

# FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

28 de outubro de 2020 | Volume 7, Número 3  
3º Trimestre de 2020

## Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca do risco de aneurisma e dissecção da artéria em doentes sob terapêutica com inibidores do VEGF, quando administrado por via sistémica; os riscos e questões relacionadas com a segurança de Isotretinoína (Roaccutane ▼), Baricitinib (Olumiant ▼) e insulinas (todos os tipos). Destaca-se ainda o apoio da Agência Europeia do Medicamento (EMA) no uso da dexametasona em doentes COVID-19 e os potenciais tratamentos e vacinas que se encontram sob investigação para COVID-19. Por último, são apresentados os resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) no terceiro trimestre de 2020.

### Nesta edição:

Notas de segurança	2
Atividade científica da UFC	11
Resultados da atividade da UFC	12
Q&A	13

### Pontos de especial interesse:

- ◆ Inibidores do VEGF administrados por via sistémica: risco de aneurisma e dissecção da artéria;
- ◆ Isotretinoína (Roaccutane ▼): lembrete de riscos e precauções importantes;
- ◆ Baricitinib (Olumiant ▼): aumento do risco de diverticulite, particularmente em doentes com fatores de risco;
- ◆ Insulinas (todos os tipos): risco de amiloidose cutânea no local de injeção;
- ◆ A EMA apoia a utilização de dexametasona em doentes com COVID-19 sob oxigenoterapia ou ventilação mecânica;
- ◆ Potenciais tratamentos e vacinas sob investigação para a COVID-19;
- ◆ Vacinas candidatas contra a COVID-19.

## Inibidores do VEGF administrados por via sistémica: risco de aneurisma e dissecção da artéria

**Antes de iniciar os inibidores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), deve considerar cuidadosamente o risco de aneurisma e dissecção da artéria em doentes com fatores de risco. Em doentes tratados com um inibidor do VEGF, deve reduzir tanto quanto possível, quaisquer fatores de risco modificáveis, tais como hipertensão.**

### Inibidores do VEGF aprovados em Portugal:

afibercept, axitinib, evacizumab, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, sorafenib, sunitinib, tivozanib e vandetinib

### Abreviaturas:

DM: Diabetes Mellitus

FI: folheto informativo

HTA: hipertensão arterial

RCM: resumo das características do medicamento;

VEGF: vascular endothelial growth factor

Vários medicamentos inibidores do VEGF estão aprovados em Portugal. Uma revisão europeia recente concluiu que todos os inibidores do VEGF administrados por via sistémica podem promover a formação de aneurisma e dissecção da artéria. Os Resumos das Características do Medicamento (RCM) e os Folhetos Informativos (FI) destes medicamentos foram atualizados em conformidade.

Os doentes tratados com um inibidor do VEGF administrado por via sistémica devem ser monitorizados e tratados para reduzir os fatores de risco, tais como a hipertensão arterial (HTA), o tabagismo, entre outros.

Antes da última revisão de segurança, a informação regulamentar de três inibidores do VEGF foi atualizada, incluindo dissecção da aorta (lenvatinib), rutura de aneurisma (axitinib) e aneurisma da aorta e dissecção (sunitinib) como efeitos adversos. Além disso, todos os inibidores do VEGF já descreviam a HTA como um fator de risco para a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias.

Como parte da revisão, uma pesquisa na base de dados europeia de notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos de todo o mundo identificou 660 notificações de casos de aneurisma ou dissecção da artéria para os inibidores da via do VEGF até 31 de dezembro de 2018. Os eventos adversos mais frequentemente relatados foram a dissecção da aorta (n=163), aneurisma (n=146), aneurisma da retina (n=93), aneurisma da aorta (n= 89), rutura de aneurisma da aorta (n=43), aneurisma intracraniano (n=34) e rutura de aneurisma (n=31). O fator de risco mais frequente foi a HTA. Outros fatores de risco incluíram diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia ou hiperlipidémia, história prévia de aneurisma da aorta, doença cardiovascular e tabagismo. A dissecção e o aneurisma da aorta foram os casos mais frequentes em doentes com 65 anos ou mais.

Os dados não permitem a diferenciação do risco de dissecção da artéria e aneurisma entre os diferentes inibidores da VEGF administrada por via sistémica.

