

# FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

4 de maio de 2021 | Volume 8, Número 1  
1º Trimestre de 2021

## Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca do risco aumentado de hemorragia pós-parto associada à utilização de medicamentos antidepressivos das classes SSRI e SNRI, do risco de lesão hepática severa e meningoencefalite herpética associada ao fingolimod, do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva e linfopenia ligeira associado ao dimetil fumarato e sobre o risco de insuficiência adrenal aguda em crianças após alteração de forma farmacêutica da hidrocortisona. Destaca-se ainda a informação sobre as vacinas aprovadas e em avaliação para a COVID-19, assim como dos tratamentos em avaliação e 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 primeiro trimestre de 2021.

### Nesta edição:

Notas de segurança	2
COVID-19	6
Atividade científica da UFC	11
Resultados da atividade da UFC	12
Q&A	13

### Pontos de especial interesse:

- ◆ Medicamentos antidepressivos SSRI/SNRI: ligeiro risco aumentado de hemorragia pós-parto quando usado no mês anterior ao parto
- ◆ Fingolimod (Gilenya® ▼): atualização de recomendações relacionadas com o risco de lesão hepática severa e meningoencefalite herpética
- ◆ Dimetil fumarato (Tecfidera®): atualização de recomendações relacionadas com o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada a linfopenia ligeira
- ◆ Alkindi® (granulado de hidrocortisona): risco de insuficiência adrenal aguda em crianças após alteração de comprimido para granulado
- ◆ Vacinas e tratamentos para a COVID-19:
  - Vacinas em avaliação e autorizadas.
  - Tratamentos em avaliação e autorizados.

## Medicamentos antidepressivos SSRI/SNRI: ligeiro risco aumentado de hemorragia pós-parto quando usado no mês anterior ao parto

Os SSRIs e SNRIs apresentam um risco hemorrágico acrescido, devido ao seu efeito na função das plaquetas. Os dados de estudos observacionais sugerem que o uso de antidepressivos SSRIs/SNRIs no mês que precede o parto pode resultar num ligeiro aumento de risco de hemorragia pós-parto.

### Abreviaturas:

SSRI – inibidores seletivos da recaptção de serotonina (do inglês, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

SNRI – inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina (do inglês, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor)

FI – Folheto Informativo

RCM – Resumo das Características do Medicamento

### Referências:

1. EMA. 'PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28 September-1 October 2020 PRAC meeting'

2. Calvert C et al. PLoS ONE 2012 volume 7: e41114

### Revisão dos riscos hemorrágicos

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs) e os inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRIs) constituem duas classes de medicamentos antidepressivos frequentemente usados na prática clínica. Estes medicamentos apresentam um conhecido risco geral acrescido de hemorragia, possivelmente associado ao efeito da serotonina na inibição da agregação plaquetária. As afeções hemorrágicas associadas ao uso destes medicamentos têm sido reportadas esporadicamente, pelo que se objetiva um risco absoluto reduzido.

Uma revisão europeia recente<sup>1</sup> considerou dados de notificações espontâneas no contexto de uma revisão abrangente da literatura em medicamentos das classes SSRI e SNRI. Esta revisão identificou estudos observacionais que relatavam risco acrescido de hemorragia pós-parto associada ao uso de antidepressivos em fases avançadas da gestação, particularmente para SSRIs e SNRIs.

Apesar da heterogeneidade dos dados e das diferentes definições de hemorragia pós-parto, a revisão concluiu que os dados sugeriam um ligeiro aumento do risco de hemorragia pós-parto, associado ao uso de SSRIs ou SNRIs no mês anterior ao parto. A revisão concluiu ainda que este risco é igualmente aplicável ao mais recente fármaco antidepressivo, a vortioxetina.

No seguimento desta revisão, foram adicionados avisos ao RCM destes medicamentos, no âmbito da divulgação da informação do risco acrescido de hemorragia pós-parto.

### Informação sobre riscos

As taxas de hemorragia pós-parto variam de acordo com a região geográfica, existindo um estudo que sugere taxas de 12.7% na Europa, com perdas de sangue superiores a 500 mililitros, e 2.8% com perdas superiores a 1000 mililitros.<sup>2</sup>

Esta revisão estimou que o uso de medicamentos antidepressivos no mês anterior ao parto aumentava o risco em aproximadamente o dobro. A severidade dos casos não foi reportada, não havendo mortes sinalizadas no conjunto de dados reportados pela revisão europeia. Alguns conjuntos de dados em meta-análises consideradas na revisão definiam como hemorragia pós-parto todas as perdas de sangue iguais ou superiores a 500 mililitros, enquanto outros definiam o limite mínimo como 1000 mililitros.

Embora o risco acrescido de hemorragia pós-parto associada ao uso de SSRIs/SNRIs seja reduzido, pode ser significativo quando combinado com outros fatores de risco individuais para hemorragia pós-parto. As atualizações do FI irão incluir a informação do risco acrescido, particularmente em doentes com doenças hemorrágicas.

