54), resuelto con secuelas (6), no resuelto (49) y desconocido (42). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.</p>
<p>Carrera <i>Criterios de búsqueda: HLT</i> <i>Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 275 (0,6 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 180 confirmados médicamente y 95 no confirmados médicamente; • País de incidencia: Reino Unido (81), EE. UU. (66), Francia (32), Alemania (21), Noruega (14), Países Bajos y España (11 cada uno), Suecia (9),

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa Categoría	Evaluación de casos posterior a la comercialización Número total de casos (N=42086)
<p><i>(Ruta principal) O HLT Trombosis venosa y sinusal cerebrovascular (vía primaria)</i></p>	<p>Israel (6), Italia (5), Bélgica (3), Dinamarca, Finlandia, Polonia y Suiza (2 cada uno); los 8 casos restantes se originaron en 8 países diferentes;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sexo de los sujetos (n= 273): femenino (182), masculino (91); • Grupo de edad de los sujetos (n=265): Adulto (59), Anciano (205), Niño (1); • Número de hechos relevantes: 300, todos graves; • Los PT relevantes notificados con mayor frecuencia (>1 aparición) incluyeron: o PT indicativos de accidente cerebrovascular isquémico: Cerebrovascular accidente (160), Ictus isquémico (41), Infarto cerebral (15), Isquemia cerebral, Trombosis cerebral, Trombosis del seno venoso cerebral, Infarto cerebral isquémico e Infarto lacunal (3 cada uno) Accidente cerebrovascular de los ganglios basales, infarto cerebeloso y accidente cerebrovascular trombótico (2 cada uno); o PT indicativos de accidente cerebrovascular hemorrágico: hemorragia cerebral (26), accidente cerebrovascular hemorrágico (11), hemorragia intracraneal y hemorragia subaracnoidea (5 cada uno), hematoma cerebral (4), hemorragia de los ganglios basales y hemorragia cerebelosa (2 cada uno); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 241): Rango de <24 horas a 41 días, mediana 2 días; • Resultado del evento relevante: fatal y resuelto/resuelto (61 cada uno), resuelto con secuelas (10), no resuelto (85) y desconocido (83). <p>Conclusión: esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará.</p>
<p>Eventos vasculíticos <i>Criterios de búsqueda: Vasculitis HLT</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Número de casos: 32 casos (0,08 % del conjunto de datos total de PM), de los cuales 26 médicamente confirmados y 6 no médicamente confirmados; • País de incidencia: Reino Unido (13), Francia (4), Portugal, EE. UU. y España (3 cada uno), Chipre, Alemania, Hungría, Italia y Eslovaquia y Costa Rica (1 cada uno); • Sexo de los sujetos: femenino (26), masculino (6); • Grupo de edad de los sujetos (n=31): Adulto (15), Anciano (16); • Número de eventos relevantes: 34, de los cuales 25 graves, 9 no graves; • PT relevantes notificados: vasculitis (14), vasculitis cutánea y erupción vasculítica (4 cada uno), (3), arteritis de células gigantes e isquemia periférica (3 cada uno), síndrome de Behcet y vasculitis por hipersensibilidad (2 cada uno), púrpura palpable y arteritis de Takayasu (1 cada uno); • Latencia de inicio del evento relevante (n = 25): Rango de <24 horas a 19 días, mediana 3 días; • Resultado del evento relevante: fatal (1), resuelto/resuelto (13), no resuelto (12) y desconocido (8). <p>Conclusión: Esta revisión acumulativa de casos no plantea nuevos problemas de seguridad. La vigilancia continuará</p>

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

Tabla 7. Evaluación de AESI para BNT162b2

AESIsa	Evaluación de casos posterior a la comercialización
Categoría	Número total de casos (N=42086)

un. Para obtener la lista completa de los AESI, consulte el Apéndice 5;

B. Tenga en cuenta que esto corresponde a la evidencia de las fuentes de datos de aprobación de la autorización de comercialización condicional/posterior a la EUA;

C. Sujetos con edad comprendida entre 18 y 64 años;

D. Sujetos con edad igual o superior a 65 años;

mi. Sujetos con edades comprendidas entre 2 y 11 años;

F. Sujetos con edad comprendida entre 12 y menos de 18 años;

gramo. Se informaron múltiples episodios del mismo evento de PT con un resultado clínico diferente en algunos casos, por lo que la suma del resultado de los eventos excede el número total de eventos de PT;

H. Sujetos con edad comprendida entre 1 (28 días) y 23 meses;

I. Veinticuatro casos adicionales fueron excluidos del análisis porque no eran casos de parálisis del nervio facial periférico porque describían otros trastornos (ictus, hemorragia cerebral o accidente isquémico transitorio); 1 caso fue excluido del análisis porque no era válido debido a un informador no identificable;

j. Este informe de caso del Reino Unido recibido de la MHRA del Reino Unido describió a un sujeto de 1 año que recibió la vacuna y tenía dolor de oído retroauricular izquierdo que progresó a parálisis de Bell del lado izquierdo 1 día después de la vacunación que no se había resuelto en el momento del informe. ;

k. Si un caso incluía tanto el PT Parálisis facial como el PT Parálisis facial, solo se consideraba el PT Parálisis facial en las descripciones de los eventos, ya que es el más importante desde el punto de vista clínico;

yo Se informaron múltiples episodios del mismo evento de PT con un resultado clínico diferente en algunos casos, por lo que la suma del resultado de los eventos excede el número total de eventos de PT.

metro. Este informe de caso del Reino Unido recibido de la MHRA del Reino Unido describió a una mujer de 7 años que recibió la vacuna y tuvo un accidente cerebrovascular (resultado desconocido); no es posible un seguimiento para la aclaración.

norte. Este PT no incluido en la lista AESI/TME se incluyó en la revisión como relevante para los criterios del protocolo ACCESS;

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

3.1.4. error de medicación

Se resumen los casos potencialmente indicativos de errores de medicación¹ que ocurrieron acumulativamente debajo.

- Número de casos de errores de medicación relevantes: 20562 (4,9%) de los cuales 1569 (3,7%) son médicamente confirmado.

- Número de hechos relevantes: 2792

- Los 10 principales países de incidencia:

EE. UU. (1201), Francia (171), Reino Unido (138), Alemania (88), República Checa (87), Suecia (49), Israel (45), Italia (42), Canadá (35), Rumania (33), Finlandia (21), Portugal (20), Noruega (14), Puerto Rico (13), Polonia (12), Austria y España (10 cada uno).