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O mecanismo pelo qual os inibidores do VEGF administrados por via sistémica podem causar aneurisma ou dissecção da artéria não está claro (poderá ser devido ao comprometimento da integridade da parede vascular, bem como a HTA ou agravamento de HTA pré-existente).
- ◆ A dissecção é um evento raro, mas com risco de vida, com uma incidência anual estimada de 2,9 a 3,5 casos por cada 100.000 pessoas. É difícil estimar a prevalência de aneurismas da aorta abdominal porque a maioria dos casos é assintomática.
- ◆ O risco de dissecção ou aneurisma da artéria é geralmente acompanhada de dor abdominal, torácica ou nas costas que surge de forma súbita e intensa.
- ◆ Fatores de risco, como HTA, DM, história familiar de aneurisma, doença arterial coronária, cerebrovascular ou periférica, tabagismo ou hiperlipidémia, aumentam o risco de dissecção ou aneurisma da artéria.

Adaptado de Drug Safety Update Volume 13 Issue 12 July 2020.

## Isotretinoína (Roaccutane ▼): lembrete de riscos e precauções importantes

**A isotretinoína só deve ser usada para formas severas de acne resistentes a cursos adequados de terapêutica padrão com antibioterapia sistêmica e terapêutica tópica. A prescrição de isotretinoína deve ser supervisionada por dermatologistas especializados com uma compreensão completa dos riscos potenciais e dos requisitos de monitorização.**

### Revisão independente da segurança

A MHRA (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde, no Reino Unido) revê regularmente a segurança da isotretinoína, bem como de todos os medicamentos, para garantir que os benefícios da utilização pelos doentes continuam a superar os riscos. Na sequência das preocupações suscitadas pelos doentes e pelos representantes dos doentes sobre a natureza e a gravidade de alguns efeitos adversos, a Comissão dos Medicamentos Humanos (CHM) subscreveu uma análise independente dos elementos de prova disponíveis pelo Grupo de Trabalho dos Peritos em Isotretinoína.

A revisão visa examinar os elementos de prova disponíveis para os possíveis riscos de reações adversas psiquiátricas e disfunção sexual, incluindo se podem persistir durante algum tempo após a interrupção, e informar o CHM se são necessárias mais medidas para minimizar ou sensibilizar para estes riscos no Reino Unido. O grupo de trabalho de peritos pode igualmente considerar que outros aspetos da segurança da isotretinoína devem ser revistos com base nos elementos de prova disponíveis.

### Riscos de reações psiquiátricas e disfunção sexual

Têm sido relatados casos de depressão, ansiedade e sintomas psicóticos em doentes tratados com isotretinoína. Muito raramente, têm sido relatados casos de ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio.

Os doentes sob isotretinoína devem ser avisados sobre o que fazer se sentirem que a sua saúde mental é afetada. Os doentes que tomam isotretinoína também devem ser instruídos a pedir à família e amigos para estarem atentos aos potenciais sintomas e distúrbios psiquiátricos.

Todos os doentes que tomam isotretinoína devem ser monitorizados para sinais de depressão pelo seu prescritor e encaminhados para um tratamento adequado, se necessário. São necessários cuidados específicos em doentes com histórico ou história familiar de depressão. Qualquer preocupação sobre possíveis sintomas psiquiátricos deve ser discutida com o prescritor e o tratamento pode ser interrompido. No entanto, é importante lembrar que os sintomas psiquiátricos podem não ser totalmente aliviados após a interrupção e que poderá ser necessária uma avaliação psiquiátrica ou psicológica adicional. O grupo de trabalho de peritos analisará se são necessárias novas medidas para minimizar estes riscos e/ou assegurar a sensibilização para estes riscos.

A isotretinoína também tem sido associada a relatos de disfunção sexual, predominantemente envolvendo disfunção erétil e diminuição da libido, bem como secreção vaginal. A incidência destas reações adversas é desconhecida, mas, atualmente, pensa-se que são raras. A análise do Grupo de Trabalho de Peritos explorará igualmente os riscos destas reações, bem como outros sintomas de disfunção sexual, a sua possível persistência após a cessação do tratamento e o impacto relatado pelos pacientes afetados.

#### Abreviaturas:

CHM:  
Commission on  
Human  
Medicines

MHRA: Agência  
Reguladora de  
Medicamentos e  
Produtos de  
Saúde (no Reino  
Unido)

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ A isotretinoína tem riscos importantes (incluindo a teratogenicidade) que requerem supervisão especializada e, portanto, não devem ser utilizados fora dos termos de utilização autorizados.
- ◆ A isotretinoína só deve ser prescrita para o tratamento de acne grave por ou sob a supervisão de médicos especializados na utilização de retinóides sistémicos e uma compreensão completa dos riscos da terapia e dos requisitos de monitorização (incluindo os sinais de depressão).
- ◆ A isotretinoína é um poderoso teratogénico associado a uma alta frequência de defeitos de nascença graves e com risco de vida se houver exposição no útero; mulheres com potencial de engravidar devem ser seguidas de acordo com um Programa de Prevenção da Gravidez.
- ◆ Deve-se utilizar apenas isotretinoína para formas graves de acne (tais como acne nodular ou conglobata ou acne em risco de cicatrização permanente) que são resistentes a cursos adequados de terapia convencional com antibioterapia sistémicos e terapêutica tópica.
- ◆ Os doentes devem ser informados acerca dos riscos potenciais da isotretinoína, incluindo o que fazer se sentirem que a sua saúde mental é afetada ou está a agravar.
- ◆ Devem estar atentos a eventos adversos graves, tais como disfunção sexual em doentes que tomam isotretinoína.
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