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Devem ser considerados os benefícios e riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez, bem como os riscos da depressão não tratada em gestantes;
- ◆ Os profissionais de saúde, incluindo obstetras, deverão continuar a questionar acerca do uso de medicamentos antidepressivos, particularmente em mulheres em fases da gestação mais avançada;
- ◆ Devem ser considerados os resultados da revisão no contexto da avaliação individual dos fatores de risco para eventos hemorrágicos ou trombóticos;
- ◆ Face a estes dados, não deve ser interrompido o tratamento com medicação anticoagulante em mulheres com elevado risco de eventos trombóticos, alertando apenas para a identificação do risco;
- ◆ Devem ser notificadas todas as suspeitas de reação adversa a medicamentos durante a gravidez.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 6: January 2021: 5.

## Fingolimod (Gilenya® ▼): atualização de recomendações relacionadas com o risco de lesão hepática severa e meningoencefalite herpética

Os requisitos de monitorização hepática e os critérios de descontinuação para o fingolimod foram atualizados no seguimento de relatos de lesão hepática severa. Foram igualmente reportados casos fatais de encefalite e meningite provocadas pelos vírus herpes *simplex* e *varicella zoster*, durante o tratamento. Os doentes deverão ser incentivados a recorrer aos serviços médicos sempre que for detetada uma característica clínica associada à disfunção hepática ou meningoencefalite.

### Risco de lesão hepática severa

O fingolimod (Gilenya®) está autorizado no tratamento da esclerose múltipla recidivante remitente altamente ativa, em doentes com idade superior a 10 anos que não tenham respondido a pelo menos uma terapia modificadora da doença, ou nos casos de progressão rápida e severa.

Em ensaios clínicos, 8% dos doentes adultos tratados com fingolimod (0.5 mg id) demonstraram níveis aumentados de ALT que excediam 3 vezes o ULN, comparativamente a 2% dos doentes tratados com placebo. O fingolimod foi descontinuado nos casos em que os níveis das transaminases séricas ultrapassavam em 5 vezes o ULN. Os níveis aumentados de transaminases ocorriam normalmente no primeiro ano de tratamento, estabilizando até 2 meses após a descontinuação do fingolimod. A reintrodução do tratamento resultou em níveis aumentados de transaminases, o que evidencia uma relação causal.

Uma revisão europeia recente de dados de segurança identificou 7 casos de lesão hepática clinicamente significativa, que se desenvolveu entre 10 dias a 5 anos após o início do tratamento com fingolimod, incluindo 3 notificações pós-comercialização de insuficiência hepática aguda com necessidade de transplantação. As amostras hepáticas demonstraram necrose hepática submassiva em 2 doentes, sendo que uma das amostras apresentava igualmente características de hepatite aguda.

Até 31 de agosto de 2020, globalmente, mais de 307.200 pessoas com esclerose múltipla foram tratadas com Gilenya em contexto de investigação clínica e prática clínica.

Atendendo à gravidade dos casos relatados recentemente, as recomendações para a monitorização hepática e os critérios de descontinuação foram reforçados, de forma a minimizar os riscos de lesão hepática.

#### Abreviaturas:

AST – aspartato aminotransferase

ALT – alanina aminotransferase

ULN – limite superior da normalidade (do inglês, Upper Limit of Normal)

SNC – Sistema Nervoso Central

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Os testes de função hepática (incluindo bilirrubina) devem ser monitorizados rotineiramente: antes do início do tratamento, durante o tratamento (nos meses 1, 3, 6, 9 e 12), e periodicamente até 2 meses após a descontinuação;
- ◆ Em doentes sem sinais e sintomas de lesão hepática, a recomendação atualizada consiste em:
  - Monitorizar frequentemente os testes de função hepática nos casos em que os valores séricos da AST e ALT excedem 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN), não ultrapassando 5 vezes este limite, para valores normais de bilirrubina;
  - Descontinuar o fingolimod se os valores de ALT ou AST excederem 5 vezes o ULN, ou se corresponderem no mínimo a 3 vezes o valor de ULN, para valores de bilirrubina aumentados – o fingolimod poderá ser reiniciado no seguimento de rigorosa avaliação benefício-risco da causa subjacente, assim que os níveis séricos se encontrem estabilizados.
- ◆ Em doentes com sinais ou sintomas de disfunção hepática:
  - Verificar urgentemente os testes de função hepática;
  - Descontinuar o fingolimod no seguimento da confirmação de lesão hepática significativa; apenas poderá ser considerada a reintrodução do fingolimod após a recuperação nos casos em que seja estabelecida uma causa alternativa para a disfunção hepática.
- ◆ Deve ser efetuada vigilância contínua no âmbito da deteção de infeções associadas a fingolimod; a informação foi atualizada de forma a incluir infeções por herpes zoster/herpes simplex com disseminação visceral ou para o SNC;
- ◆ Devem ser notificadas todas as suspeitas de reação adversa a medicamentos, particularmente em medicamentos sujeitos a monitorização adicional, como é o caso do fingolimod.

Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 6: January 2021: 4.

## Dimetil fumarato (Tecfidera®): atualização de recomendações relacionadas com o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada a linfopenia ligeira

Os requisitos de monitorização e os critérios de descontinuação para o dimetil fumarato (Tecfidera) foram reforçados no seguimento de um reduzido número de relatos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) em doentes com linfopenia ligeira.

O dimetil fumarato (Tecfidera®) encontra-se autorizado para o tratamento de adultos com esclerose múltipla recidivante remitente.

Em ensaios clínicos, as contagens de linfócitos demonstraram um decréscimo na ordem dos 30%, em comparação com valores de linha de base, durante o tratamento com Tecfidera®.

A PML é uma infeção oportunista, grave e rara, provocada pelo vírus John-Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou dar origem a incapacidade severa. Os fatores de risco para o desenvolvimento de PML na presença do JCV incluem alterações ou debilitação do sistema imunitário.

Os médicos deverão ter em consideração que a linfopenia ligeira durante o tratamento com dimetil fumarato é atualmente considerada um fator de risco para PML, sendo que outros fatores poderão igualmente aumentar o risco na presença de linfopenia.

### Casos de PML com linfopenia ligeira

Uma revisão europeia recente de dados de segurança identificou 11 casos de PML com linfopenia associada ao tratamento com Tecfidera, incluindo 3 casos de doentes com linfopenia ligeira (definida como contagem de linfócitos entre  $0.5 \times 10^9$  por litro e o limite inferior da normalidade, definido pelo laboratório local). Estes relatos inserem-se numa estimativa de mais de 475,000 doentes expostos a Tecfidera®.<sup>1</sup>

O risco de PML em doentes com linfopenia ligeira foi adicionado às informações do produto (RCM), bem como uma nova contra-indicação para PML suspeita ou confirmada.

### Recomendações para a monitorização de doentes

As contagens de linfócitos deverão ser verificadas antes do início do tratamento com Tecfidera®, e deverão ser monitorizadas rotineiramente a cada 3 meses durante o tratamento.

As contagens de linfócitos e os sintomas neurológicos deverão ser rigorosamente monitorizados em doentes com linfopenia. Os prescritores deverão ter em consideração que os seguintes fatores poderão aumentar o risco de PML em indivíduos com linfopenia:

- Duração do tratamento: a PML foi diagnosticada após, aproximadamente, 1 a 5 anos de tratamento com Tecfidera®;
- Terapêutica imunomoduladora ou imunossupressora prévia;
- Reduções significativas na contagem de células T CD4+ e CD8+.

Poderão ser consideradas técnicas de ressonância magnética no âmbito da vigilância ativa de doentes em risco acrescido de desenvolver PML, de acordo com as recomendações locais.

Os médicos deverão reavaliar continuamente os benefícios e riscos do tratamento com Tecfidera® em doentes com linfopenia moderada (definida através de contagem de linfócitos entre  $0.5 \times 10^9$  e  $0.8 \times 10^9$  por litro) num período superior a 6 meses.

Os doentes que interromperam recentemente o tratamento com natalizumab (Tysabri®) poderão desenvolver PML na ausência de linfopenia.

#### Abreviaturas:

PML	–
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (do inglês, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)	
JCV	–
Vírus de John-Cunningham (do inglês, John-Cunningham virus)	
RCM	–
Resumo das Características do Medicamento	
PCR	–
reação em cadeia da polimerase (do inglês, Polymerase Chain Reaction)	

#### Referências:

1. Exposure data provided to the MHRA by the Marketing Authorisation Holder.

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O Tecfidera® está contra-indicado em doentes com PML suspeita ou confirmada;
- ◆ Antes de iniciar o tratamento:
  - Não iniciar o tratamento em doentes com linfopenia severa (contagem de linfócitos inferior a  $0.5 \times 10^9$  por litro);
  - Investigar causas subjacentes em doentes com contagens de linfócitos reduzidas.
- ◆ Durante o tratamento:
  - Todos os doentes deverão efetuar contagem de linfócitos a cada 3 meses, no mínimo;

- Manter vigilância reforçada, com monitorização rigorosa da contagem de linfócitos e de sintomas neurológicos em doentes com linfopenia, bem como ter em consideração fatores adicionais que poderão aumentar o risco de PML;
- Reavaliar o tratamento em doentes que tenham demonstrado reduções moderadas na contagem absoluta de linfócitos (entre 0.5x10<sup>9</sup> e 0.8x10<sup>9</sup> por litro) por mais de 6 meses.
- ◆ O Tecfidera® deve ser permanentemente descontinuado em qualquer doente que desenvolva PML.
- ◆ Devem ser notificadas todas as suspeitas de reação adversa a Tecfidera®.

*Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 6: January 2021: 3.*

## **Alkindi® (granulado de hidrocortisona): risco de insuficiência adrenal aguda em crianças após alteração de comprimido para granulado**

**Os pais ou cuidadores de crianças, sujeitas a terapêutica de substituição para insuficiência suprarrenal, deverão ser informados da necessidade de vigilância ativa para sintomas de insuficiência suprarrenal, na sequência da transição de comprimidos de hidrocortisona para o granulado Alkindi®.**

### **Caso de insuficiência suprarrenal severa**

O granulado de hidrocortisona Alkindi® encontra-se indicado para a terapêutica de substituição em bebés, crianças e adolescentes com insuficiência suprarrenal (dos 0 aos 18 anos).

Foi notificado um único caso de uma criança que desenvolveu insuficiência suprarrenal severa após a transição de comprimidos solúveis de hidrocortisona para o granulado Alkindi®. A criança desenvolveu uma crise suprarrenal aproximadamente 48 horas após o início do tratamento com Alkindi®. A criança não demonstrou evidências de doença transiente, tal como infeção severa, não existindo indicação de administração incorreta, nem sintomas de má absorção.

Devido à reduzida solubilidade da hidrocortisona, a preparação de comprimidos solúveis de hidrocortisona deverá atender às especificações e instruções do fabricante, de forma a minimizar o risco de variabilidade na dosagem e permitindo uma fácil conversão para outras formas farmacêuticas. Da mesma forma, a variabilidade da dosagem pode ocorrer na desintegração de comprimidos de hidrocortisona para crianças mais jovens, resultando numa dose inicial de Alkindi® não correspondente à dose de hidrocortisona administrada previamente.

### **Novas recomendações de segurança para pais e cuidadores**

Ao efetuar a transição de formulações orais de hidrocortisona, tais como comprimidos solúveis ou desintegrados, para o granulado Alkindi®, os pais ou cuidadores deverão ser aconselhados no sentido de observar o comportamento da criança na primeira semana após a transição. Este aconselhamento é particularmente importante para crianças mais jovens, que tendencialmente apresentam menor capacidade de comunicação de sintomas de insuficiência suprarrenal.

O médico deverá instruir os pais ou cuidadores no sentido de detetar sintomas de insuficiência suprarrenal, tais como cansaço, frouxidão, instabilidade de temperatura, cefaleias ou vômitos, e agir adequadamente. Esta atuação poderá incluir a administração de doses extra de Alkindi®, de acordo com as recomendações do Resumo das Características do Medicamento. Adicionalmente, os pais ou cuidadores deverão ser aconselhados no sentido de procurar aconselhamento médico na eventualidade de ocorrência destes sintomas.

Se a criança necessitar de doses adicionais durante a primeira semana após a transição de formulações orais de hidrocortisona, tais como comprimidos solúveis ou desintegrados, para o granulado Alkindi®, deverá ser considerado um aumento da dose diária de Alkindi.

Estes riscos foram considerados por uma revisão de segurança europeia e a informação de produto de Alkindi® será atualizada adequadamente

### **Recomendações para profissionais de saúde**

- ◆ A insuficiência suprarrenal aguda pode igualmente ocorrer na transição de comprimidos de hidrocortisona desintegrados para o granulado Alkindi, devido ao potencial risco de dosagem imprecisa;
- ◆ Se a criança efetivar a transição para o granulado Alkindi®, os pais ou cuidadores deverão ser aconselhados no sentido da rigorosa observação da criança durante a primeira semana, a fim de detetar sintomas de insuficiência suprarrenal, tais como cansaço, frouxidão, temperatura instável, cefaleias ou vômitos. Devem ainda ser aconselhados a procurar cuidados médicos quando adequado e ensinados sobre a administração de doses extra de Alkindi®, quando apropriado;
- ◆ Notificar suspeitas de reação adversa associados ao tratamento com hidrocortisona.

*Adaptado de Drug Safety Update volume 14, issue 7: February 2021: 3.*

## Vacinas e tratamentos para a COVID-19

### EMA inicia avaliação para uso de Olumiant® em doentes COVID-19 hospitalizados com necessidade suplementar de oxigénio

A Agência Europeia do Medicamento iniciou a avaliação do pedido de extensão para o uso de Olumiant® (baricitinib) no tratamento de doentes hospitalizados por COVID-19 com necessidade suplementar de oxigénio, a partir dos 10 anos de idade.