Resultados del caso de error de medicación:

- Mortal (7)³,
- Recuperados/recuperándose (354, de los cuales 4 son graves),
- Recuperados con secuelas (8, de los cuales 3 graves)

¹ MedDRA (versión 23.1) Términos de nivel superior: exposiciones accidentales al producto; administración de productos errores y problemas; Errores y problemas de confusión de productos; Errores y problemas de dispensación de productos; problemas con la etiqueta del producto; Errores y problemas de seguimiento de productos; Errores y problemas de preparación del producto; Errores y problemas de selección de productos; Errores de almacenamiento del producto y problemas en el sistema de uso del producto; Errores de transcripción del producto y problemas de comunicación, O Términos preferidos: envenenamiento accidental; Circunstancia o información capaz de conducir a un error de uso del dispositivo; Circunstancia o información capaz de inducir un error de medicación; dispositivo contraindicado utilizado; error de prescripción; error de uso del dispositivo; Error de cálculo de dosis; Error de titulación de fármacos; dispositivo caducado utilizado; Exposición por contacto directo; Exposición por contacto con los ojos; Exposición vía mucosa; Exposición por contacto con la piel; Falla del cierre del producto a prueba de niños; Técnica aséptica inadecuada en el uso del producto; Eliminación incorrecta del producto; Error de medicación interceptado; Error de prescripción del producto interceptado; error de medicación; Uso múltiple de producto de un solo uso; Problema de publicidad de productos; Problema de distribución de productos; error de prescripción del producto; Problema de prescripción de productos; error de sustitución de producto; Problema de excursión de temperatura del producto; Uso del producto en un entorno terapéutico no aprobado; Subdosis de radiación; subdosis; Retiro no intencional de dispositivos médicos; Uso no intencional para indicación no aprobada; error de vacunación; Se utilizó un dispositivo incorrecto; Forma de dosificación incorrecta; Formulación de dosificación incorrecta; Dosis incorrecta; Droga equivocada; Paciente equivocado; Producto incorrecto adquirido; Producto incorrecto almacenado; tasa incorrecta; ruta equivocada; Horario incorrecto; Fuerza incorrecta; Técnica incorrecta en el proceso de uso del dispositivo; Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto.

² Treinta y cinco (35) casos fueron excluidos del análisis porque describían los errores de medicación que ocurrían en se determinó que un número no especificado de personas o que describían errores de medicación ocurridos con cosospechosos no contribuían.

³ Todos los errores de medicación informados en estos casos se evaluaron como incidentes no graves con resultado desconocido; con base en la información disponible que incluye las causas de muerte, la relación entre el error de medicación y la muerte es débil. .

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

- No recuperados (189, de los cuales 84 son graves),
- Desconocido (1498, de los cuales 33 son graves).

1371 casos informaron solo EM sin ningún evento adverso clínico asociado. Los PT informados con mayor frecuencia (y 12 ocurrencias) fueron: Producto de mala calidad administrado (539), Problema de variación de la temperatura del producto (253), Programa inadecuado de administración del producto (225), Error de preparación del producto (206), Dosis insuficiente (202), Circunstancia o información capaz de conducir a un error de medicación (120), Problema de preparación del producto (119), Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto (76), Vía incorrecta de administración del producto (66), Sobredosis accidental (33), Producto administrado en un sitio inadecuado (27), Dosis incorrecta administrada y Exposición accidental al producto (25 cada uno), Exposición por contacto con la piel (22), Producto incorrecto administrado (17), Ciclo de vacunación incompleto y Error de administración del producto (14 cada uno) Producto administrado al paciente de edad inapropiada (12).

En 685 casos, hubo EA co-informados. Los EA coasociados con mayor frecuencia (y 40 ocurrencias) fueron: Dolor de cabeza (187), Pirexia (161), Fatiga (135), Escalofríos (127), Dolor (107), Dolor en el lugar de vacunación (100), Náuseas (89), mialgia (88), dolor en las extremidades (85) artralgia (68), uso no autorizado (57), mareos (52), linfadenopatía (47), astenia (46) y malestar general (41). Estos casos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. TP EM por gravedad con o sin coasociación de daño (Hasta 28 febrero de 2021)

ME PT	Grave		No serio	
	Con Daño	Sin Daño	Con Daño	sin daño
Exposición accidental al producto	0	0		5
Sobredosis accidental	4	1	9	6
Falta la dosis de refuerzo	0	0	0	1
Circunstancia o información capaz de conducir a un error de medicación	0	0	5	11
Producto contraindicado administrado	1	0		2
Producto caducado administrado	0	0	0	2
Exposición por contacto con la piel	0	0	0	5
Horario inadecuado de administración del producto.	0	2	8	264
Dosis incorrecta administrada	1	1	0	0

CONFIDENCIAL

Página 27

FDA-CBER-2021-5683-0000080

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

Tabla 8. TP EM por gravedad con o sin coasociación de daño (Hasta 28 febrero de 2021)

ME PT	Grave		No serio	
	Con Daño Sin	Daño Con Daño		sin daño
Vía incorrecta de administración del producto.	2	6		127
Falta de rotación del sitio de vacunación	10	0		0
error de medicación	0	0	0	1
Producto de mala calidad administrado.	1	0	0	34
Producto administrado en sitio inapropiado	2	1	13	29
Producto administrado a paciente de edad inadecuada	0	4	0	40
Error de administración del producto	1	0	0	3
Problema de omisión de dosis de producto	0	1	0	3
Error de preparación del producto	1	0	4	11
Problema de preparación del producto	1	1	0	14

En general, hubo 68 casos con EA coinformados que informaron daño y 599 casos con EA coinformados sin daño. Además, se informaron errores de medicación interceptados en 1 caso (malestar PT, resultado clínico desconocido) y errores de medicación potenciales en 17 casos.

4. DISCUSIÓN

Pfizer realiza una detección de señal frecuente y rigurosa en los casos de BNT162b2. Los hallazgos de estos análisis de detección de señales son consistentes con el perfil de seguridad conocido de la vacuna. Este análisis acumulativo para respaldar la solicitud de licencia de productos biológicos para BNT162b2 es un análisis integrado de los datos de seguridad posteriores a la autorización, de la experiencia en EE. UU. y en el extranjero, centrado en los riesgos identificados importantes, los riesgos potenciales importantes y las áreas de información faltante importante identificadas en el plan de farmacovigilancia, así como eventos adversos de especial interés y errores de administración de vacunas (asociados o no a un evento adverso). Los datos no revelan ninguna preocupación o riesgo de seguridad novedosos que requieran cambios en la etiqueta y respaldan un perfil favorable de riesgos y beneficios de la vacuna BNT162b2.

BNT162b2

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

5. RESUMEN Y CONCLUSIÓN

La revisión de los datos disponibles para esta experiencia de PM acumulada confirma un beneficio favorable: balance de riesgo para BNT162b2.

Pfizer continuará con las actividades de farmacovigilancia de rutina en nombre de BioNTech de acuerdo con el Acuerdo de Farmacovigilancia vigente, para garantizar la seguridad del paciente e informará a la Agencia si una evaluación de los datos de seguridad arroja nueva información significativa para BNT162b2.