*Adaptado de Drug Safety Update Volume 14 Issue 1 August 2020.*

## Baricitinib (Olumiant ▼): aumento do risco de diverticulite, particularmente em doentes com fatores de risco

O Baricitinib deve ser usado cuidadosamente em doentes com doença diverticular e também nos doentes que se encontram tratados concomitantemente com medicamentos que aumentam o risco de diverticulite. Este fármaco está autorizado para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em adultos que responderam inadequadamente ou que são intolerantes a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença.

### Revisão europeia dos casos de diverticulite associada ao baricitinib

Em ensaios clínicos com baricitinib para tratar a artrite reumatoide ocorreram 21 casos de diverticulite (incluindo 3 com uma complicação de perfuração gastrointestinal).

Dos 21 doentes, 7 (33%) tinham diverticulose ou diverticulite documentada. Treze (62%) dos 21 doentes, estavam sob tratamento crónico com corticosteroides, 9 sob tratamento crónico com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e 4 estavam medicados com ácido acetilsalicílico. Foram também relatados casos de diverticulite e diverticulose em ensaios clínicos no Reino Unido, nos quais o baricitinib estava ser utilizado em indicações não autorizadas. No geral, a frequência de diverticulite em associação com a utilização de baricitinib nos ensaios clínicos foi de 0,4%.

Durante a pós-comercialização do baricitinib, foram relatados 35 casos de diverticulite em todo o mundo até 31 de dezembro de 2019. Destes, 25 (17%) referiam antecedentes de diverticulite e/ou uso crónico de AINEs, corticosteroides ou opióides, que são considerados fatores de risco para a diverticulite. No entanto, 10 casos não referiam doenças prévias nem o uso de medicamentos concomitantes. Foram relatados 5 casos de perfuração gastrointestinal, como complicação da diverticulite, sendo que nenhum deles foi fatal. A maioria dos casos ocorreu após os 90 dias de tratamento.

#### Abreviaturas:

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Têm sido descritos casos de diverticulite e perfuração gastrointestinal em doentes sob terapêutica com baricitinib.
- ◆ A maioria, mas não todos os casos de diverticulite, ocorreram em doentes que estavam a tomar concomitantemente medicamentos que se encontram associados a um risco aumentado de diverticulite.
- ◆ Deve-se ter cuidado com os doentes que já têm doença diverticular documentada e com os doentes sob medicação concomitante de longa data que se encontre associada a um risco aumentado de diverticulite, como os AINEs, corticosteroides e opióides.
- ◆ Deve-se aconselhar os doentes que se encontram a tomar baricitinib, a procurar ajuda médica quando sentirem dor abdominal intensa, especialmente se esta for acompanhada de febre, náuseas, vômitos ou outros sintomas.
- ◆ Deve-se garantir a avaliação imediata de todos os doentes sob baricitinib que apresentem novos sinais ou sintomas abdominais, de modo a identificar diverticulite precoce ou perfuração intestinal.
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Adaptado de Drug Safety Update Volume 14 Issue 1 August 2020

## Insulinas (todos os tipos): risco de amiloidose cutânea no local de injeção

A insulina é usada para tratar todos os tipos de diabetes (incluindo a diabetes tipo 1, tipo 2 e gestacional). Os doentes que se injetam com insulina são aconselhados a alternar o local da injeção, dentro da mesma região, e a mudar completamente o local de injeção todas as semanas (por exemplo: mudar do abdómen para a coxa), estando cientes de que isso irá afetar os níveis de glicémia.

### Abreviaturas:

FI: Folheto Informativo

RCM: Resumo das Características do Medicamento

De acordo com uma revisão recente de notificações de casos de amiloidose cutânea no local de injeção de insulina, existe uma relação causal clara entre a ocorrência de amiloidose cutânea e a administração de qualquer insulina e produtos que contêm insulina.

Os Resumos das Características do Medicamento (RCM) e os Folhetos Informativos (FI) de todas as insulinas e dos produtos que contêm insulina estão a ser atualizados para incluir este risco.

Para além disso, será referenciada a importância da alternância do local de injeção e da monitorização cuidadosa da glicose no sangue após a alteração do local da injeção para uma área não afetada.

