

FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

29 de janeiro de 2021 | Volume 7, Número 4
4º Trimestre de 2020

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca dos casos de hipertensão grave e síndrome de encefalopatia posterior reversível associada à utilização de niraparib, do risco de hipofosfatemia sintomática associada à carboximaltose férrica, do risco aumentado de malformações congénitas quando o modafinil é utilizada na gravidez e sobre precauções a ter no tratamento com eritromicina. Destaca-se ainda a informação de segurança sobre vacinas aprovadas para a COVID-19 e informa-se dos tratamentos aprovados para a COVID-19. Por último, é apresentada a atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) e os resultados da sua atividade no quarto trimestre de 2020.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
COVID-19	7
Atividade científica da UFC	10
Resultados da atividade da UFC	11
Q&A	12

Pontos de especial interesse:

- ◆ Niraparib (Zejula® ▼): casos de hipertensão grave e síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), particularmente no início do tratamento.
- ◆ Carboximaltose férrica (Ferinject® ▼): risco de hipofosfatemia sintomática que pode levar a osteomalacia e fraturas.
- ◆ Modafinil: risco aumentado de malformações congénitas quando usado durante a gravidez.
- ◆ Eritromicina: precaução necessária devido a riscos cardíacos (intervalo QT prolongado); interação medicamentosa com rivaroxabano.
- ◆ Vacinas e tratamentos para a COVID-19:
 - Vacinas autorizadas.
 - Tratamentos autorizados.

Notas de Segurança

Niraparib (Zejula® ▼): casos de hipertensão grave e síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), particularmente no início do tratamento

A tensão arterial deve ser monitorizada pelo menos uma vez por semana durante os primeiros dois meses de tratamento. De seguida, deverá ser monitorizada mensalmente durante o primeiro ano de tratamento e, posteriormente, de forma periódica. A necessidade surge após vários casos de hipertensão grave (incluindo casos raros de crise hipertensiva) e casos raros de Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES), durante o primeiro mês de tratamento com niraparib.

Revisão de casos de reações hipertensivas graves e PRES

O niraparib é indicado como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem após completarem a primeira linha de quimioterapia à base de platina.

Uma revisão europeia recente dos dados de segurança do niraparib identificou casos de doentes que desenvolveram hipertensão grave, incluindo casos raros de crise hipertensiva (pode afetar até 1 em 1000 doentes), logo no primeiro mês de tratamento com niraparib.

A revisão também identificou casos raros de PRES (pode afetar até 1 em 1000 doentes). De 5 casos em todo o mundo, 4 doentes apresentaram hipertensão grave e 3 reportaram PRES durante o primeiro mês de tratamento. Três casos referem-se a notificações espontâneas e dois são casos de ensaios de clínicos.

A hipertensão foi identificada como um risco importante associado ao niraparib nos ensaios clínicos. O Resumo das Características do Medicamento (RCM) de niraparib já continha uma advertência para a ocorrência de hipertensão, incluindo crise hipertensiva, e recomendava a monitorização da tensão arterial durante o primeiro ano de tratamento. Com base na nova informação identificada na revisão europeia, as advertências serão atualizadas e a crise hipertensiva e PRES adicionados como eventos adversos raros. O RCM será ainda atualizado para recomendar uma monitorização da tensão arterial mais frequente, especialmente no início do tratamento.

Abreviaturas:

PRES: Síndrome de encefalopatia posterior reversível.

RCM: Resumo das Características do Medicamento.

Características das reações

A hipertensão, incluindo a crise hipertensiva, foi observada com a utilização de niraparib no primeiro mês de tratamento. O PRES é uma doença neurológica rara, reversível. Os sinais e sintomas de PRES incluem convulsões, dor de cabeça, estado mental alterado, perturbação visual ou cegueira cortical com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de PRES requer confirmação por exames imagiológicos, de preferência ressonância magnética ao cérebro. Não são conhecidos dados sobre a reintrodução do tratamento com niraparib em doentes que experienciaram PRES anteriormente.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Antes de iniciar o tratamento com niraparib, a hipertensão pré-existente deve estar controlada.
- ◆ A tensão arterial deve ser monitorizada, pelo menos pelo menos uma vez por semana durante os primeiros dois meses de tratamento. De seguida, deverá ser monitorizada mensalmente durante o primeiro ano de tratamento e, posteriormente, de forma periódica.
- ◆ Deve ser considerada a monitorização da tensão arterial, em doentes adequados.
- ◆ Durante o tratamento com niraparib, a hipertensão deve ser controlada com anti-hipertensivos, se necessário. O tratamento deve ser interrompido e a dose de niraparib ajustada, conforme recomendado no RCM.
- ◆ O tratamento com niraparib deve ser descontinuado em caso de crise hipertensiva ou se não for possível controlar a hipertensão farmacologicamente.
- ◆ Se ocorrer PRES, o tratamento com niraparib deve ser descontinuado e os sintomas específicos devem ser tratados.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 3: October 2020: 3.

