

FARMACOVIGILANZA n. 16

1. Scheda segnalazione reazioni avverse
2. Farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo



La farmacia informa che.....

1. Il Ministero della Salute ha emanato, con proprio decreto pubblicato sulla GU n.36 del 13.2.04, il nuovo modello di segnalazione di reazione avversa a farmaci e vaccini .

Si ritiene opportuno rammentare questa importante funzione di controllo sulla sicurezza dei farmaci inviando in allegato la scheda unica di segnalazione, corredata della guida di compilazione, evidenziando che:

- La scheda va compilata da parte del medico e degli altri operatori sanitari secondo le modalità previste nella Guida alla compilazione;
- La scheda di segnalazione, compilata e firmata, deve essere trasmessa tempestivamente al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza (nella Asl di Viterbo, **Dr.ssa Carla Petti, UOC Farmacia Territoriale tel.0761/325499 fax.0761/343137**);
- Il Responsabile di Farmacovigilanza, dopo aver inserito la scheda in rete, entro sette giorni dal ricevimento, comunicherà al segnalatore l'avvenuto inserimento fornendo allo stesso una copia della scheda inserita, completa del codice numerico rilasciato dal sistema.
- Le schede cartacee di reazioni avverse saranno conservate presso la struttura sanitaria che le ha ricevute e saranno trasmesse al Ministero della Salute o alla Regione ove dagli stessi richiesto.
- È compito degli informatori scientifici consegnare alcuni esemplari della scheda in questione durante le visite ai medici.

L'art. 4, comma 2, del decreto legislativo n.44 del 18 2.97, modificato dal decreto legislativo n.95/03, stabilisce ***“che i medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività.*”**

2. Sempre in tema di sicurezza dei farmaci, si segnala che il Ministero della Salute emana periodicamente un elenco di farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo .

Tale elenco è un utile strumento per stimolare l'attenzione degli operatori sanitari verso i possibili segnali di allerta, essendo l'attività di sorveglianza una fonte di approfondimento delle conoscenze farmacologiche finalizzata a garantire la tutela della salute pubblica.

L'art. 4, comma 2, del decreto legislativo n.44 del 18 2.97, modificato dal decreto legislativo n.95/03, stabilisce che ***“vanno comunque segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate, gravi, non gravi, attese ed inattese da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenco pubblicato periodicamente dal Ministero della salute”.*”**

Dall'aggiornamento di gennaio 2005 di tale elenco sono stati estrapolati i farmaci inseriti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Asl di Viterbo, che si ha cura di trasmettere in allegato.

Tarquinia 28 febbraio 2005

IL FARMACISTA
Dr.ssa M.Letizia Tosini

Allegati n°6 fogli

**FARMACI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO INTENSIVO (G.U. 1/12/2003)
PRESENTI NEL PTO ASL VT:
aggiornamento gennaio 2005**

SPECIALITA' MEDICINALE	PRINCIPIO ATTIVO in ordine alfabetico
ZOMETA FL	acido zoledronico
HEPSERA	Adefovir
REPLAGAL	Algasidase alfa
FABRAZYME	Algasidase beta
REYATAZ	Atazanavir
TORVAST 40 CPR	Atorvastatina
CANCIDAS	Caspofungin
ARANESP	Darbepoetina alfa
NESPO	Darbepoetina alfa
XIGRIS	Drotrecogin alfa att.
SUSTIVA	Efavirenz
FUZEON	Enfuvirtide
ESOPRAL CPR	Esomeprazolo
NEXIUM CPR	Esomeprazolo
ARIXTRA	Fondaparinux
TELZIR	Fosamprenavir
VENTAVIS	Iloprost
SIMDAX	Levosimendan
ZYVOXID	Linezolid
VIRACEPT	Nelfinavir
ZYPREXA IM fl 10 MG	Olanzapina
DYNASTAT FL	Parecoxib
NEULASTA 6 MG SC FL	Pegfilgrastim
NEUPOPEG 6 MG SC FL	Pegfilgrastim
CRESTOR	Rosuvastatina
CIRANTAN	Rosuvastatina
PROVISACOR	Rosuvastatina
SIMISTAT	Rosuvastatina
VIREAD	Tenofovir disoproxil
SPIRIVA	Tiotropio bromuro
VFEND	Voriconazolo