O Olumiant® é um imunossupressor (medicamento que reduz a atividade do sistema imunitário). Encontra-se atualmente autorizado para uso em adultos com artrite reumatoide moderada a severa, bem como na dermatite atópica (eczema). A sua substância ativa, o baricitinib, bloqueia a ação de enzimas denominadas cinases de Janus, que desempenham um papel relevante nos processos imunitários que conduzem à inflamação. Pensa-se que este mecanismo poderá auxiliar na redução da inflamação e de danos tecidulares associados à infeção grave por COVID-19.

O Comité para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA irá realizar uma avaliação acelerada dos dados submetidos pela empresa que comercializa o Olumiant®, incluindo resultados de dois estudos aleatorizados, de grandes dimensões, em doentes hospitalizados por COVID-19, de forma a emitir, assim que possível, um parecer acerca da autorização para extensão da indicação terapêutica. A opinião do CHMP será posteriormente reencaminhada para a Comissão Europeia, que emitirá uma decisão legalmente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros.

A EMA comunicará o resultado da sua avaliação, expectavelmente até ao mês de julho, salvo necessidade de informação suplementar.

O Olumiant® foi autorizado para uso na UE em fevereiro de 2017.

Adaptado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-olumiant-hospitalised-covid-19-patients-requiring-supplemental-oxygen>

### EMA inicia avaliação para uso da vacina Comirnaty® contra a COVID-19 em jovens de 12 a 15 anos de idade

A EMA iniciou a avaliação do pedido de extensão para o uso da vacina Comirnaty® contra a COVID-19 em jovens de 12 a 15 anos de idade.

A Comirnaty® é uma vacina para a prevenção da COVID-19. Atualmente, o seu uso encontra-se autorizado em indivíduos com idade superior ou igual a 16 anos. A vacina contém uma molécula denominada RNA mensageiro (mRNA) com instruções para produzir uma proteína, conhecida como proteína da espícula (do inglês, spike), que está naturalmente presente no SARS-CoV-2, o vírus que provoca a COVID-19. A vacina atua através da preparação do organismo para a defesa contra o SARS-CoV-2.

O Comité para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA irá realizar uma avaliação acelerada dos dados submetidos pela empresa que comercializa a Comirnaty®, incluindo resultados de um estudo clínico de grandes dimensões, atualmente a decorrer, em adolescentes com idade superior ou igual a 12 anos. Esta avaliação tem como objetivo a emissão de um parecer acerca da autorização para extensão da indicação terapêutica. A opinião do CHMP será posteriormente reencaminhada para a Comissão Europeia, que emitirá uma decisão legalmente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros.

A EMA comunicará o resultado da sua avaliação, expectavelmente até ao mês de junho, salvo necessidade de informação suplementar.

A Comirnaty® foi autorizada para uso na EU em dezembro de 2020.

Adaptado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-evaluating-use-covid-19-vaccine-comirnaty-young-people-aged-12-15>

## Vacina da AstraZeneca contra a COVID-19: benefícios e riscos

A Vaxzevria® (anteriormente denominada Vacina AstraZeneca para a COVID-19) encontra-se autorizada na União Europeia (EU) na prevenção da COVID-19, infeção que pode conduzir a doença grave e morte.

Os benefícios da Vaxzevria® prevalecem sobre os riscos em adultos de todas as faixas etárias; no entanto, foram detetados casos raros de formação de coágulos sanguíneos associados a trombocitopenia (contagem de plaquetas reduzida) após a vacinação.

### **Benefícios conhecidos e risco da Vaxzevria®**

A Vaxzevria® é eficaz na prevenção de hospitalizações, internamentos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) e mortes associadas à COVID-19. Os efeitos secundários mais comuns são de intensidade ligeira a moderada, com resolução espontânea em alguns dias. Os efeitos secundários mais graves constituem casos muito raros de formação de coágulos sanguíneos, associados a trombocitopenia, estimando-se que estes ocorram em 1 em cada 100,000 pessoas vacinadas. Nestes casos, deverão ser procurados cuidados médicos imediatamente após a deteção dos sintomas.

### **O que dizem os dados para diversas faixas etárias e taxas de infeção**

O Comité para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) analisou os benefícios da vacina face ao risco de coágulos sanguíneos e trombocitopenia em diferentes faixas etárias, no contexto das taxas de infeção mensais: baixa (55 em 100,000 pessoas), média (401 em 100,000 pessoas) e elevada (886 em 100,000 pessoas).

A análise considerou a prevenção de hospitalizações, internamentos em UCI e mortes associadas à COVID-19, com base em diferentes pressupostos da eficácia da vacina, de forma a contextualizar a ocorrência de coágulos sanguíneos. Foi demonstrado que os benefícios da vacinação aumentam de forma proporcional à idade e à taxa de infeção.

Os dados recolhidos na UE foram considerados insuficientes para providenciar uma contextualização aprofundada dos riscos e benefícios em relação ao género.