Carboximaltose férrica (Ferinject® ▼): risco de hipofosfatemia sintomática que pode levar a osteomalacia e fraturas

Os níveis de fosfato sérico dos doentes em tratamento com múltiplas doses elevadas de carboximaltose férrica, em tratamento de longo prazo ou com fatores de risco para hipofosfatemia devem ser monitorizados. O tratamento com carboximaltose férrica deve ser reavaliado em caso de hipofosfatemia persistente.

Revisão do risco de hipofosfatemia e osteomalacia

A carboximaltose férrica (Ferinject® ▼) está indicada no tratamento da deficiência em ferro quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas.

A hipofosfatemia é uma reação adversa frequente à carboximaltose férrica. Uma revisão europeia recente concluiu que a carboximaltose férrica está associada a osteomalacia hipofosfatémica. Como tal, os profissionais de saúde devem ter conhecimento de que a osteomalacia pode ser uma consequência da hipofosfatemia, de forma a poderem detetar e tratar estes casos de forma precoce. No entanto, não é possível estimar a frequência de osteomalacia hipofosfatémica a partir dos dados disponíveis.

Casos de osteomalacia em pós-comercialização

Até 14 de fevereiro de 2020 tinham sido identificadas, a nível mundial, 36 notificações espontâneas de hipofosfatemia em associação com carboximaltose férrica: 28 casos descreviam osteomalacia, 6 casos osteomalacia hipofosfatémica, 2 casos ambos os termos. À data, a exposição mundial a carboximaltose férrica foi estimada em 12.491.000 doentes-ano.¹ Na maioria dos casos (n=30; 83%), a hipofosfatemia foi clinicamente relevante (moderada a grave), tendo como referência um nível sérico de fosfato inferior a 2,0 mg/dL. Dos casos com informação disponível, 13 doentes receberam, em média, 19 infusões de 1000 mg de carboximaltose férrica ao longo de 5 a 24 meses. Nos 6 casos de osteomalacia, esta ocorreu 3 meses a 5 anos (mediana de 14,5 meses) após o início do tratamento com carboximaltose férrica. Em todos os casos (n=36), os doentes tinham pelo menos um fator de risco para osteomalacia, nomeadamente doença inflamatória intestinal (n=14), deficiência de vitamina D (n=9), osteoporose (n=8), má absorção (n=6), doença de Rendu-Osler (n=6), hiperparatiroidismo (n=6), uso prolongado de esteroides (n=6) e uso crónico de antiácidos (n=3). Cerca de metade dos doentes (n=19; 53%) desenvolveram uma ou mais fraturas (ex.: fratura do colo do fémur, pélvica ou do quadril) conjuntamente a osteomalacia. Quando relatado, o desfecho para o doente foi “recuperado” em 7 casos e “em recuperação” em 9 casos. Os doentes foram tratados com suplementos de fosfato, cálcio e / ou vitamina D. Quando necessário, o tratamento cirúrgico foi fornecido para fraturas.

Mecanismos farmacológicos e risco com outras formulações de ferro

O risco de hipofosfatemia persistente e osteomalacia pode ser maior com carboximaltose férrica do que com outras formulações de ferro intravenoso (ex.: derisomaltose férrica). De acordo com o mecanismo farmacológico proposto, as porções de carboidratos na carboximaltose férrica podem inibir, de forma desproporcional, a degradação do fator de crescimento de FGF23²⁻³, o que pode resultar num aumento da atividade do FGF23 e, finalmente, numa maior perda renal de fosfato.⁴