ANEXO 1. LISTA DE EVENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS

síndrome de delección 1p36; aciduria 2-hidroxiglutarica; aumento de 5'nucleotidasa; neuritis acústica; deficiencia adquirida del inhibidor de C1; epidermolisis ampollosa adquirida; afasia epiléptica adquirida; lupus eritematoso cutáneo agudo; encefalomiелitis diseminada aguda; encefalitis aguda con convulsiones parciales repetitivas refractarias; fiebre aguda Dermatitis neutrofilica; Mielitis flácida aguda; Leucoencefalitis hemorrágica aguda; Edema hemorrágico agudo de la infancia; Lesión renal aguda; Retinopatía externa macular aguda; Neuropatía axonal motora aguda; Neuropatía axonal sensorial motora aguda; Infarto agudo de miocardio; Síndrome de dificultad respiratoria aguda; ;Enfermedad de Addison;Trombosis en el lugar de administración;Vasculitis en el lugar de administración;Trombosis suprarrenal;Evento adverso después de la inmunización;Ageusia;Agranulocitosis;Embolismo aéreo;Alanina aminotransferasa anormal;Alanina aminotransferasa elevada;Convulsiones alcohólicas;Micosis broncopulmonar alérgica;Edema alérgico;Hepatitis aloimmune;Alopecia areata;Enfermedad de Alpers;Proteinosis alveolar;Amoníaco anormal;Aumento de amoníaco;Infección de la cavidad amniótica;Amygdalohippocampectomy;Artropatía amiloide;Amiloidosis;Amiloidosis senil;Reacción anafiláctica;Shock anafiláctico;Reacción anafiláctica a la transfusión;Reacción anafilactoide;Shock anafilactoide;Síndrome anafilactoide del embarazo; Angioedema; Neuropatía angiopática; Espondilitis anquilosante; Anosmia; Anticuerpo antirreceptor de acetilcolina positivo; Anticuerpo anti actina positivo; Anticuerpo anti acuaporina-4 positivo; Anticuerpo anti ganglios basales positivo; Anticuerpo antipeptido citrulinado cíclico positivo; Anticuerpo antiepitelial positivo; Anticuerpo antieritrocitos positivo;Anticuerpo complejo antiexosoma positivo;Anti

Anticuerpo GAD negativo;Anticuerpo anti-GAD positivo;Anticuerpo antigangliósido positivo;Anticuerpo antigliadina positivo;Anticuerpo antimembrana basal glomerular positivo;Enfermedad de la membrana basal antiglomerular;Anticuerpo anti-glicil-tRNA sintetasa positivo;Anticuerpo anti-HLA positivo ;Anticuerpo anti-IA2 positivo;Anticuerpo antiinsulina aumentado;Anticuerpo antiinsulina positivo;Anticuerpo antirreceptor de insulina aumentado;Anticuerpo antirreceptor de insulina positivo;Anticuerpo antiinterferón negativo;Anticuerpo antiinterferón positivo;Anticuerpo antiislotos positivo ;Anticuerpo antimitocondrial positivo;Anticuerpo anti-cinasa específica de músculo positivo;Anticuerpos anti-glucoproteína asociada a mielina positivos;Anti-polineuropatía asociada a glicoproteína asociada a mielina;Anticuerpo antimiocárdico positivo;Anticuerpo antineuronal positivo;Anticuerpo anticitoplasmático de neutrófilo aumentado;Anticuerpo anticitoplasmático de neutrófilo positivo ;Vasculitis con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos;Anticuerpos anti-NMDA positivos; Aumento de anticuerpos antinucleares;Anticuerpos antinucleares positivos;Anticuerpos antifosfolípidos positivos;Síndrome antifosfolípido;Anticuerpos antiplaquetarios positivos;Anticuerpos antiprotrombina positivos;Anticuerpos antirribosomales P positivos;Anticuerpos anti-ARN polimerasa III positivos;Anticuerpos anti-saccharomyces cerevisiae positivos; Anticuerpo anti-esperma positivo;Anticuerpo anti-SRP positivo;Síndrome antisintetasa;Anticuerpo antitiroideo positivo;Anticuerpo anti-transglutaminasa aumentado;Anticuerpo anti-VGCC positivo;Anti

Anticuerpo VGKC positivo;Anticuerpo anti-vimentina positivo;Profilaxis antiviral;Tratamiento antiviral;Anticuerpo anti-cinc transportador 8 positivo;Embolo aórtico;Trombosis aórtica;Aortitis;Aplasia pura de glóbulos rojos;Anemia aplásica;Trombosis en el sitio de aplicación;Vasculitis en el sitio de aplicación;Arritmia; Oclusión de derivación arterial; Trombosis de derivación arterial; Trombosis arterial; Trombosis de fístula arteriovenosa; Estenosis del sitio de injerto arteriovenoso; Trombosis de injerto arteriovenoso; Arteritis; Arteritis

coronaria; Artralgia; Artritis; Artritis enteropática; Ascitis; Trombosis aséptica del seno cavernoso; Aspartato aminotransferasa anormal; Aspartato aminotransferasa aumentada; Deficiencia del transportador de aspartato-glutamato; Índice de relación AST a plaquetas aumentado; Cociente AST/ALT anormal; Asma; COVID asintomático 19; Ataxia; Ateroembolismo; Convulsiones atónicas; Trombosis auricular; Tiroiditis atrófica; Epilepsia parcial benigna atípica; Neumonía atípica; Aura; Autoanticuerpos positivos; Anemia autoinmune; Anemia aplásica autoinmune; Artritis autoinmune; Enfermedad ampollosa autoinmune; Colangitis autoinmune; Colitis autoinmune; Desmielinizante autoinmune enfermedad; Dermatitis autoinmune; Trastorno autoinmune; Encefalopatía autoinmune; Trastorno endocrino autoinmune; Enteropatía autoinmune; Trastorno ocular autoinmune; Anemia hemolítica autoinmune; Trombocitopenia autoinmune inducida por heparina; Hepatitis autoinmune; Hiperlipidemia autoinmune; Hipotiroidismo autoinmune; Enfermedad autoinmune del oído interno; síndrome linfoproliferativo autoinmune; miocarditis autoinmune; miositis autoinmune; nefritis autoinmune; neuropatía autoinmune; neutropenia autoinmune; pancreatitis autoinmune; pancitopenia autoinmune; pericarditis autoinmune; retinopatía autoinmune; trastorno tiroideo autoinmune; tiroiditis autoinmune; uveitis autoinmune; autoinfl inflamación con enterocolitis infantil; enfermedad autoinflamatoria; automatismo epiléptico; desequilibrio del sistema nervioso autónomo; convulsiones autonómicas; espondiloartritis axial; trombosis de la vena axilar; polineuropatía axonal y desmielinizante; neuropatía axonal; bacteriascitis; epilepsia mioclónica báltica; sensación de banda; enfermedad de Basedow; trombosis de la arteria basilar; Basofilopenia; aplasia de células B; síndrome de Behcet; neutropenia étnica benigna; convulsiones neonatales familiares benignas; pénfigo familiar benigno; epilepsia rolándica benigna; anticuerpos contra glicoproteína beta-2 positivos; encefalitis de Bickerstaff; producción de bilis anormal; producción de bilis disminuida; ascitis biliar; bilirrubina conjugada bilirrubina conjugada elevada; bilirrubina en orina presente; biopsia hepática anormal; deficiencia de biotinidasa; coriorretinopatía en perdigones; fosfatasa alcalina en sangre anormal; fosfatasa alcalina en sangre elevada; bilirrubina en sangre anormal; bilirrubina en sangre elevada; bilirrubina no conjugada en sangre elevada; disminuida; Disminución de la presión arterial; Disminución de la presión arterial diastólica; Disminución de la presión arterial sistólica; Síndrome del dedo azul del pie; Trombosis de la vena braquiocefálica; Embolia del tronco encefálico; Trombosis del tronco encefálico; Prueba de bromosulfaleína anormal; Edema bronquial; Bronquitis; Bronquitis micoplasmática; Bronquitis viral; ;Broncoespasmo; Budd