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE __ __	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* *se il segnalatore è un medico				7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAM. OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT DEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE	
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti				9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE	
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(I) SOSPETTO(I) nome della specialità medicinale* A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ * Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione 16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? A: si/no B: si/no C: si/no 17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: si/no B: si/no C: si/no 18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? A: si/no B: si/no C: si/no 19. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? A: si/no B: si/no C: si/no					
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE (I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISponentI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="radio"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="radio"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA		NOME E COGNOME		
<input type="radio"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="radio"/> FARMACISTA		INDIRIZZO		
<input type="radio"/> SPECIALISTA	<input type="radio"/> ALTRO		TEL E FAX	E-MAIL	
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

Guida alla compilazione della

scheda di segnalazione

Premessa

La segnalazione spontanea è una comunicazione relativa all'insorgenza di una reazione avversa che si sospetta si sia verificata dopo l'assunzione di un farmaco.

È uno strumento semplice, pratico ed economico applicabile a tutte le tipologie di pazienti e a tutti i farmaci, che consente di rilevare potenziali segnali di allarme. A tal fine la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali. La qualità dell'informazione è determinata dalla congruità dei dati, dalla loro completezza e dalla precisione con cui sono riportati. Ogni sezione della scheda ha una ragione di esistere e dovrebbe essere adeguatamente compilata.

Una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione. Indipendentemente dall'algoritmo che verrà usato non si può fare a meno di conoscere la relazione temporale, se esistono o meno spiegazioni alternative sia per quanto riguarda le condizioni cliniche che per quanto riguarda l'utilizzo di altri prodotti, e cosa ha determinato la sospensione del farmaco ritenuto sospetto.

È stata quindi eliminata la differenziazione in campi obbligatori e facoltativi, prevista nel precedente modello, in quanto essa poteva portare ad una compilazione parziale che non consentiva di fatto la valutazione del nesso di causalità tra farmaco e reazione.

Infine è predisposto un unico modello di scheda per segnalare le sospette reazioni avverse a tutti i farmaci inclusi i vaccini. I vaccini sono infatti soggetti al doppio monitoraggio della farmacovigilanza (come per tutti i farmaci) e della prevenzione, con il principale obiettivo di identificare e correggere rapidamente eventuali errori nel programma di immunizzazione al fine di garantire, in modo più efficiente e più sicuro, quel diritto alla salute rappresentato dalle vaccinazioni. L'adozione di un modello unico di scheda, che tiene conto degli standard internazionali, semplifica la segnalazione di reazione avversa a vaccino, limita i possibili duplicati e velocizza le operazioni di inserimento in banca dati essendo previsto il suo invio al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria.

Compilazione

Vengono di seguito riportate alcune motivazioni relative all'esistenza dei diversi campi che dovrebbero essere tenute in considerazione durante la compilazione.

Paziente e data di insorgenza: i dati di questa sezione sono importanti per l'identificazione del caso ed il riconoscimento di duplicati (insieme alle informazioni su farmaco e reazione).

Per motivi di privacy non è possibile scrivere per esteso il nome e cognome del paziente; sarà comunque

sufficiente riportare prima la lettera iniziale del nome

seguita dalla lettera iniziale del cognome..

L'indicazione della data di nascita, invece che dell'età, risulta essere particolarmente importante in caso di segnalazioni di reazioni avverse a vaccino: infatti, le vaccinazioni dell'età evolutiva vengono somministrate, di norma, ad età prestabilite.. Le iniziali, insieme alla data di nascita, consentono di distinguere i casi, operazione necessaria soprattutto in occasione di segnalazioni di cluster di reazioni avverse

da vaccini derivanti da una stessa struttura.

Inoltre la data di insorgenza della reazione insieme alle date di inizio e fine terapia sono indispensabili perché consentono di stabilire la correlazione temporale tra assunzione del farmaco e reazione avversa.