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Os níveis de fosfato sérico devem ser monitorizados em doentes:
 - Que recebem múltiplas administrações de carboximaltose férrica em doses elevadas.
 - Em tratamento de longo prazo com carboximaltose férrica.
 - Com fatores de risco pré-existentes para hipofosfatemia, como deficiência de vitamina D, má absorção de cálcio e fosfato, hiperparatiroidismo secundário, doença inflamatória intestinal e osteoporose.
- ◆ Os doentes devem ser aconselhados a procurar orientação médica se apresentarem sintomas indicativos de hipofosfatemia, incluindo novos sintomas musculoesqueléticos ou agravamento do cansaço (nota: estes sintomas podem ser confundidos com os da anemia por deficiência de ferro).
- ◆ O tratamento com carboximaltose férrica deve ser reavaliado se a hipofosfatemia persistir.

Abreviaturas:

FG23:
fibroblastos 23

Referências:

1. Exposure data provided to the MHRA by the Marketing Authorisation Holder. November 2020
2. J Bone Miner Res. 2013; 28(8):1793-803
3. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014; 23(4):411-419.
4. JGH Open. 2019; 3(5):438-440.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 4: November 2020: 3.

Modafinil: risco aumentado de malformações congénitas quando usado durante a gravidez

O modafinil não deve ser usado durante a gravidez e as mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento e dois meses após interrupção do tratamento.

Revisão da segurança durante a gravidez

O modafinil está indicado em adultos para o tratamento da sonolência excessiva associada a narcolepsia com ou sem cataplexia. A narcolepsia é uma condição cerebral rara de longo-termo que causa sonolência diurna excessiva, cataplexia (perda de tónus muscular) e perturbação do sono.

As medidas de apoio recomendadas para os sintomas de narcolepsia incluem medidas de modificação do comportamento, higiene do sono e sestas diurnas programadas.

Uma análise europeia concluiu que havia um possível aumento do risco de malformações congénitas nos filhos das mulheres tratadas com modafinil durante a gravidez. O Resumo das Características do Medicamento (RCM) foi atualizado.

A revisão incluiu dados de um registo prospetivo dos EUA e as notificações espontâneas de malformações congénitas importantes, que incluíram defeitos no coração, hipospádia e fendas orofaciais, para os quais a relação causal com a modafinil foi considerada possível¹.

Dados relativos ao risco de malformações congénitas

O estudo de registo realizado, é um estudo observacional, prospetivo, que ocorreu nos EUA, foi desenvolvido em 2010 para caracterizar a evolução da gravidez e do feto quando associada à exposição de modafinil e armodafinil (não comercializado em Portugal), desde as 6 semanas que antecedem a conceção e/ou durante a gravidez.

Os dados da análise interina realizada em 2018 estimam que a prevalência de malformações congénitas graves foi de aproximadamente 14,75% (IC 95%; 5,85 – 23,65), face a 3% na população em geral. A prevalência estimada de anomalias cardíacas foi de 4,92% (0 – 10,34), também superior à da população geral (1%). Estas taxas baseiam-se em dados prospetivos de 78 casos de gravidez. Destes, 61 casos resultaram em um nascimento vivo, dos quais 9 apresentaram anomalias congénitas importantes (incluindo 3 anomalias congénitas cardíacas). Embora o tamanho da amostra-alvo no estudo ainda não tenha sido atingido, esta análise demonstrou que a prevalência de malformações congénitas importantes está acima da taxa da população em geral. Para além deste estudo, os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva.

Recomendação sobre o uso de contraceção

Antes de iniciar o tratamento com modafinil, as mulheres em idade fértil devem ser informadas do risco de teratogenicidade. As doentes devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com modafinil e dois meses após interrupção do tratamento.

O modafinil pode reduzir a efetividade dos contraceptivos esteroides, incluindo os contraceptivos orais, através da indução da CYP3A4/5². Deve ser escolhida uma alternativa a estes métodos contraceptivos ou o uso concomitante de outros.

As mulheres em idade fértil que estejam a planear engravidar devem ser aconselhadas a discutir outras opções de tratamento da narcolepsia antes de interromper a contraceção.

Abreviaturas:

EUA: Estados Unidos da América.

RCM: Resumo das Características do Medicamento.