síndrome de Chiari; parálisis bulbar; erupción en mariposa; nefropatía C1q; cesárea; embolia de calcio; capilaritis; síndrome de Caplan; amiloidosis cardíaca; paro cardíaco; insuficiencia cardíaca; insuficiencia cardíaca aguda; sarcoidosis cardíaca; trombosis ventricular cardíaca; shock cardiogénico; anticuerpo cardiolipina positivo; Insuficiencia cardiopulmonar; Paro cardiorrespiratorio; Dificultad cardiorrespiratoria; Insuficiencia cardiovascular; Émbolo arterial carotídeo; Trombosis de la arteria carótida; Cataplejía; Trombosis en el lugar del catéter; Vasculitis en el lugar del catéter; Trombosis del seno cavernoso; Trastorno por deficiencia de CDKL5; Síndrome CEC; Embolia del cemento; Sistema nervioso central sistema nervioso central; vasculitis del sistema nervioso central; trombosis de la arteria cerebelosa; embolia cerebelosa; angiopatía amiloide cerebral; arteritis cerebral; embolia de la arteria cerebral; trombosis de la arteria cerebral; embolia gaseosa cerebral; microembolia cerebral; infarto séptico cerebral; trombosis cerebral; trombosis del seno venoso cerebral; cerebral trombosis venosa; trombosis cerebroespinal

taponamiento; Accidente cerebrovascular; Cambio en la presentación de las convulsiones; Malestar torácico; Niño Puntuación de Pugh-Turcotte anormal;puntuación de Child-Pugh-Turcotte aumentada;sabañones;atragantamiento;sensación de asfixia;colangitis esclerosante;glomerulonefritis autoinmune crónica;lupus eritematoso cutáneo crónico;síndrome de fatiga crónica;gastritis crónica;polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica;inflamación linfocítica crónica con pontina realce perivascular que responde a los esteroides; osteomielitis multifocal recurrente crónica; insuficiencia respiratoria crónica; urticaria espontánea crónica; colapso circulatorio; edema circunmoral; hinchazón circunmoral; síndrome clínico aislado; convulsión clónica; enfermedad celíaca; síndrome de Cogan; crioaglutininas positivas; anemia hemolítica de tipo frío; Colitis;Colitis erosiva;Colitis herpes;Colitis microscópica;Colitis ulcerosa;Trastorno del colágeno;Enfermedad vascular del colágeno;Factor del complemento anormal;Factor del complemento C1 disminuido;Factor del complemento C2 disminuido;Factor del complemento C3 disminuido;Factor del complemento C4 disminuido;Factor del complemento disminuido; Calcular tomograma elevado hígado anormal;Esclerosis concéntrica;Anomalía congénita;Síndrome perisilviano bilateral congénito;Infección por herpes simple congénito;Síndrome miasténico congénito;Infección por varicela congénita;Hepatopatía congestiva;Convulsiones en la infancia;Convulsiones locales;Umbral convulsivo disminuido;Anemia hemolítica Coombs positiva;Arteria coronaria enfermedad;Embolismo de la arteria coronaria;Trombosis de la arteria coronaria;Trombosis de derivación coronaria;Infección por coronavirus;Prueba de coronavirus;Prueba de coronavirus negativa;Prueba de coronavirus positiva;Corpus callosotomía;Tos;Tos variante asma;COVID-19;Vacunación contra COVID-19;Neumonía por COVID-19 ;Profilaxis de COVID-19;Tratamiento de COVID-19;Trastorno de nervios craneales;Parálisis múltiples de nervios craneales;Parálisis de nervios craneales;Síndrome CREST;Enfermedad de Crohn;Crioibrinogenemia;Crioglobulinemia;Presencia de banda oligoclonal en LCR;Síndrome CSWS;Amiloidosis cutánea;Lupus eritematoso cutáneo;Cutáneo sarcoidosis; vasculitis cutánea; cianosis; neutropenia cíclica; cistitis intersticial ial;Síndrome de liberación de citoquinas;Tormenta de citoquinas;Inhibidores de la síntesis de purina de novo asociados con el síndrome inflamatorio agudo;Muerte neonatal;Trombosis venosa profunda;Trombosis venosa profunda posoperatoria;Deficiencia de secreción de bilis;Deja vu;Polineuropatía desmielinizante;Desmielinización;Dermatitis;Dermatitis ampollosa;Dermatitis herpetiforme;dermatomiositis;embolización del dispositivo;trombosis relacionada con el dispositivo;diabetes mellitus;cetoacidosis diabética;mastopatía diabética;amiloidosis de diálisis;reacción de la membrana de diálisis;hipotensión diastólica;vasculitis difusa;cicatriz con fovea digital;coagulación intravascular diseminada;coagulación intravascular diseminada en recién nacidos;herpes neonatal diseminado simplex;Varicela diseminada;Infección por el virus de la vacuna contra la varicela zoster diseminada;Infección por el virus de la varicela zoster diseminada;Anticuerpos de ADN positivos;Síndrome de doble corteza;Anticuerpos de ADN de doble cadena positivos;Estado de ensueño;Síndrome de Dressler;Ataques de caída;Convulsiones por abstinencia de drogas;Disnea;Epiléptico infantil temprano mi encefalopatía con supresión de estallido; eclampsia; eccema herpético; embolia cutis medicamentosa; infarto cerebeloso embólico; infarto cerebral embólico; neumonía embólica; accidente cerebrovascular embólico; embolia; embolia arterial; embolia venosa; encefalitis; encefalitis alérgica; encefalitis autoinmune; encefalitis del tronco encefálico; encefalitis hemorrágico;encefalitis periaxialis difusa;encefalitis post

inmunización; Encefalomielitis; Encefalopatía; Trastorno endocrino; Oftalmopatía endocrina; Intubación endotraqueal; Enteritis; Enteritis leucopenica; Neumonía por Enterobacter; Enterocolitis; Espondilitis enteropática; Eosinopenia; Eosinofílica