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ A insulina injetável (todos os tipos) pode levar a depósitos de proteína amilóide sob a pele (amiloidose cutânea) no local da injeção.
- ◆ A amiloidose cutânea interfere com a absorção de insulina e a administração de insulina num local afetado pode afetar o controlo glicémico.
- ◆ Deve-se lembrar os doentes para alternar os locais de injeção quando se utiliza a mesma região do corpo para reduzir ou prevenir o risco de amiloidose cutânea, ou outras reações cutâneas (por exemplo, lipodistrofia).
- ◆ Considerar a amiloidose cutânea como um diagnóstico diferencial à lipodistrofia quando o doente apresenta tumefações subcutâneas nos locais de injeção da insulina.
- ◆ Deve-se informar os doentes sobre o seguinte:
  - a insulina pode não ser eficaz se a mesma for administrada em áreas afetadas;
  - devem contactar o seu médico se estiverem a injetar insulina numa área afetada, antes de mudarem o local da injeção, uma vez que uma mudança repentina pode resultar em hipoglicémia;
  - devem monitorizar cuidadosamente a glicémia após uma alteração no local da injeção, uma vez que pode ser necessário ajustar a dose de insulina ou de outros medicamentos antidiabéticos;
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Adaptado de Drug Safety Update. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/insulins-all-types-risk-of-cutaneous-amyloidosis-at-injection-site>

## A EMA apoia a utilização de dexametasona em doentes com COVID-19 sob oxigenoterapia ou ventilação mecânica

**Os resultados do estudo RECOVERY demonstraram que a administração de dexametasona reduz o risco de morte nos doentes com COVID-19 sob oxigenoterapia ou ventilação mecânica**

Após ter analisado os resultados do estudo RECOVERY (*Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy*),<sup>1</sup> a Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que a dexametasona pode ser utilizada no tratamento de doentes com COVID-19 internados ( $\geq 12$  anos de idade e  $\geq 40$ kg de peso) que necessitam de oxigenoterapia (desde o oxigénio suplementar à ventilação mecânica).

A dexametasona pode ser administrada por via oral ou por via intravenosa; a dose recomendada é de 6mg, uma vez por dia, durante 10 dias.

Os resultados do estudo RECOVERY demonstraram que, em doentes sob ventilação mecânica invasiva, 29% dos que foram tratados com dexametasona morreram no prazo de 28 dias após o início do tratamento, em comparação com 41% dos doentes que receberam os melhores cuidados de suporte (redução de risco relativo de cerca de 35%). Nos doentes que receberam oxigénio sem ventilação mecânica, os números foram de 23% com dexametasona e 26% com os melhores cuidados de suporte (redução de risco relativo de 20%). Não houve redução do risco de morte no grupo de doentes que não estava a receber oxigenoterapia nem ventilação mecânica. Estes resultados estão em linha com os resultados de outros estudos, incluindo uma meta-análise conduzida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que analisou dados de estudos clínicos sobre a utilização de corticosteroides no tratamento de doentes com COVID-19.

A dexametasona foi considerada, pela primeira vez, como um tratamento potencial para a COVID-19 devido à sua capacidade de reduzir a inflamação, que desempenha um papel importante no processo da doença em alguns doentes que foram internados com COVID-19.

A revisão da dexametasona foi iniciada a pedido do diretor executivo da EMA nos termos do nº 3 do artigo 5.º do Regulamento 726/2004, na sequência de uma discussão preliminar com o grupo de trabalho pandémico COVID-19 (COVID-ETF), que reúne peritos de toda a rede reguladora europeia de medicamentos para aconselhar sobre o desenvolvimento, autorização e acompanhamento da segurança dos medicamentos e vacinas para o COVID-19.

A revisão foi efetuada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, responsável por questões relacionadas com medicamentos para uso humano, que já emitiu o seu parecer científico. O parecer científico do CHMP pode ser tomado em consideração pelos Estados-Membros da UE e pela EMA na avaliação dos medicamentos contendo dexametasona para o tratamento do COVID-19.

### Referências:

1) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17; NEJMoa2021436.

### Abreviaturas:

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

EMA: European Medicines Agency

EU: European Union

OMS: Organização Mundial de Saúde

RECOVERY: Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy

## Potenciais tratamentos e vacinas sob investigação para a COVID-19

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) tem interagido com as empresas que se encontram a desenvolver potenciais tratamentos e vacinas contra a COVID-19, para permitir que estes cheguem aos doentes o mais rapidamente possível. A EMA também tem recorrido a dados do “mundo real” para monitorizar a segurança e a efetividade dos medicamentos usados em doentes com COVID-19.