Referências:

1. JAMA. 2020; 323(4):374-376.
2. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71(1):46-56.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O modafinil não deve ser usado durante a gravidez. Devem ser discutidas outras opções terapêuticas para a narcolepsia.
- ◆ A mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante dois meses após a interrupção do tratamento.
- ◆ O modafinil pode reduzir a efetividade dos contraceptivos esteróides, incluindo os contraceptivos orais. Deste modo, deve ser escolhida uma alternativa a estes métodos contraceptivos ou o uso concomitante de outros.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 4: November 2020: 1.

Eritromicina: precaução necessária devido a riscos cardíacos (intervalo QT prolongado); interação medicamentosa com rivaroxabano

A eritromicina tem sido associada a eventos secundários ao intervalo QT prolongado, tais como paragem cardíaca e fibrilhação ventricular. A eritromicina não deve ser administrada a doentes com história de intervalo QT prolongado ou arritmia cardíaca ventricular, incluindo torsades de pointes, ou doentes com perturbações nos electrólitos. Foi também identificada uma potencial interação entre o rivaroxabano e a eritromicina, resultando num risco acrescido de hemorragia.

Reforço dos avisos sobre riscos cardíacos associados

Uma análise europeia dos dados de segurança pôs em evidência um risco acrescido de cardiotoxicidade com antibióticos macrólidos, particularmente a eritromicina. Tantos os dados das reações adversas, como os dados descritos na literatura reportaram um risco acrescido a curto-prazo de riscos cardíacos associados à eritromicina. Com base nesta informação, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) será atualizado.

Foi adicionada uma nova contraindicação para todos os doentes com fatores de risco para o intervalo QT prolongado e arritmia, incluindo os doentes com história de intervalo QT prolongado ou arritmia ventricular e doentes com perturbações dos eletrólitos. Foram também reforçados os avisos sobre o risco de eventos cardíacos e os fatores de risco. A paragem cardíaca e a fibrilhação ventricular foram adicionadas como potenciais reações adversas, de frequência desconhecida.

Os efeitos cardiotoxícos são conhecidos com outros antibióticos macrólidos. Os médicos devem estar cientes do risco acrescido a curto prazo, de modo a que os benefícios/ riscos do tratamento possam ser avaliados no início de cada tratamento. Esta relação benefício/ risco deve ser especialmente considerada em doentes com doença da artéria coronária, insuficiência cardíaca severa, perturbações da condução ou bradicardia clinicamente relevante. Deve ser exercida precaução em doentes que tomem concomitantemente outros medicamentos associados ao intervalo de QT prolongado e em doentes idosos, uma vez que estes grupos podem ser mais suscetíveis a prolongamento do intervalo QT.

A eritromicina é amplamente utilizada em crianças, algumas das quais podem ter um intervalo QT prolongado. A história médica deve ser avaliada a fim de identificar as crianças com risco acrescido e ponderar a relação benefício/ risco quando se prescreve eritromicina.

Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de eventos cardíacos e devem procurar aconselhamento médico se algum ocorrer. Foram adicionados avisos sobre os sinais e sintomas destes eventos no RCM.

Interação medicamentosa com rivaroxabano

A revisão europeia também concluiu que o rivaroxabano deve ser incluído como um exemplo de uma potencial interação entre a eritromicina e os anticoagulantes orais, no RCM, uma vez que esta interação pode resultar num risco acrescido de hemorragia. Esta informação já foi incluída no RCM do rivaroxabano (Xarelto®).

A eritromicina e a claritromicina inibem o CYP3A4 e o P-gp e podem levar a um aumento da concentração máxima de sangue de rivaroxabano. O RCM de rivaroxabano informa que a interação com a eritromicina pode levar a um potencial aumento do risco de hemorragia em doentes de alto risco, especialmente em doentes com deficiência renal leve ou moderada.

O rivaroxabano não é o único anticoagulante oral de ação direta (DOAC) a interagir com antibióticos macrólidos como a eritromicina. Para o edoxabano, o RCM recomenda uma dose reduzida de 30 mg por dia, nos doentes com eritromicina concomitante. Para o dabigatrano e apixabano, o RCM indica que a administração concomitante de inibidores da P-gp (e para o apixabano, também os inibidores da CYP3A4) leva a um aumento na concentração plasmática e concentração sanguínea quando forem administrados concomitantemente com outro antibiótico macrólido, como a claritromicina.

Abreviaturas:

DOAC:
Anticoagulante oral de ação direta.

RCM: Resumo das Características do Medicamento.