Il campo codice della reazione va compilato dal responsabile di farmacovigilanza dopo l'avvenuto inserimento della scheda in banca dati.

Reazione: la compilazione di questo campo è ovviamente fondamentale, oltre alla descrizione della reazione è prevista anche la sua diagnosi ed i risultati di eventuali accertamenti diagnostici. È opportuno che tale descrizione avvenga nel modo più chiaro e meno fantasioso possibile considerato che la descrizione dovrà poi essere interpretata e codificata da un altro operatore all'atto dell'inserimento della scheda in banca dati. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'orario di insorgenza della reazione. In allegato 3 sono riportati alcuni suggerimenti relativi alla descrizione

delle reazioni da vaccino e alla definizione di caso. Nella sezione "esami di laboratorio e strumentali" vanno riportati i risultati, rilevanti ai fini della reazione avversa, degli esami effettuati e possibilmente le date a cui si riferiscono. La sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è dirimente.

È importante anche precisare se la reazione è stata trattata e come. Il segnalatore può allegare alla scheda eventuali referti, lettere di dimissioni ospedaliera, relazioni cliniche rispettando comunque la tutela della privacy del paziente.

Gravità: l'importanza di una reazione avversa varia anche in relazione alla sua gravità; va ricordato che la gravità non deve essere stabilita su base soggettiva per cui non hanno senso le affermazioni:

media gravità o gravità moderata, ecc.

Una reazione è grave solo se:

- è fatale
- ha provocato o prolungato l'ospedalizzazione
- ha provocato invalidità grave o permanente
- ha messo in pericolo la vita del paziente.

Sono da considerare gravi anche le anomalie con genite e i difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza.

In questo ultimo caso la scheda sarà compilata con i dati della madre, ma alla scheda stessa dovrà essere allegata un'accurata relazione clinica che oltre ai dati anamnestici dettagli la reazione a carico del feto o del neonato e l'esito della stessa.

Esito: analogamente alla gravità è importante riportare l'esito della reazione facendo attenzione alle voci poste al di sotto dell'esito "decesso": infatti ad esempio le frasi "il farmaco può aver contribuito" oppure "non dovuto al farmaco" sono relativi ai casi fatali.

Nel campo "esito" andranno riportate anche le date di guarigione o di decesso.

Farmaco sospetto: è importante riportare il nome commerciale del farmaco e non solo il principio attivo, sia per consentire eventuali accertamenti legati alla produzione dello stesso sia per consentire alle aziende farmaceutiche titolari del farmaco sospetto di assolvere ai numerosi obblighi di farmacovigilanza nazionale ed internazionale previsti dalla legge.

Inoltre nel caso dei farmaci generici, al nome del principio attivo deve essere aggiunto il nome dell'azienda. Senza questa informazione non sarà possibile procedere all'identificazione del medicinale coinvolto.

Deve essere indicato il dosaggio e non solo l'unità posologica (infatti per un dato farmaco potrebbero ad esempio esserci compresse da 250, 500 o 1000 mg).

In questa sezione è importante fornire anche le informazioni relative all'eventuale miglioramento della reazione avversa dopo la sospensione del farmaco e quando disponibile anche il dato sulla risomministrazione del farmaco (rechallenge).

Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della somministrazione ed il numero di dose (I, II III o

di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di

scadenza. Non va tralasciata l'indicazione terapeutica per la quale il farmaco è stato assunto: da tale indicazione potrebbero emergere spiegazioni alternative all'insorgenza della reazione osservata che potrebbe essere in realtà un aspetto della patologia trattata. Anche le indicazioni vanno riportate nel modo più preciso possibile tenendo presente la classificazione internazionale delle malattie (ICD IX: international classification disease).

Condizioni predisponenti: la disponibilità di queste informazioni consente di accertare la presenza o meno di cause alternative al farmaco nel determinare la reazione avversa. In particolare nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare i dati anamnestici, la storia clinica e farmacologica rilevante. È opportuno anche specificare la sede dove è avvenuta la vaccinazione: ASL, studio privato, scuola, altro (specificare) ed il sito di inoculo del vaccino.