### Vacinas potenciais contra a COVID-19 sob “revisão contínua”

A revisão contínua das vacinas potenciais contra a COVID-19, pelo Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), iniciou-se assim que os promotores dos estudos começaram a disponibilizar os primeiros dados. A revisão continuará a ser realizada de forma contínua e atualizada à medida que surgem novos dados, até que a evidência disponível seja suficiente para apoiar um pedido formal de autorização de comercialização. Essa evidência deverá incluir resultados de ensaios clínicos de larga escala, que fornecem informações sobre a eficácia das vacinas na proteção das pessoas contra COVID-19. Também os dados de qualidade e de segurança terão de ser analisados em conformidade. A EMA está a avaliar as vacinas contra a COVID-19 de acordo com os mais altos padrões de qualidade, segurança e eficácia, mas não é possível prever um cronograma de avaliação. No entanto espera-se que o processo seja mais célere do que o processo de uma avaliação regular.

### Remdesivir

O remdesivir é um "inibidor da RNA polimerase viral" (um medicamento que interfere na produção de material genético viral, evitando que o vírus se multiplique) administrado por infusão intravenosa. O remdesivir (Veklury®) foi autorizado para tratar COVID-19 na União Europeia a 3 de julho de 2020. Tem uma autorização de introdução no mercado (AIM) condicional para o tratamento de COVID-19 em adultos e adolescentes, a partir dos 12 anos de idade, com pneumonia e que necessitem de oxigénio suplementar. O CHMP da EMA avaliou o pedido de AIM num curto espaço de tempo, cumprindo com uma avaliação completa dos benefícios e dos riscos do medicamento.

### Dexametasona

O CHMP da EMA concluiu que a dexametasona pode ser utilizada no tratamento de doentes com COVID-19 internados ( $\geq 12$  anos de idade e  $\geq 40$ kg de peso) que necessitam de oxigenoterapia (desde o oxigénio suplementar à ventilação mecânica), conforme descrito na página anterior. O CHMP está, também, a avaliar um pedido de AIM para o medicamento Dexametasona Taw® para o tratamento de doentes adultos internados com COVID-19. A Dexametasona Taw® está a ser desenvolvida como um medicamento híbrido, ou seja, como um medicamento similar a um “medicamento de referência” (neste caso Fortecortin Inject®), que contém a mesma substância ativa, mas que difere em certos aspetos, como a dosagem, a utilização ou a forma farmacêutica. Tal como o Fortecortin Inject®, a Dexametasona Taw® estará disponível como medicamento injetável e, se autorizado, será utilizado para tratar as mesmas doenças que o primeiro, com a adição da COVID-19.

### Potenciais tratamentos e vacinas contra a COVID-19 sob investigação

A EMA está a trabalhar em parceria com as empresas que se encontram a desenvolver potenciais medicamentos (n=163) e vacinas (n=39) contra a COVID-19. Estes incluem imunomoduladores, antivirais e soros hiperimunes. A EMA concluiu 30 procedimentos de aconselhamento científico para fornecer aos fabricantes orientações sobre metodologias e delineamentos de estudo mais apropriados para o desenvolvimento de potenciais medicamentos contra a COVID-19, sendo que tem em curso outros 21 procedimentos. As autoridades reguladoras de medicamentos, em todo o mundo, encontram-se a cooperar sob a égide da ICMRA com o objetivo de acelerar e agilizar o

#### Abreviaturas:

AIM: autorização de introdução no mercado

CHMP: Comité de Medicamentos para Uso Humano

EEE: Espaço Económico Europeu

EMA: Agência Europeia do Medicamento

ICMRA: *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*

PDCO: Paediatric Committee

PIP: Paediatric investigation plan

PRAC: Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância

UE: União Europeia

desenvolvimento de potenciais tratamentos e vacinas contra a COVID-19. O desenvolvimento de vacinas e os cronogramas de avaliação são difíceis de prever, mas a EMA está totalmente mobilizada para apoiar o desenvolvimento e a autorização de vacinas contra a COVID-19 seguras, eficazes e de alta qualidade. Com o seu procedimento de revisão contínua, a EMA é capaz de avaliar os dados sobre as potenciais vacinas contra a COVID-19 à medida que os mesmos se tornam disponíveis, ou seja, antes de receber um pedido formal de AIM. Isto permite à EMA efetuar avaliações de alta qualidade no menor prazo possível e garantir pareceres científicos robustos. Atualmente encontram-se a ser testados em ensaios clínicos potenciais tratamentos contra a COVID-19, incluindo: interferões (em particular o interferão beta, atualmente autorizado para o tratamento de doenças como a esclerose múltipla); anticorpos monoclonais com atividade contra componentes do sistema imunológico e outros agentes imunomoduladores; e antivirais (medicamentos com atividade antiviral, incluindo anticorpos monoclonais).