Todos os doentes com DOACs, incluindo aqueles que tomem antibióticos macrólicos, devem ser informados dos sinais e sintomas de hemorragia e devem ser aconselhados a procurar ajuda médica quando estes ocorrerem.

Sobre a eritromicina

A eritromicina é um antibiótico macrólido que é ativo contra cocos gram-positivo e bacilos gram-positivo, alguns cocos gram-negativo e alguns bacilos gram-negativo. A eritromicina é amplamente usada para tratar infeções das vias respiratórias, infeções da pele e doenças sexualmente transmissíveis. Esta é usada em crianças, muitas vezes para tratar de infeções do ouvido ou respiratórias.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Deve estar atento a cardiotoxicidade (intervalo QT prolongado) com antibióticos macrólidos, em particular com eritromicina e claritromicina.
- ◆ A eritromicina não deve ser administrada a doentes com:
 - história de intervalo QT prolongado ou arritmia cardíaca ventricular, incluindo torsades de pointes;
 - perturbações nos eletrólitos (hipocaliemia ou hipomagnesemia devido ao risco de arritmia associado ao intervalo QT prolongado).
- ◆ Considere os potenciais benefícios do tratamento em virtude dos riscos cardíacos associados. Os doentes que requerem particular atenção são os com doença cardíaca ou insuficiência cardíaca, perturbações na condução ou bradicardia clinicamente relevante e aqueles que tomem concomitantemente medicamentos associados ao intervalo QT prolongado.
- ◆ A eritromicina é amplamente utilizada em crianças, algumas das quais podem ter intervalo QT prolongado. Assim, a sua história clínica deve ser avaliada e considerada na relação benefício/ risco.
- ◆ A eritromicina pode interagir com o rivaroxabano e aumentar o risco de hemorragia. Deve considerar esta interação medicamentosa quando prescrever eritromicina e seguir as recomendações disponíveis no RCM.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 5: December 2020: 2.

Vacinas e tratamentos para a COVID-19

Vacinas autorizadas

Atualmente, duas vacinas estão aprovadas, de forma condicionada, pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). As vacinas, novas informações da EMA e informação adicional, nomeadamente, características, esquema vacinal, precauções de utilização, contra-indicações, efeitos secundários e preparação e administração, sobre estas duas vacinas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Vacinas aprovadas pela EMA (tabela adaptada de EMA¹).

Vacina	RCM/ Norma DGS
Comirnaty®	Resumo das Características do Medicamento Comirnaty® ; Norma nº 021/2020 de 23/12/2020 atualizada a 14/01/2021
COVID-19 Vaccine Moderna®	Resumo das Características do Medicamento COVID-19 Vaccine Moderna® ; Norma nº 001/2021 de 14/01/2021
COVID-19 Vaccine AstraZeneca®	Resumo das Características do Medicamento COVID-19 Vaccine AstraZeneca® - em aprovação pela Comissão Europeia

1 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines. COVID-19 vaccines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines>

Segurança – Comirnaty®

RCM: A vacina Comirnaty® foi avaliada em dois estudos clínicos que incluíram 21 744 participantes. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 16 anos foram dor no local de injeção (>80%), fadiga (>60%), cefaleias (>50%), mialgia e arrepios (>30%), artralgia (>20%), pirexia e tumefação no local de injeção (>10%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. A tabela 2 apresenta as reações adversas conhecidas associadas à vacina Comirnaty®.

Tabela 2 – Lista de reações adversas verificadas nos estudos clínicos. Adaptada do RCM de Comirnaty®.

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia; hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico			Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias			Paralisia facial periférica aguda†	
Afeções gastrointestinais		Náuseas			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia		Dor nas extremidades		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia*; tumefação no local de injeção	Rubor no local de injeção	Mal-estar geral; prurido no local de injeção		

* Observou-se uma maior frequência de pirexia após a segunda dose. † Durante o período de seguimento de segurança até à data, foi notificada a ocorrência de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) em quatro participantes no grupo da vacina de mRNA contra a COVID-19. O início da paralisia facial ocorreu no Dia 37 após a Dose 1 (o participante não recebeu a Dose 2) e nos Dias 3, 9, e 48 após a Dose 2. Não foram notificados casos de paralisia facial periférica aguda (ou paralisia) no grupo de placebo.