Foram disponibilizadas representações gráficas dos resultados, para um pressuposto de eficácia da vacina a 80%, num período de quatro meses. O relatório da avaliação do CHMP com os dados completos será publicado brevemente. A análise atual não constitui uma avaliação da relação benefício-risco da vacina, que permanece positiva para adultos de todas as faixas etárias.

À semelhança das restantes vacinas comercializadas, a Vaxzevria® foi aprovada na UE porque os seus benefícios superam os riscos em indivíduos potencialmente expostos ao agente causador da doença. No entanto, as autoridades nacionais têm outros fatores em consideração no âmbito da melhor distribuição das vacinas.

### **Segunda dose de Vaxzevria®**

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Comité recomenda que seja dada continuidade à administração da segunda dose de Vaxzevria® entre 4 a 12 semanas após a primeira dose.

O CHMP teve em consideração outras recomendações, no sentido de administrar a segunda dose de Vaxzevria® após um intervalo de tempo superior às 4-12 semanas recomendadas, de não administrar de todo a segunda dose, ou de administrar uma vacina de mRNA como segunda dose.

No entanto, não existem ainda dados de exposição e de seguimento suficientes para determinar se o risco de coágulos sanguíneos e trombocitopenia após a segunda dose difere do risco após a primeira dose. Atualmente, os dados disponíveis não justificam uma alteração na recomendação.

### **Fontes de dados e incertezas**

O Comité utilizou dados do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), bem como dados dos Estados Membros, de forma a determinar quantos casos de hospitalização, internamento em UCI ou morte ocorreriam em diferentes faixas etárias e em áreas com taxas de infeção baixas, médias e elevadas. Com recurso a dados provenientes de estudos observacionais, foi possível determinar o número de eventos prevenidos pela vacina.

Para calcular o risco de coágulos sanguíneos e trombocitopenia, o Comité utilizou dados de relatórios disponibilizados através da base de dados europeia para reações adversas (Eudravigilance).

Tal como sucede em muitas análises de base populacional, existem algumas incertezas associadas. Estas incertezas decorrem da falta de dados uniformes em todo o território europeu, de possíveis atrasos na notificação de reações adversas, de possíveis reações adversas não notificadas, e dados limitados de estudos observacionais. À medida que mais dados se tornam disponíveis, será possível atualizar as estimativas de benefícios e riscos.

Adaptado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>

## Vacinas em avaliação

Atualmente, três vacinas são objeto de revisão contínua (*rolling review*) por parte da Agência Europeia do Medicamento. Esta ferramenta regulamentar permitirá a avaliação acelerada de vacinas promissoras, em resposta a uma emergência de saúde pública. As vacinas, fabricantes e respetivos marcos atingidos estão descritos na Tabela 1, bem como informação adicional sobre as mesmas.

Tabela 1 – Vacinas em *rolling review* pela EMA (tabela adaptada de EMA<sup>1</sup>).

Vacina	Fabricante	Informação adicional
CVnCoV	CureVac AG	<a href="#">EMA inicia rolling review da Vacina COVID-19 da CureVac (CVnCoV)</a>
NVX-CoV2373	Novavax CZ AS	<a href="#">EMA inicia rolling review da Vacina COVID-19 da Novavax (NVX-CoV2373)</a>
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Centro Nacional de Epidemiologia e Microbiologia de Gamaleya (Rússia)	<a href="#">EMA inicia rolling review da Vacina COVID-19 Sputnik V</a>

1 – EMA. Treatments and vaccines for COVID-19. COVID-19 vaccines: under evaluation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation# covid-19-vaccines-under-rolling-review-section>

## Vacinas autorizadas

Atualmente, estão aprovadas quatro vacinas para a prevenção da COVID-19 na União Europeia, sendo a mais recente a vacina da Janssen, que possui um mecanismo de ação semelhante a Vaxzevria®. As vacinas aprovadas e respetivos Resumos das Características do Medicamento, bem como as Normas da Direção Geral de Saúde, encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Vacinas aprovadas pela EMA (tabela adaptada de EMA<sup>2</sup>).

Vacina	RCM/ Norma DGS
Comirnaty®	<a href="#">Resumo das Características do Medicamento Comirnaty®</a> <a href="#">Norma nº 021/2020 de 23/12/2020 atualizada a 01/03/2021</a>
COVID-19 Vaccine Moderna®	<a href="#">Resumo das Características do Medicamento COVID-19 Vaccine Moderna®</a> <a href="#">Norma nº 001/2021 de 14/01/2021 atualizada a 23/03/2021</a>
Vaxzevria® (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	<a href="#">Resumo das Características do Medicamento Vaxzevria® (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca)</a> <a href="#">Norma nº 003/2021 de 08/02/2021 atualizada a 30/04/2021</a>
COVID-19 Vaccine Janssen®	<a href="#">Resumo das Características do Medicamento COVID-19 Vaccine Janssen®</a> <a href="#">Norma nº 004/2021 de 30/04/2021</a>

2 – 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>

No número anterior do Boletim de Farmacovigilância: Atualizações de segurança de medicamentos, Volume 7, Número 4, pode consultar informação de segurança relativo às vacinas Comirnaty®, COVID-19 Vaccine Moderna® e Vaxzevria® (<https://www.aibili.pt/wp-content/uploads/2021/02/Farmacovigilancia-Atualizacoes-de-seguranca-de-medicamentos-Vol7-N4.pdf>).