Fascitis;Granulomatosis eosinofílica con poliangitis;Esofagitis eosinofílica;Epidermólisis;Epilepsia;Cirugía de la epilepsia;Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas;Aura epiléptica;Psicosis epiléptica;Eritema;Eritema indurado;Eritema multiforme;Eritema nodoso;Síndrome de Evans;Exantema súbito;Estado de discapacidad ampliada disminución de la puntuación de la escala;aumento de la puntuación de la escala del estado de discapacidad ampliada;exposición a enfermedades transmisibles;exposición al SARS-CoV-2;edema ocular;prurito ocular;hinchazón de los ojos;edema palpebral;edema facial;parálisis facial;paresia facial;convulsión distónica faciobraquial;grasa embolia; convulsión febril; síndrome de epilepsia relacionada con infección febril; neutropenia febril; síndrome de Felty; embolia de la arteria femoral; fibrilar glomerulonefritis; Fibromialgia; Sofocos; Espuma en la boca; Resección cortical focal; Convulsiones focales descongnitivas; Síndrome de sufrimiento fetal; Trombosis placentaria fetal; Foetor hepaticus; Embolia de cuerpo extraño; Epilepsia del lóbulo frontal; Diabetes mellitus tipo 1 fulminante; Prueba de capacidad de eliminación de galactosa anormal; Galactosa prueba de capacidad de eliminación disminuida; gamma-glutamyltransferasa anormal; gamma-glutamyltransferasa aumentada; gastritis herpes; amiloidosis gastrointestinal; convulsión gelástica; convulsión no motora de inicio generalizado; convulsión tónico-clónica generalizada; herpes genital; herpes simple genital; herpes zóster genital; células gigantes arteritis;Glomerulonefritis;Glomerulonefritis membranoproliferativa;Glomerulonefritis membranosa;Glomerulonefritis rápidamente progresiva;Parálisis del nervio glosofaríngeo;Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1;Glutamato deshidrogenasa elevada;Ácido glicocólico elevado;Glomerulonefritis membranosa;Síndrome de Goodpasture;Trombosis del injerto;Granulocitopenia;Granulocitopenia ne onatal; Granulomatosis con poliangitis; Dermatitis granulomatosa; Heterotopía de sustancia gris; Aumento de guanasa; Guillain

síndrome de Barre; anemia hemolítica; linfocitosis hemofagocítica; hemorragia; ascitis hemorrágica; trastorno hemorrágico; neumonía hemorrágica; síndrome de varicela hemorrágica; vasculitis hemorrágica; infección pulmonar por hantavirus; encefalopatía de Hashimoto; Hashitoxicosis; hemimegalencefalia; púrpura de Schonlein-Henoch; Henoch nefritis púrpura de Schonlein;hepaplantina anormal;hepaplantina disminuida;trombocitopenia inducida por heparina;amiloidosis hepática;embolismo de la arteria hepática;disminución del flujo de la arteria hepática;trombosis de la arteria hepática;enzima hepática anormal;enzima hepática disminuida;enzima hepática aumentada;marcador de fibrosis hepática anormal;fibrosis hepática marcador aumentado;función hepática anormal;hidrotórax hepático;hipertrofia hepática;hipoperfusión hepática;infiltración linfocítica hepática;masa hepática;dolor hepático;secuestro hepático;resistencia vascular hepática aumentada;trombosis vascular hepática;embolia venosa hepática;trombosis venosa hepática;gradiente de presión venosa hepática anormal;aumento del gradiente de presión venosa hepática;hepatitis;escaneo hepatobiliar anormal;hepatomegalia;hepatoesplenomegalia;angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1;dermatitis por herpes;herpes gestacional;esofagitis por herpes;herpes oftálmico;faringitis por herpes;sepsis por herpes;herpes simplex;cervicitis por herpes simplex ;Simulador de herpes colitis por herpes simple; encefalitis por herpes simple; gastritis por herpes simple; hepatitis por herpes simple; meningitis por herpes simple; meningoencefalitis por herpes simple; meningiomielitis por herpes simple; retinopatía necrotizante por herpes simple; esofagitis por herpes simple; otitis externa por herpes simple; faringitis por herpes simple; neumonía por herpes simple; herpes reactivación simple; sepsis por herpes simple; viremia por herpes simple; conjuntivitis neonatal por virus del herpes simple; herpes simple visceral; virus del herpes