No final do mês de janeiro, a EMA, após revisão dos dados de segurança recolhidos desde 21 de dezembro de 2020, e através da análise do primeiro *Summary Monthly Safety Report* apresentado pelo titular de AIM – PfizerBioNTech, concluiu que a informação recolhida é consistente com o perfil de segurança conhecido da vacina Comirnaty® e até ao momento não foram identificados novos eventos adversos.

A reação adversa “choque anafilático” é destacada pela sua conhecida importância clínica, mas a EMA esclarece que não há novos dados relativos à etiologia da reação e que não é ainda possível determinar a sua frequência. De acordo com o resumo das características do medicamento (RCM), após a vacinação recomenda-se a monitorização do indivíduo, pelo menos 15 minutos, e na eventualidade de reação anafilática deve estar disponível tratamento médico adequado. A administração da segunda dose da vacina a indivíduos que apresentem reação anafilática aquando da primeira dose, não é aconselhada.

Adicionalmente, todas as suspeitas de reação adversa notificadas cujo *outcome* foi morte foram coletivamente revistas, independente da idade dos indivíduos. Particularmente, em casos de indivíduos com 65 anos ou mais, concluiu-se que a progressão de doenças pré-existentes constituem explicação plausível para a morte. Atualmente, não são necessárias alterações à faixa etária da população para a qual a vacina foi aprovada, nem recomendações adicionais para a administração na população idosa.

Segurança – COVID-19 Vaccine Moderna®

RCM: A vacina COVID-19 Vaccine Moderna® foi avaliada num ensaio clínico de fase 3, administrada em 15 185 participantes. As reações adversas notificadas com maior frequência foram dor no local de injeção (92%), fadiga (70%), cefaleia (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4%), arrepios (45,4%), náuseas/vómitos (23%), inchaço/sensibilidade axilar (19,8%), febre (15,5%), edema no local de injeção (14,7%) e vermelhidão (10%). De um modo geral, as reações adversas foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se em poucos dias após a vacinação. Foram notificadas reações adversas locais e sistémicas mais frequentemente após a Dose 2 do que após a Dose 1. A tabela 3 apresenta as reações adversas conhecidas associadas à vacina Comirnaty®.

Tabela 3 – Lista de reações adversas verificadas nos estudos clínicos. Adaptada do RCM de COVID-19 Vaccine Moderna®.

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Linfadenopatia*				
Doenças do sistema imunitário					Anafilaxia; hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias			Paralisia facial periférica aguda**	
Afeções gastrointestinais	Náuseas; Vómitos				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção; fadiga; arrepios; pirexia; tumefação no local de injeção	Eritema no local da injeção; Urticária no local da injeção; Erupção cutânea no local da injeção	Prurido no local da injeção	Edema facial***	

*A linfadenopatia foi descrita como linfadenopatia axilar no mesmo lado do local da injeção. **Durante o período de seguimento de segurança, foi comunicada paralisia facial periférica aguda em três participantes do grupo da COVID-19 Vaccine Moderna e num participante do grupo do placebo. O início no grupo de participantes do grupo da vacina ocorreu 22 dias, 28 dias e 32 dias após a Dose 2. ***Ocorreram duas reações adversas ao medicamento (RAM) graves de edema facial em indivíduos vacinados com um histórico de preenchimento dermatológico com injetáveis. O início do edema foi notificado, respetivamente, um e dois dias, após a vacinação.

Segurança – COVID-19 Vaccine AstraZeneca®

RCM: O perfil de segurança da vacina COVID-19 Vaccine AstraZeneca® foi avaliado através de quatro ensaios clínicos que incluíram 23 745 participantes. As reações adversas mais frequentes em participantes com idade igual ou superior a 18 anos foram sensibilidade no local da injeção (63.7%), dor no local de injeção (54.2%), cefaleia (52.6%), fadiga (53.1%), mialgia (44.0%), mal-estar geral (44.2%), pirexia (inclui febrícula (33.6%) e febre >38°C (7.9%)), arrepios (31.9%), artralgia (26.4%) e náusea (21.9%). Geralmente, foram de intensidade ligeira ou moderada e resolveram-se alguns dias após a vacinação. As reações adversas após a segunda dose foram notificadas com menor frequência e foram de intensidade mais ligeira em comparação com a primeira dose. A tabela 4 apresenta as reações adversas conhecidas associadas à vacina COVID-19 Vaccine AstraZeneca®.