#### **Informações sobre os ensaios clínicos em curso na UE**

As informações sobre os ensaios clínicos na COVID-19 em curso no Espaço Económico Europeu (EEE) estão disponíveis no Registo de Ensaios Clínicos da UE (CTR da UE): ensaios clínicos de fase II a IV em adultos; ensaios clínicos em crianças com centros de investigação na EU; e ensaios clínicos que integram um plano de investigação pediátrica, incluindo aqueles em que os centros de investigação se situam fora da UE. Os ensaios clínicos de fase I conduzidos exclusivamente em adultos não são disponibilizados ao público no CTR da UE. O CTR pode ser consultado através da ligação <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19>.

#### **Monitorização de potenciais tratamentos e vacinas contra a COVID-19**

A EMA está a tomar medidas para garantir que pode aproveitar os dados reais da prática clínica para monitorizar a segurança e a eficácia dos medicamentos que estão a ser usados em doentes com COVID-19. Os programas estruturados de monitorização de medicamentos e vacinas no mercado permitem complementar as atividades de rotina de farmacovigilância da EMA, como a notificação espontânea de suspeitas de reações adversas a medicamentos por doentes e profissionais de saúde.

A EMA contratou instituições especializadas na condução de estudos observacionais, com o objetivo de constituir uma rede de colaboração para monitorizar e avaliar padrões de utilização, segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19 que vierem a ser aprovadas. Destacam-se três projetos:

- *ACCESS (vACcine Covid-19 monitoring readinESS)*, que tem como objetivos principais identificar e avaliar a utilidade de uma rede Europeia de bases de dados (i.e., registos clínicos eletrónicos de hospitais e centros de saúde), bem como identificar potenciais eventos adversos que requerem avaliação profunda;
- *Multicentre collaboration for COVID-19 observational studies*, que tem como objetivo principal identificar coortes nacionais de larga dimensão de doentes com COVID-19 e grupos de indivíduos que possam servir de comparadores;
- *CONSIGN (COVID-19 infectiOn aNd medicineS In preGNancy)*, que tem como objetivo principal constituir uma rede de colaboração multinacional de investigação alimentada por bases de dados e coortes de mulheres grávidas para avaliar o impacto da infeção por COVID-19 e de medicamentos na gravidez.

Para além disso, em junho de 2020 a EMA alargou o serviço de monitorização da literatura médica para poder detetar suspeitas de reações adversas a medicamentos que contêm substâncias ativas que podem ser utilizadas para tratar a COVID-19.

## Vacinas candidatas contra a COVID-19

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), encontram-se em desenvolvimento clínico 42 vacinas candidatas contra a COVID-19

A 15 de Outubro de 2020, encontravam-se em desenvolvimento clínico 42 vacinas contra a COVID-19. Destas, 10 encontram-se a ser testadas em ensaios clínicos de fase 3 (ver tabela em baixo).

Fabricante da vacina	Plataforma de vacinas	Tipo de vacina candidata	Número de doses	Tempo entre doses	Via de administração
Sinovac	Inativada	Inativada	2	14 dias	IM
Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/ Sinopharm	Inativada	Inativada	2	21 dias	IM
Instituto de produtos biológicos de Pequim/ Sinopharm	Inativada	Inativada	2	21 dias	IM
Universidade de Oxford/ AstraZeneca	Vetor viral sem replicação	ChAdOx1-S	1	-	IM
CanSino Biological Inc./ Instituto de Biotecnologia de Pequim	Vetor viral sem replicação	Vetor de adenovírus tipo 5	1	-	IM
Instituto de Pesquisa Gamaleya	Vetor viral sem replicação	Baseado em adeno (rAd26-S + rAd5-S)	2	21 dias	IM
Janssen Pharmaceutical Companies	Vetor viral sem replicação	Ad26COVS1	2	56 dias	IM
Novavax	Subunidade de proteína	Nanopartículas de glicoproteína de CoV-2 de SARS recombinante de comprimento total com adjuvante Matrix M	2	21 dias	IM
Moderna/ NIAID	RNA	MRNA encapsulado em LNP	2	28 dias	IM
BioNTech/ Fosun Pharma/ Pfizer	RNA	3 LNP-mRNAs	2	28 dias	IM

### Abreviaturas:

OMS: Organização Mundial de Saúde  
IM: intramuscular

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS), 2020: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consultado a 15 de outubro de 2020)

## Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

### Publicações científicas

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) publicaram o estudo intitulado “Real-world intensive safety monitoring of biosimilars rituximab and trastuzumab in a Portuguese oncology hospital” na revista “Journal of Oncology Pharmacy Practice” durante o terceiro trimestre de 2020. Este trabalho foi realizado em parceria com o Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE, no contexto da DruSER.Net (Drug Safety and Effectiveness Research Network). O resumo do estudo apresenta-se em baixo.