herpes zoster; herpes zoster cutáneo diseminado; infección neurológica por herpes zoster; meningitis por herpes zoster; meningoencefalitis por herpes zoster; meningomielitis por herpes zoster; meningoradiculitis por herpes zoster; retinopatía necrosante por herpes zoster; herpes zoster ótico; faringitis por herpes zoster; reactivación del herpes zoster; radiculopatía herpética ; Anticuerpo histona positivo; Síndrome de Hoigne; Encefalitis por herpesvirus humano 6; Infección por herpesvirus humano 6; Reactivación de infección por herpesvirus humano 6; Infección por herpesvirus humano 7; Infección por herpesvirus humano 8; Hiperamonemia; Hiperbilirrubinemia; Hipercolia; Hiper gammaglobulinemia benigna monoclonal; Convulsión hiperglucémica; Hipersensibilidad; Hipersensibilidad vasculitis; hipertiroidismo; hipertransaminasemia; hiperventilación; hipoalbuminemia; H convulsión hipocalcémica; hipogammaglobulinemia; parálisis del nervio hipogloso; paresia del nervio hipogloso; convulsión hipoglucémica; convulsión hiponatrémica; hipotensión; crisis hipotensiva; síndrome del martillo hipoténar; hipotiroidismo; hipoxia; linfocitopenia CD4 idiopática; epilepsia generalizada idiopática; neumonía intersticial idiopática; neutropenia idiopática; fibrosis pulmonar idiopática ; Nefropatía por IgA; Nefropatía por IgM; Parálisis del nervio III; Paresia del nervio III; Embolismo de la arteria iliaca; Trombocitopenia inmunitaria; Reacción adversa inmunomediada; Colangitis inmunomediada; Colestasis inmunomediada; Citopenia inmunomediada; Encefalitis inmunomediada; encefalopatía, endocrinopatía inmunomediada, enterocolitis inmunomediada, gastritis inmunomediada, trastorno hepático inmunomediado, hepatitis inmunomediada, hipertiroidismo inmunomediado, hipotiroidismo inmunomediado, miocarditis inmunomediada, miositis inmunomediada, nefritis inmunomediada ; neuropatía inmunomediada; p inmunomediada ancreatitis; neumonitis inmunomediada; trastorno renal inmunomediado; tiroiditis inmunomediada; uveítis inmunomediada; enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4; inmunoglobulinas anormales; trombosis en el sitio del implante; miositis por cuerpos de inclusión; agranulocitosis genética infantil; espasmos infantiles; vasculitis infectada; infecciosa trombosis; inflamación; enfermedad intestinal inflamatoria; trombosis en el lugar de la infusión; vasculitis en el lugar de la infusión; trombosis en el lugar de la inyección; urticaria en el lugar de la inyección; vasculitis en el lugar de la inyección; trombosis en el lugar de la instilación; síndrome autoinmune a la insulina; dermatitis granulomatosa intersticial; enfermedad pulmonar intersticial; masa intracardiaca; trombo intracardiaco; Aumento de la presión intracraneal; Trombosis intrapericárdica; Anticuerpo de factor intrínseco anormal; Anticuerpo de factor intrínseco positivo; Síndrome IPEX; Respiración irregular; Síndrome IRVAN; Parálisis del nervio IV; Parálisis del nervio IV; Prueba de poliomavirus JC positiva; Prueba de virus JC en LCR positiva; Síndrome de Jeavons; Vena yugular embolia; trombosis de la vena yugular; id juvenil artritis iopática; epilepsia mioclónica juvenil; polimiositis juvenil; artritis psoriásica juvenil; espondiloartritis juvenil; síndrome de citoquinas inflamatorias del sarcoma de Kaposi; enfermedad de Kawasaki; anillo de Kayser-Fleischer; queratodermia blenorragica; diabetes mellitus propensa a cetosis; síndrome de Kounis; epilepsia mioclónica de Lafora; excrecencias de Lambl; Lambl disnea; edema laríngeo; artritis reumatoide laríngea; laringoespasmo; edema laringotraqueal; diabetes autoinmune latente en adultos; células LE presentes; síndrome de Lemierre; síndrome de Lennox-Gastaut; aumento de leucina aminopeptidasa; leucoencefalomielitis; leucoencefalopatía; leucopenia; leucopenia neonatal; síndrome de Lewis-Sumner; Signo de Lhermitte; Liqueen plano pilar; Liqueen plano; Liqueen escleroso; Encefalitis límbica; Enfermedad IgA lineal; Edema labial; Inflamación labial; Prueba de función hepática anormal; Prueba de función hepática disminuida; Prueba de función hepática aumentada; Induración hepática; Daño hepático; Concentración de hierro hepático anormal ; Concentración de hierro en el hígado

aumentado;Opacidad hepática;Hígado palpable;Sarcoidosis hepática;Escáner hepático anormal;Hígado
 sensibilidad; Bebé con bajo peso al nacer; Infección por herpes del tracto respiratorio inferior; Infección del tracto
 respiratorio inferior; Infección viral del tracto respiratorio inferior; Absceso pulmonar; Cirrosis hepática lupoide;
 Cistitis lúpica; Encefalitis lúpica; Endocarditis lúpica; Enteritis lúpica; Hepatitis lúpica; Miocarditis lúpica; Lupus
 miositis;nefritis lúpica;pancreatitis lúpica;pleuresía lúpica;neumonitis lúpica;vasculitis lúpica;síndrome similar al
 lupus;hipofisitis linfocítica;linfocitopenia neonatal;linfopenia;síndrome MAGIC;imágenes por resonancia magnética
 del hígado anormales;medición de la fracción grasa por densidad protónica por resonancia magnética;signo de
 Mahler; Problema de pruebas analíticas de laboratorio de fabricación; Problema de materiales de fabricación;
 Problema de producción de fabricación; Esclerosis múltiple variante de Marburg; Enfermedad de Marchiafava-
 Bignami; Síndrome de Lenhart marino; Enterocolitis mastocítica; Exposición materna durante el embarazo;
 Trombosis en el sitio del dispositivo médico; Vasculitis en el sitio del dispositivo médico; Síndrome MELAS;
 Meningitis ;Meningitis aséptica;Meningitis herpes;Meningoencefalo tis herpes simplex neonatal;Meningoencefalitis
 herpética;Meningiomielitis herpes;Prueba MERS-CoV;Prueba MERS-CoV negativa;Prueba MERS-CoV
 positiva;Glomerulonefritis mesangioproliferativa;Embolismo de la arteria mesentérica;Trombosis de la arteria
 mesentérica;Trombosis de la vena mesentérica;Infección por metapneumovirus;Enfermedad de Crohn cutánea
 metastásica ;Embolismo pulmonar metastásico;Microangiopatía;Microembolismo;Poliangeítis microscópica;Síndrome
 respiratorio de Oriente Medio;Convulsión provocada por migraña;Neumonía miliar;Síndrome de Miller Fisher;Aspartato
 aminotransferasa mitocondrial aumentada;Enfermedad mixta del tejido conectivo;Modelo para puntuación anormal
 de enfermedad hepática en etapa terminal;Modelo para puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal
 aumentada; proporción molar de aminoácidos de cadena ramificada totales a tirosina; deficiencia de cofactor de
 molibdeno; monocitopenia; mononeuritis; mononeuropatía múltiple; morfea; síndrome de Morvan; hinchazón de la
 boca; enfermedad de Moyamoya; neuropatía motora multifocal; Esclerosis múltiple; Relación de esclerosis múltiple
 pse;Profilaxis de recaídas de esclerosis múltiple;Transección subpial múltiple;Síndrome inflamatorio multisistémico
 en niños;Sarcoidosis muscular;Miastenia grave;Crisis de miastenia grave;Miastenia grave neonatal;Síndrome
 miasténico;Mielitis;Mielitis transversa;Infarto de miocardio;Miocarditis;Miocarditis posinfecciosa;Epilepsia
 mioclónica ;Epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas;Mioquimia;Miositis;Narcolepsia;Herpes nasal;Obstrucción
 nasal;Retinopatía herpética necrosante;Enfermedad de Crohn neonatal;Convulsión epiléptica neonatal;Lupus
 eritematoso neonatal;Herpes simple mucocutáneo neonatal;Neumonía neonatal;Convulsión neonatal;Nefritis;
 Fibrosis sistémica nefrogénica;Amiotrofia neurálgica;Neuritis;Neuritis craneal;Seudorrecaída de neuromielitis
 óptica;Trastorno del espectro de neuromielitis óptica;Neuromiotonía;Neuropatía neuronal;Neuropatía
 periférica;Neuropatía, ataxia, síndrome de retinitis pigmentosa;Lupus
 neuropsiquiátrico;Neurosarcoidosis;Neutropenia;Neutropenia neonatal;Colitis neutropénica ;neutropenico infección;
 sepsis neutropénica; erupción nodular; vasculitis nodular; mielitis no infecciosa; encefalitis no infecciosa;
 encefalomiélitis no infecciosa; ooforitis no infecciosa; embolia pulmonar obstétrica; exposición ocupacional a
 enfermedades transmisibles; exposición ocupacional al SARS-CoV-2; hiperemia ocular; miastenia ocular; penfigoide
 ocular ;Sarcoidosis ocular;Vasculitis ocular;Parálisis oculo facial;Edema;Edema ampolla;Edema debido a enfermedad
 hepática;Edema bucal;Acalasia esofágica;Trombosis de la arteria oftálmica;Herpes simple oftálmico;Herpes zóster
 oftálmico;Trombosis de la vena oftálmica;Neuritis óptica;Óptica