Tabela 4 – Lista de reações adversas verificadas nos estudos clínicos. Adaptada do RCM da COVID-19 Vaccine AstraZeneca® que ainda carece de aprovação pela comissão europeia.

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Linfadenopatia		
Doenças do metabolismo e da nutrição			Apetite diminuído		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias		Tonturas; sonolência		
Afeções gastrointestinais	Náuseas	Vômito; diarreia			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Hiperidrose; prurido; erupção cutânea		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia; mialgia				
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensibilidade no local da injeção; dor no local de injeção; calor no local de injeção; prurido no local de injeção; equimose no local de injeção*; fadiga; mal-estar geral; febrícula; arrepios	Tumefação do local de injeção; eritema no local de injeção; febre**			

*Equimose no local de injeção inclui hematoma no local de injeção (pouco frequente); **Medição da febre ≥38°C

Tratamentos autorizados

Atualmente, dois medicamentos estão aprovados pela EMA para o tratamento da COVID-19 (Tabela 5).

Tabela 5 – Tratamentos para a COVID-19 aprovados pela EMA (tabela adaptada da EMA²).

Tratamento	Estado	Informação adicional
Dexametasona	Indicação aprovada pela EMA	EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation
Veklury (remdesivir)	Autorização de comercialização condicional	First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation Clinical data Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial

2 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19: authorised medicines. COVID-19 treatments. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-authorised-medicines>



Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Publicações científicas

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) publicaram o estudo intitulado “Risk of infections and cardiovascular and venous thromboembolic events associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: protocols of two systematic reviews and network meta-analyses” durante o quarto trimestre de 2020. O resumo do estudo apresenta-se em baixo.



BMJ Open Risk of infections and cardiovascular and venous thromboembolic events associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: protocols of two systematic reviews and network meta-analyses

Carlos Alves ^{1,2}, Ana Penedones ², Diogo Mendes,² Francisco Batel-Marques^{1,2}

To cite: Alves C, Penedones A, Mendes D, et al. Risk of infections and cardiovascular and venous thromboembolic events associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: protocols of two systematic reviews and network meta-analyses. *BMJ Open* 2020;10:e041420. doi:10.1136/bmjopen-2020-041420

► Prepublication history and supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041420>).

Received 05 September 2020
Revised 29 October 2020
Accepted 09 November 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No

ABSTRACT

Introduction Janus kinases (JAK) inhibitors demonstrated to be effective in the treatment of adult patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis (RA) but have been associated with serious cardiovascular and serious events. Two systematic reviews and network meta-analyses will be carried aiming to compare the relative safety of the different JAK inhibitors with regard to the risk of (1) cardiovascular and thromboembolic events and (2) serious infections in patients with RA.

Methods and analysis PUBMED, Embase, Cochrane Controlled Register of Trials and ClinicalTrials.gov will be searched in order to identify randomised controlled trials evaluating the efficacy and safety of JAK inhibitors in patients with RA. The following events will be assessed: (1) any cardiovascular event; major adverse cardiovascular events and venous thromboembolism and (2) any infection; serious infections; herpes zoster infection and tuberculosis. Search terms will comprise RA and drugs names, including the thesaurus terms and the International Nonproprietary Names. The assessment of the methodological quality of the included studies will be performed through the RoB 2 tool: a revised Cochrane risk of bias tool for randomised trials. Network meta-analyses will be performed using STATA V.13.0. For each outcome, treatments will be ranked according to the probability of being the safest (best) alternative using the surface under the cumulative ranking curve.

Ethics and dissemination Ethical approval is not required as no primary data are collected. This systematic review will be disseminated through peer-reviewed publications and at conference meetings.

Strengths and limitations of this study

- The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis for Network Meta-Analysis statement and the Centre for Reviews and Dissemination's guidance will be followed.
- The relative risk of cardiovascular and thromboembolic events will be assessed for the first time among the Janus kinases (JAK) inhibitors class.
- Although an increased risk of herpes zoster was identified for baricitinib in a previous network meta-analysis, further randomised controlled trials have been published, which can provide new evidence regarding the differential risk of infections among JAK inhibitors.
- The rare nature of serious cardiovascular events and opportunistic infections may limit the number and type of sensitivity analyses that can be conducted.