Original Article

### Real-world intensive safety monitoring of biosimilars rituximab and trastuzumab in a Portuguese oncology hospital

Diogo Mendes<sup>1,2</sup>, Joana Abrantes<sup>1,2</sup>, Graça Rigueiro<sup>2,3</sup>, Ana Filipa Pais<sup>2,3</sup>, Ana Penedones<sup>1,2</sup>, Carlos Alves<sup>1,2,4</sup> and Francisco Batel-Marques<sup>1,2,4</sup>

JOURNAL OF  
ONCOLOGY  
PHARMACY  
PRACTICE

J Oncol Pharm Practice  
0(0) 1–7  
© The Author(s) 2020  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1078155220957079  
journals.sagepub.com/home/opp  
SAGE

#### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to assess the safety profiles of two biosimilar medicines (rituximab and trastuzumab) in the treatment of cancer patients within a Portuguese oncology hospital.

**Methods:** This hospital-based prospective observational study followed a cohort event monitoring approach focused on signalling suspected adverse drug reactions (ADRs). Patients undergoing treatment with rituximab biosimilar CT-P10 (Truxima<sup>®</sup>) or trastuzumab biosimilar CT-P6 (Herzuma<sup>®</sup>) were recruited over an 11-month and a 6-month period, respectively. Clinicians identified eligible patients and used paper-based forms to report all ADRs associated with biosimilar medicines. ADR case reports were assessed for seriousness, expectedness and causality in the Pharmacovigilance Unit of Coimbra.

**Results:** Ninety-four patients received biosimilar medicines (rituximab, n = 35; trastuzumab, n = 59). Of those, 4 patients (11.4%) experienced 16 ADRs with rituximab and 1 patient (1.7%) experienced 5 ADRs with trastuzumab. All case reports contained serious and expected ADRs that were at least probably related with biosimilar medicines under study. Based on the MedDRA PT coding, the most reported ADR for rituximab CT-P10 was chest discomfort (n = 4; 19.1%), followed by odynophagia (n = 2; 9.5%). Trastuzumab CT-P6 was associated with back pain, headache, pain in extremity, tachypnoea and tremor (each, n = 1; 4.8%).

**Conclusion:** The results of this study suggest that using biosimilar rituximab and biosimilar trastuzumab to treat cancer patients in the real-world clinical setting is associated with acceptable safety profiles. No new safety problems were identified.



### Congressos científicos

Os colaboradores da UFC apresentaram três estudos na 36th Annual Conference of the International Society for Pharmacoepidemiology, que decorreu, online, nos dias 16 a 17 de setembro de 2020.

#### (PO-4457) Comparative Safety Of Jak Inhibitors In Patients With Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-analysis Of Clinical Trials

Carlos Alves, Diogo Mendes, Ana Penedones, and Francisco Batel Marques

#### (PO-4461) Comparative Risk Of Infections Among Jak Inhibitors Used In Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-analysis Of Clinical Trials

Carlos Alves, Diogo Mendes, Ana Penedones, and Francisco Batel Marques

#### (PO-4464) Polypharmacy As An Independent Risk Factor For Serious Adverse Drug Reactions: A Systematic Review

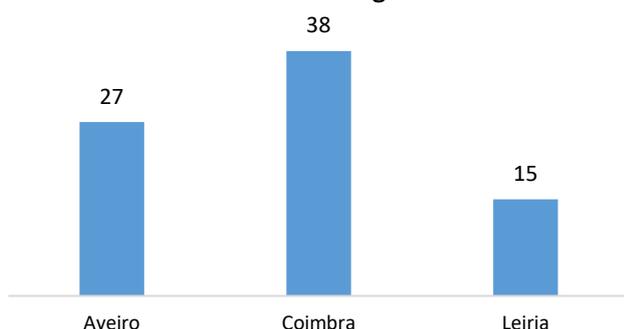
Diogo Mendes, Rita Gomes, Carlos Alves, and Francisco Batel Marques

Texto integral disponível em <https://www.eventscribe.com/2020/ICPEAllAccess/>.

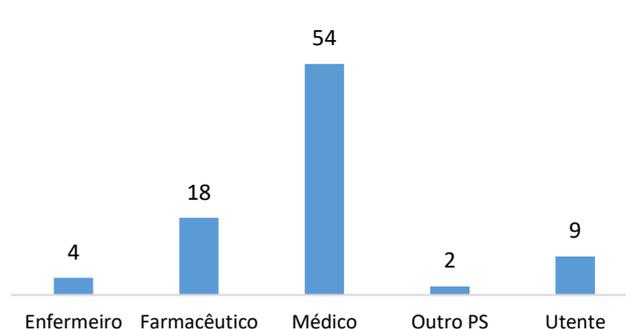
## Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 80 notificações espontâneas válidas de reações adversas a medicamentos entre 1 de julho e 30 de setembro de 2020. Nas Figuras seguintes apresentam-se as características das notificações espontâneas.