Farmaci concomitanti: l'informazione di eventuali farmaci concomitanti va acquisita soprattutto in relazione alle possibili interazioni. Nell'apposita sezione andrebbero riportate anche le altre possibili interazioni con integratori alimentari, prodotti erboristici, ecc. Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche i vaccini

somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione.

Fonte e segnalatore: il segnalatore deve essere chiaramente identificabile, anche se i suoi dati sono tutelati, in primo luogo perché spesso c'è la necessità di contattare il segnalatore per chiarimenti o follow-up ed inoltre perché non sono accettabili schede anonime.

Qualora la fonte venga riportata come "Altro" deve essere specificata chiaramente la tipologia di segnalatore.

Per le reazioni gravi, tanto più se non previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) o per le quali l'esito non è conosciuto al momento della segnalazione stessa, è opportuno far seguire la segnalazione iniziale da un aggiornamento sul caso.

La scheda compilata va inviata al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza per i successivi adempimenti ai sensi del D.lgs. 95/2003.

Per approfondimenti sulla Farmacovigilanza si rimanda alla lettura del volume IX di EudraLex disponibile all'indirizzo:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>

Allegato 3

SUGGERIMENTI RELATIVI ALLA DESCRIZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A VACCINO

Locale, nel punto di inoculo

Generale

-
-
- reazione locale estesa
 - ascesso sterile
 - ascesso settico
 - necrosi/ulcerazione
 - anestesia/parestesia

-
- Altro (3) _____

DEFINIZIONI DI CASO

- adenopatia
- artralgia
- artrite cronica
- anestesia/parestesia
- convulsioni afebrili
- convulsioni febbrili
- encefalopatia
- iperpiressia $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ (4)
- ipersensibilità immediata (5):
specificare _____

- altre manifestazioni ipersensibilità
specificare _____

-
- ipotonia–iporesponsività
 - meningite/encefalite
 - neurite brachiale
 - pianto persistente
 - paralisi flaccida acuta
 - porpora trombocitopenica
 - shock anafilattico
 - S. di Guillain-Barrè / poliradicoloneurite
 - Vomito e/o diarrea gravi (7)
 - Altro (3)

Anestesia/parestesia: vanno segnalate le condizioni che perdurino per più di 24 ore

Artrite cronica: può essere presa in considerazione in un soggetto senza storia di artropatia nei 3 anni precedenti la vaccinazione sulla base di: comparsa di segni di artrite acuta (gonfiore articolare) che sia insorta tra i 7 e i 42 giorni seguenti la vaccinazione antirosolia; persistenza di segni obiettivi di artrite intermittente o continua per più di 6 mesi dopo la vaccinazione; risposta anticorpale al virus della rosolia. L'artralgia o rigidità articolare senza gonfiore non è considerata artrite cronica.

Convulsioni: attacchi di spasmi tonico-clonici, o di altri attacchi epilettici dell'infanzia (es: spasmi infantili, tic di saalam) con durata variabile da alcuni minuti a più di 15 minuti, in assenza di lesioni neurologiche preesistenti. A seconda della temperatura corporea, le convulsioni vanno distinte in: **febrili** (temperatura > 38° C) o **afebrili**

Encefalite: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Encefalopatia: quadro clinico ad inizio acuto, con insorgenza entro 72 ore dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da due o più dei seguenti sintomi: (I) convulsioni, (II) alterazione dello stato di coscienza e/o cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, (III) segni neurologici focali che non si risolvano entro 24 ore.

Ipotonia-iporesponsività: nei bambini di età inferiore a 24 mesi, episodi che si manifestano con diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, perdurante per almeno 10 minuti, accompagnata da cianosi o pallore, o da mancata risposta agli stimoli ambientali, o da torpore prolungato, o da arresto respiratorio, **in un periodo di tempo compreso tra 0 e 24 ore dalla vaccinazione.** Da non confondere con lipotimia o con stato post-convulsivo

Manifestazioni ipersensibilità immediata: orticaria, rinite, asma, broncospasmo, edema della glottide, angioedema, che si manifestino entro pochi minuti dalla somministrazione del vaccino, in assenza di stato di shock.