### **Segurança – COVID-19 Vaccine Janssen®**

RCM: A segurança foi avaliada num estudo de fase 3 (COV3001), a decorrer. Um total de 21 895 adultos com idade igual ou superior a 18 anos receberam COVID-19 Vaccine Janssen®. Neste estudo, a reação adversa local mais frequentemente notificada foi dor no local de injeção (48,6%). As reações adversas sistémicas mais frequentes foram cefaleia (38,9%), fadiga (38,2%), mialgia (33,2%) e náuseas (14,2%). A pirexia (definida como temperatura corporal ≥ 38,0°C) foi observada em 9% dos participantes. A



maioria das reações adversas ocorreram dentro de 1 a 2 dias após a vacinação e foram de gravidade ligeira a moderada e de curta duração (1 a 2 dias). A Tabela 3 apresenta as reações adversas conhecidas associadas à COVID-19 Vaccine Janssen®.

Tabela 3 – Lista de reações adversas notificadas após a vacinação com COVID-19 Vaccine Janssen®. Adaptada do RCM de COVID-19 Vaccine Janssen®.

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)	Muito raros (< 1/10 000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade <sup>a</sup> ; urticária		Anafilaxia <sup>b</sup>
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia		Tremor			
Vasculopatias					Trombose em combinação com trombocitopenia*	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse	Espirros; dor orofaríngea			
Doenças gastrointestinais	Náuseas					
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea; hiperhidrose			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Artralgia	Fraqueza muscular; dor na extremidade; dor dorsal			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga; dor no local de injeção	Pirexia; eritema no local de injeção; tumefação do local de injeção; arrepios	Astenia; mal-estar geral			

<sup>a</sup> Hipersensibilidade refere-se a reações alérgicas da pele e do tecido subcutâneo.

<sup>b</sup> Casos recebidos de um estudo aberto a decorrer na África do Sul.

\* Foram notificados casos graves e muito raros de trombose em combinação com trombocitopenia após comercialização. Estes incluíram trombose venosa tais como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplâncnica, bem como trombose arterial.

## Tratamentos em avaliação

O Comité para os Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA encontra-se a avaliar três tratamentos para a COVID-19, através do procedimento de *rolling review*. Os tratamentos, respetivos fabricantes e marcos atingidos encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Tratamentos em rolling review pela EMA (tabela adaptada de EMA<sup>3</sup>).

Tratamento	Fabricante	Marcos atingidos
Anticorpos monoclonais bamlanivimab e etesevimab	Eli Lilly	Início da <i>rolling review</i> : 11/03/2021
Anticorpo monoclonal regdanvimab	Celltrion	Início da <i>rolling review</i> : 24/02/2021
Combinação de anticorpos REGN-COV2 (casirivimab/imdevimab)	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche)	Início da <i>rolling review</i> : 01/02/2021

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

## Tratamentos autorizados

Após a revogação do pedido de AIM para a dexametasona, por parte do titular (Taw Pharma Ltd), em 20 de janeiro de 2021, apenas um tratamento está atualmente aprovado para o tratamento da COVID-19. Este tratamento, bem como informação adicional sobre o mesmo, encontra-se descrito na Tabela 5.

Tabela 5 – Tratamentos para a COVID-19 aprovados pela EMA (tabela adaptada da EMA<sup>4</sup>).

Tratamento	Estado	Informação adicional
Veklury (remdesivir)	Autorização de comercialização condicional	<a href="#">First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation</a> <a href="#">Clinical data</a> <a href="#">Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial</a>

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

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

### Publicações científicas



Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) publicaram o estudo na revista “Journal of Clinical Rheumatology” durante o primeiro trimestre de 2021. O resumo do estudo apresenta-se em baixo.

#### **“The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis**

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

J Clin Rheumatol. 2021 Apr 24. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749.

*Background/objective:* The Janus kinases (JAKs) are cytoplasmic tyrosine kinases associated with membrane cytokine receptors that mediate signaling of multiple cytokines and growth factors, contributing to the pathogenesis of multiple autoimmune disorders. The JAK inhibitors are a new class of targeted therapies with proven efficacy in treating rheumatoid arthritis but are associated with an increased risk of infections. This study is aimed at comparing the relative safety of the different JAK inhibitors with regard to the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis.