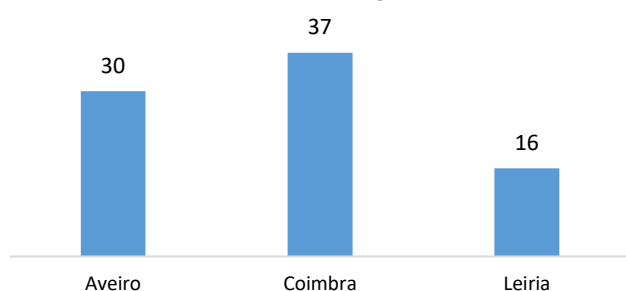
effective conventional synthetic (cs) disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) and it is the first-line treatment option.² If the disease activity remains moderate to high, additional treatment with csDMARDs, biological DMARDs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) should be considered.²

Janus kinases (JAK1–3 and tyrosine kinase 2) inhibitors are tsDMARDs that target the

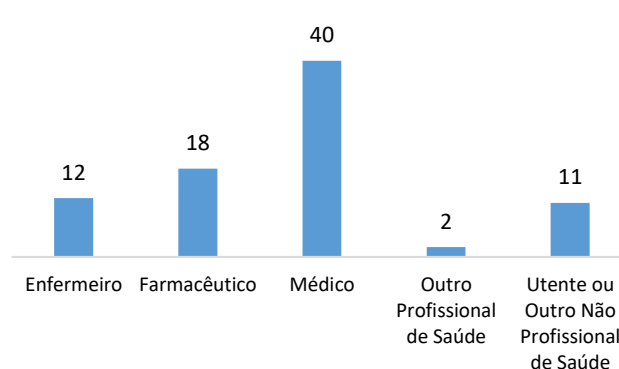
Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 83 notificações espontâneas válidas de reações adversas a medicamentos entre 1 de outubro e 31 de dezembro de 2020. Nas Figuras seguintes apresentam-se as características das notificações espontâneas.

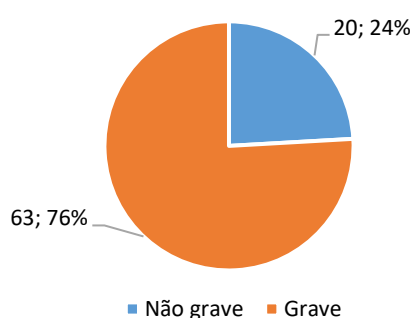
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



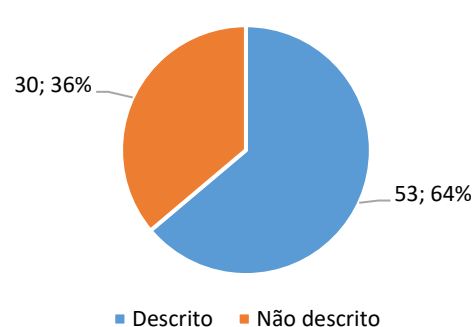
Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

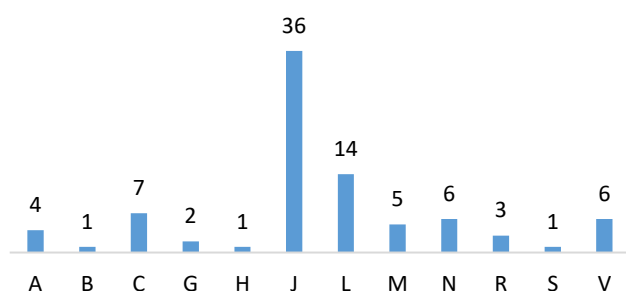


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

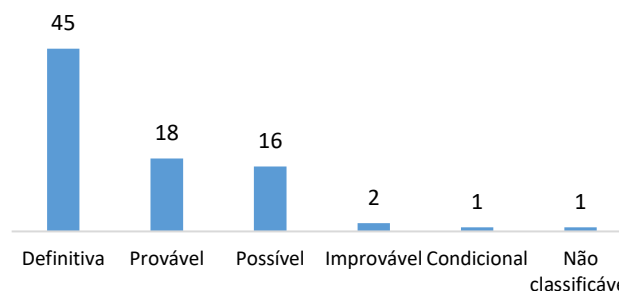


Grave: uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja 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 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

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

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

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