Meningite/Encefalite: quadro clinico di meningite, con insorgenza entro 15 gg dalla somministrazione del vaccino; la sintomatologia può essere sfumata e subdola, oppure molto simile a quella dell'encefalite.: quadro clinico ad inizio acuto, con

insorgenza entro 1 – 4 settimane dalla somministrazione del vaccino, caratterizzato da convulsioni, alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti evidenti del comportamento per almeno due giorni, che non si risolvono entro 24 ore, accompagnati da segni di infiammazione celebrale, con evidenti alterazioni del liquor, in assenza di altre cause dimostrabili.

Neurite brachiale: quadro clinico con insorgenza entro 2-28 giorni dalla somministrazione di vaccini tossoide tetanico caratterizzato da disfunzione limitata all'estremità superiore del plesso brachiale (tronco, dermatomeri) senza coinvolgimento di altre strutture del sistema nervoso periferico (radice nervosa o singolo nervo periferico) o centrale (midollo spinale). Un dolore profondo, continuo, spesso severo alla spalla e alla radice del braccio annuncia di solito la comparsa della condizione. Il dolore è seguito, a distanza di giorni o di settimane, da debolezza o atrofia dei gruppi muscolari dell'estremità prossimale. La perdita di sensibilità può accompagnare il deficit motorio, mentre la debolezza è un dato necessario perché sia fatta la diagnosi. La neurite può essere presente sia dallo stesso lato sia dal lato opposto rispetto al punto in cui è stata eseguita l'iniezione; talvolta è bilaterale, colpendo entrambe le radici degli arti superiori.

Paralisi flaccida acuta: paralisi flaccida ad inizio improvviso che si manifesti in un periodo di tempo compreso tra 4 e 30 giorni dalla somministrazione di OPV nel soggetto vaccinato e tra 4 e 75 giorni in un contatto persistente anche dopo 60 giorni dal suo manifestarsi.

Pianto persistente: pianto inconsolabile che si prolunghi **ininterrottamente per un periodo superiore alle 3 ore, durante il quale il bambino non si alimenta e non dorme**, oppure pianto o grido di alta o inconsueta tonalità,

Porpora trombocitopenica: quadro clinico con insorgenza entro 2 mesi dalla somministrazione di vaccini contenenti il virus morbilloso caratterizzato da una conta piastrinica sierica inferiore a 50.000/ml. La porpora trombocitopenica non include casi di trombocitopenia associate ad altre cause come ipersplenismo, disordini autoimmunitari (compresi alloanticorpi da pregresse trasfusioni), mielodisplasie, malattie linfoproliferative, trombocitopenia congenita o sindrome emolitico-uremica; non include casi di porpora trombocitopenica immunemediati, per esempio, da infezioni virali o fungine, da tossine o da farmaci né casi di trombocitopenia associati a coagulazione intravasale disseminata come si osservano nelle infezioni batteriche o virali.

Reazione locale estesa: area di arrossamento, indurimento, tumefazione con diametro superiore a 5 cm, estesa fino alla radice dell'arto

Shock anafilattico: *reazione allergica con stato di shock (insufficienza circolatoria, ipotensione arteriosa, polsi periferici deboli o assenti, alterazione del livello di coscienza, sudorazione) con o senza broncospasmo e/o laringospasmo o edema della glottide, che si manifesti immediatamente dopo l' inoculazione del vaccino.*

Sindrome di Guillain-Barrè/poliradicoloneurite: *paralisi flaccida ad inizio acuto, simmetrica,*

ascendente, rapidamente progressiva, con perdita di sensibilità periferica, in assenza di iperpiressia. L'esame del liquor evidenzia dissociazione albumino-citologica.

L'associazione a vaccino è ritenuta certa o probabile in caso di Sindrome di Guillain-Barrè insorta entro 60 giorni dalla somministrazione del vaccino.