neuropatía;Perineuritis óptica;Herpes oral;Liquen plano oral;Edema orofaríngeo;Espasmo orofaríngeo;Inflamación orofaríngea;Síndrome de desmielinización osmótica;Trombosis de la vena ovárica;Síndrome de superposición;Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infección estreptocócica;Síndrome de Paget-Schroetter;Reumatismo palindrómico;Palisaded Dermatitis granulomatosa neutrofílica; Queratodermia palmoplantar; Púrpura palpable; Pancreatitis; Panencefalitis; Papilloflebitis; Neumonía paracancerosa; Embolia paradójica; Laringotraqueobronquitis viral parainfluenzae; Dermatomiositis paraneoplásica; Pénfigo paraneoplásico; Trombosis paraneoplásica; ;Convulsiones parciales con generalización secundaria;Aislamiento del paciente;Trombosis venosa pélvica;Pénfigo;Pénfigo;Trombosis de la vena del pene;Pericarditis;Pericarditis lúpica;Molestia perihepática;Edema periorbitario;Inflamación periorbitaria;Arteria periférica t trombosis;embolismo periférico;isquemia periférica;extensión del trombo venoso periférico;edema periportal;proteínas anormales en el líquido peritoneal;disminución de las proteínas en el líquido peritoneal;aumento de las proteínas en el líquido peritoneal;peritonitis lúpica;anemia perniciosa;epilepsia del pequeño mal;edema faríngeo;hinchazón faríngea;pitiriasis liquenoide et varioliformis acuta;placenta previa;fibroelastosis pleuroparenquimatosas;neumonía;neumonía;neumonía adenoviral;neumonía citomegaloviral;neumonía herpes viral;neumonía gripal;neumonía sarampión;neumonía micoplasmática;neumonía necrosante;neumonía parainfluenzae viral;neumonía respiratoria sincitial viral;neumonía viral;síndrome POEMS; Poliarteritis nudosa; Poliartritis; Policondritis; Síndrome poliglandular autoinmune tipo I; Síndrome poliglandular autoinmune tipo II; Síndrome poliglandular autoinmune tipo III; Trastorno poliglandular; Polimicrogira; Polimialgia reumática; Polimiositis; Polineuropatía; Polineuropatía idiopática progresiva; Piemia portal; Portal ve en embolia; Disminución del flujo de la vena porta; Aumento de la presión de la vena porta; Trombosis de la vena porta; Trombosis venosa portoesplénomesentérica; Hipotensión posterior al procedimiento; Neumonía posterior al procedimiento; Embolia pulmonar posterior al procedimiento; Epilepsia posterior al accidente cerebrovascular; Convulsión posterior al accidente cerebrovascular; Retinopatía posttrombótica; Síndrome de fatiga posviral; Cefalea posictal; Parálisis posictal; Psicosis posictal; Estado posictal; Dificultad respiratoria posoperatoria; Insuficiencia respiratoria posoperatoria; Trombosis posoperatoria; Trombosis posparto; Trombosis venosa posparto; Síndrome pospericardiotomía; Epilepsia postraumática; Síndrome de taquicardia ortostática postural; Arteria precerebral trombosis; preeclampsia; estado preictal; trabajo de parto prematuro; menopausia prematura; amiloidosis primaria; colangitis biliar primaria; esclerosis múltiple primaria progresiva; shock de procedimiento; proctitis herpes; proctitis ulcerosa; problema de disponibilidad del producto; problema de distribución del producto; problema de suministro del producto; tratamiento facial progresivo hemiatrofo y;Leucoencefalopatía multifocal progresiva;Esclerosis múltiple progresiva;Esclerosis múltiple recurrente progresiva;Trombosis de válvula cardíaca protésica;Prurito;Prurito alérgico;Pseudovasculitis;Psoriasis;Artropatía psoriásica;Amiloidosis pulmonar;Trombosis de la arteria pulmonar;Embolismo pulmonar;Fibrosis pulmonar;Hemorragia pulmonar;Microembolia pulmonar ;Microembolismo oleoso pulmonar;Síndrome renal pulmonar;Sarcoidosis pulmonar;Sepsis pulmonar;Trombosis pulmonar;Microangiopatía trombótica por tumor pulmonar;Vasculitis pulmonar;Enfermedad venooclusiva pulmonar;Trombosis venosa pulmonar;Pioderma gangrenoso;Piestomatitis vegetante;Pirexia;Cuarentena;Leucopenia por radiación;Radiculitis

5.3.6 Análisis acumulativo de informes de eventos adversos posteriores a la autorización

braquial; síndrome radiológicamente aislado; erupción; erupción eritematosa; erupción pruriginosa; encefalitis de Rasmussen; fenómeno de Raynaud; proliferación endotelial capilar reactiva; esclerosis múltiple recurrente; esclerosis múltiple remitente recurrente; amiloidosis renal; arteritis renal; trombosis de la arteria renal; embolia renal; insuficiencia renal ;Trombosis vascular renal;Vasculitis renal;Embolismo de la vena renal;Trombosis de la vena renal;Paro respiratorio;Trastorno respiratorio;Dificultad respiratoria;Insuficiencia respiratoria;Parálisis respiratoria;Bronquiolitis por virus sincitial respiratorio;Bronquitis por virus sincitial respiratorio;Embolismo de la arteria retiniana;Oclusión de la arteria retiniana;Retinal trombosis arterial;trombosis vascular retinal;vasculitis retinal;oclusión venosa retinal;trombosis venosa retinal;disminución de la proteína fijadora de retinol;retinopatía;flujo retrógrado de la vena porta;fibrosis retroperitoneal;obstrucción reversible de las vías respiratorias;síndrome de Reynold;enfermedad cerebral reumática;trastorno reumático;artritis reumatoide; Aumento del factor reumatoide d;Factor reumatoide positivo;Factor reumatoideo aumentado cuantitativamente;Pulmón reumatoideo;Dermatitis reumatoide neutrofilica;Nódulo reumatoideo;Extirpación de nódulo reumatoideo;Escleritis reumatoideo;Vasculitis reumatoideo;Movimiento ocular sacádico;Síndrome SAPHO;Sarcoidosis;Prueba SARS-CoV-1;SARS-CoV -1 prueba negativa; SARS-CoV-1 prueba positiva; prueba de anticuerpos SARS-CoV-2; prueba de anticuerpos SARS-CoV-2 negativa; prueba de anticuerpos SARS-CoV-2 positiva; portador de SARS-CoV-2; SARS-CoV- 2 sepsis; prueba SARS-CoV-2; SARS