*Methods:* PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and clinicaltrials.gov were searched to identify randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. The outcomes assessed were the risk of total and serious infections, tuberculosis, and herpes zoster. Sensitivity analysis disaggregated the results according to background therapy and licensed doses of JAK inhibitors.

*Results:* Thirty-seven randomized controlled trials that were included met the inclusion criteria. Compared with filgotinib, adalimumab (4.81; 95% confidence interval [CI], 1.39-16.66), etanercept (6.04; 95% CI, 1.79-20.37), peficitinib (7.56; 95% CI, 1.63-35.12), tofacitinib (4.29; 95% CI, 1.43-12.88), and upadacitinib (4.35; 95% CI, 1.46-13.00) have an increased risk of herpes zoster infection. Risk differences between the drugs became statistically nonsignificant when the sensitivity analysis was conducted.

*Conclusions:* The risk of infections seems to be similar among the currently approved JAK inhibitor drugs. Although the initial results suggested that filgotinib could have a reduced risk of herpes zoster, the sensitivity analyses did not support those findings.”

### Congressos científicos



O estudo em colaboração com o Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra foi apresentado no EAHP 25th Anniversary Congress, que decorreu online entre os dias 23 e 28 de março de 2021.

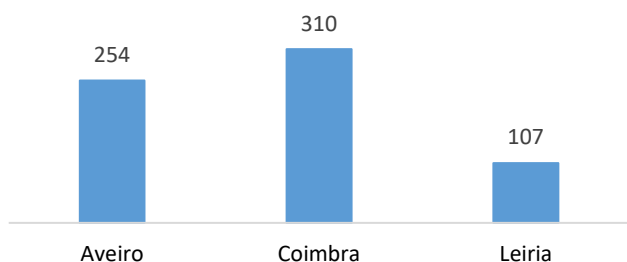
#### **“Biosimilars in the real world: results from an active pharmacovigilance programme in a Portuguese oncology hospital”**

Graça Rigueiro, Diogo Mendes, Joana Abrantes, Ana Filipa Pais, Ana Penedones, Carlos Alves, Francisco Batel Marques.

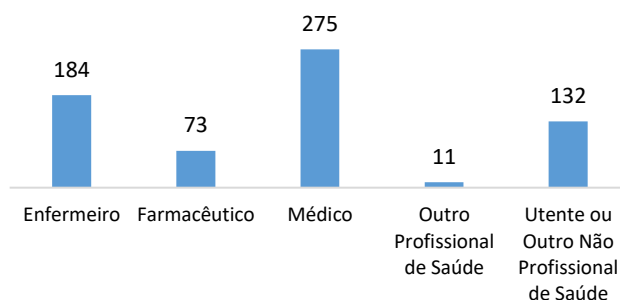
## Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 671 notificações espontâneas válidas de reações adversas a medicamentos entre 1 de janeiro e 31 de março de 2021. Nas Figuras seguintes apresentam-se as características das notificações espontâneas.

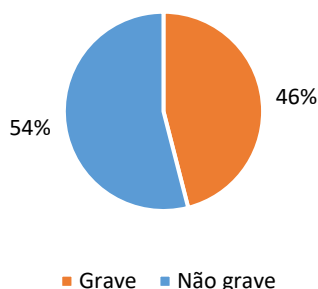
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



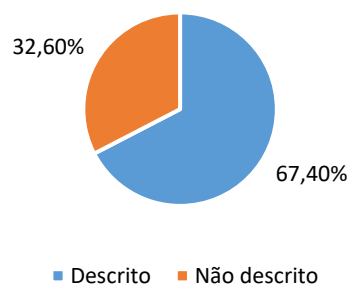
Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

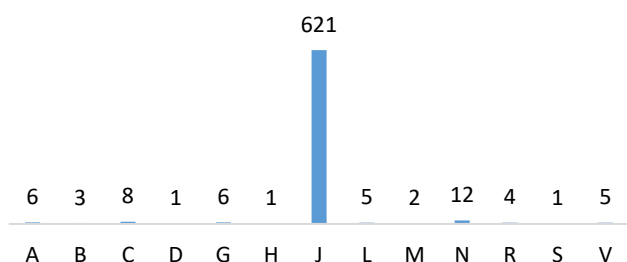


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

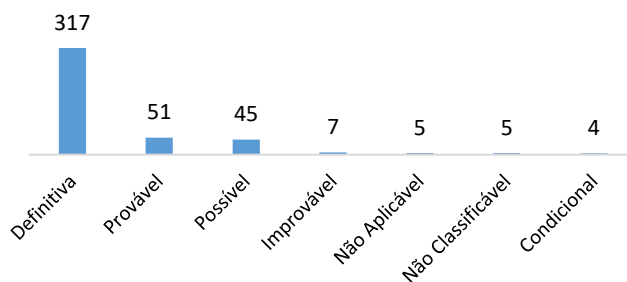


**Grave:** uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa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