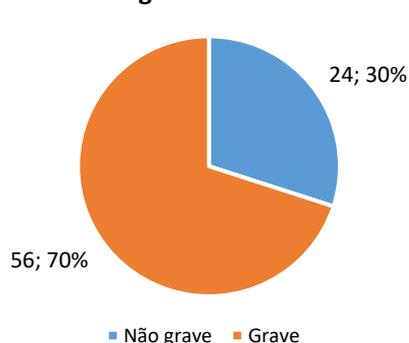
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



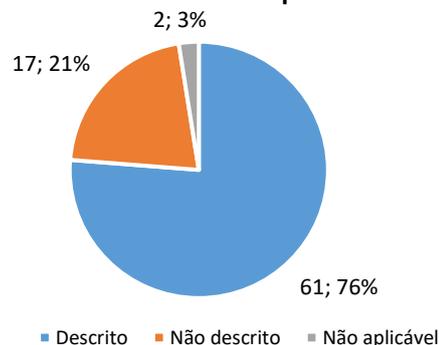
Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

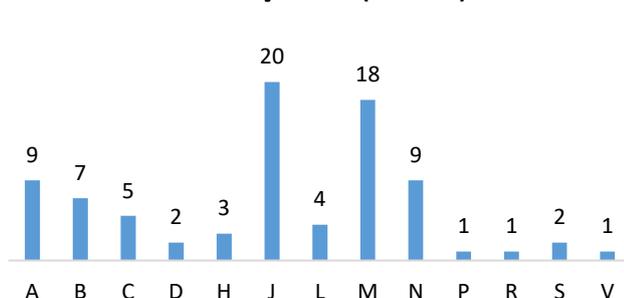


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

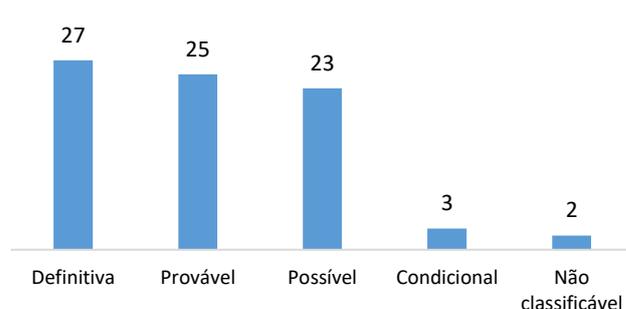


**Grave:** uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito. **Não aplicável:** termo codificado para efeitos regulamentares.

Notificações espontâneas de acordo com classificação ATC (1º nível)\*



Notificações espontâneas de acordo com o nível de causalidade



**ATC:** Classificação Anatómica Terapêutica e Química. A - Aparelho digestivo e metabolismo; B - Sangue e órgãos hematopoiéticos; C - Aparelho cardiovascular; D - Medicamentos dermatológicos; G - Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais; H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M - Sistema músculo-esquelético; N - Sistema nervoso; R - Sistema Respiratório; V - Vários. \*Uma notificação pode reportar mais do que um medicamento suspeito.

## Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt) para colocarem questões relacionadas com a segurança de medicamentos. As questões serão respondidas por e-mail e/ou através de publicação nas próximas edições deste boletim.

### **Como notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos à UFC?**

#### **Portal RAM do INFARMED (online)**

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

#### **UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)**

<http://www.ufc.aibili.pt/>

#### **Boletins de notificação para imprimir**

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>

#### **Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)**

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

[http://www.aibili.pt/ufc\\_about.php](http://www.aibili.pt/ufc_about.php)



**Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)**

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba - Celas

3000-548 Coimbra, Portugal

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

## Ficha Técnica

**Título:** FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

**Editor:** Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), AIBILI – Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

**Produção:** Ana Penedones, Diogo Mendes, Joana Abrantes, Patrícia Pinheiro Paiva

**Coordenação da UFC:** Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro

**Conselho Científico da UFC:** Alexandra Escada, Carlos Alves, Carlos Fontes Ribeiro, Catarina Alves e Cunha, Francisco Batel Marques, Maria Angelina Martins, Patrícia Pinheiro Paiva, Ricardo Correia de Matos.

**Apoio técnico:** Daniel Sanches Fernandes.

**ISSN:** 2183-2056