Falso negativo de la prueba de CoV-2; falso positivo de la prueba de SARS-CoV-2; negativo de la prueba de SARS-CoV-2; SARS Prueba de CoV-2 positiva; viremia por SARS-CoV-2; síndrome de Satoyoshi; esquizencefalia; escleritis; esclerodactilia; esclerodermia; úlcera digital asociada a esclerodermia; crisis renal esclerodérmica; reacción similar a la esclerodermia; amiloidosis secundaria; degeneración cerebelosa secundaria; esclerosis múltiple progresiva secundaria; Vasculitis hialinizante segmentada; Convulsiones; Convulsiones anóxicas; Convulsiones grupales; Fenómenos similares a convulsiones; Profilaxis de convulsiones; Sensación de cuerpo extraño; Émbolo séptico; Embolismo pulmonar séptico; Síndrome respiratorio agudo severo; Epilepsia mioclónica severa de la infancia; Choque; Síntoma de choque; Síndrome de pulmón encogido ;Trombosis de la derivación;Tiroiditis silenciosa;Convulsiones parciales simples;Síndrome de Sjogren;Inflamación de la piel;Artritis SLE;Anticuerpo de músculo liso positivo;Estornudos;Embolismo de la arteria espinal;Trombosis de la arteria espinal;Trombosis de la arteria esplénica;Embolismo esplénico;Trombosis esplénica;Trombosis de la vena esplénica;Espondilitis ;Espondiloartropatía;Síndrome de trombocitopenia espontánea inducida por heparina;Estado epiléptico;Síndrome de Stevens-Johnson roma;síndrome de la pierna rígida;síndrome de la persona rígida;mortinato;enfermedad de Still;trombosis en el sitio del estoma;vasculitis en el sitio del estoma;miocardiopatía por estrés;estridor;lupus eritematoso cutáneo subagudo;endocarditis subaguda;polineuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda;embolismo de la arteria subclavia;trombosis de la arteria subclavia;subclavia trombosis venosa; muerte súbita inexplicable en epilepsia; trombosis del seno sagital superior; síndrome de Susac; sospecha de COVID

19;Inflamación;Inflamación de la cara;Inflamación del párpado;Inflamación de la lengua;Oftalmía simpática;Lupus eritematoso sistémico;Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico anormal;Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico disminuido;Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico aumentado;Erupción del lupus eritematoso sistémico; Esclerodermia sistémica; Esclerosis pulmonar sistémica; Taquicardia; Taquipnea; Arteritis de Takayasu; Epilepsia del lóbulo temporal; Ileítis terminal; Autoinmunidad testicular; Opresión en la garganta; Tromboangiítis obliterante; Trombocitopenia; Púrpura trombocitopénica; Tromboflebitis; Tromboflebitis migrans; Tromboflebitis

neonatal; Tromboflebitis séptica; Tromboflebitis superficial; Anticuerpos de tromboplastina positivo; Trombosis; Trombosis de los cuerpos cavernosos; Trombosis en el dispositivo; Trombosis del vaso mesentérico; Infarto cerebral trombótico; Microangiopatía trombótica; Accidente cerebrovascular trombótico; Púrpura trombocitopénica trombótica; Amiloidosis de la lengua; mordedura de la lengua; edema de la lengua; movimientos tónicos clónicos; convulsión tónica; posturas tónicas; topectomía; aumento de los ácidos biliares totales; necrólisis epidérmica tóxica; leucoencefalopatía tóxica; síndrome del aceite tóxico; obstrucción traqueal; edema traqueal; traqueobronquitis; traqueobronquitis micoplasmática; traqueobronquitis viral ;Transaminasas anormales;Transaminasas elevadas;Neutropenia aloimmune relacionada con transfusiones;Amnesia epiléptica transitoria;Trombosis del seno transverso;Parálisis del nervio trigémino;Neuralgia del trigémino;Parálisis del trigémino;Trombosis del tronco celíaco;Complejo de esclerosis tuberosa;Nefritis y uveítis tubulointerstitial síndrome;esclerosis múltiple tumefacta;embolismo tumoral;trombosis tumoral;diabetes mellitus tipo 1;hipersensibilidad tipo I;reacción mediada por complejos inmunes tipo III;fenómeno de Uhthoff;queratitis ulcerativa;ultrasonido hepático anormal;trombosis del cordón umbilical;ataques uncinados;enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; Obstrucción de las vías respiratorias superiores;Aumento de la bilirrubina en la orina;Disminución del urobilinógeno en la orina;Aumento del urobilinógeno en la orina;Urticaria;Urticaria papular;Urticaria vasculitis;Rotura uterina;Uveítis;Trombosis en el lugar de vacunación;Vasculitis en el lugar de vacunación;Parálisis del nervio vago;Varicela;Queratitis por varicela;Varicella post vacuna; Gastritis por varicela zoster; Esofagitis por varicela zoster; Neumonía por varicela zoster; Sepsis por varicela zoster; Infección por el virus de la varicela zoster; Vasa previa; Trombosis del injerto vascular; Trombosis del pseudoaneurisma vascular; Púrpura vascular; Trombosis del stent vascular; Erupción vasculítica; Úlcera vasculítica; Vasculitis necrosante; Embolia de vena cava; Trombosis de la vena cava;Intravasación venosa;Recanalización venosa;Trombosis venosa;Trombosis venosa en el embarazo;Trombosis venosa de las extremidades;Trombosis venosa neonatal;Trombosis de la arteria vertebral;Trombosis en el sitio de punción del vaso;Trombosis venosa visceral;Parálisis del VI nervio;Paresia del VI nervio;Vitíligo;Vocal parálisis de las cuerdas; paresia de las cuerdas vocales; enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada; anemia hemolítica de tipo cálido; sibilancias; signo del pezón blanco; parálisis del nervio XI; radiografía hepatobiliar anormal; síndrome de Young; síndrome de Guillain Barré asociado al virus del Zika.