



BULETIN DE FARMACOVIGILENȚĂ

Buletinul de Farmacovigilență

apare trimestrial și constituie un material informativ și educațional în domeniul farmacovigilenței. Prin acesta dorim să venim în sprijinul profesioniștilor din domeniul sănătății, având ca scop final utilizarea rațională a medicamentelor în interesul sănătății pacienților.

Cuprins

Semnale de siguranță post-autorizare pentru vaccinurile COVID-19 de tip adenovirus recombinat	Pag 2- 6
Comunicări privind siguranța medicamentelor	Pag 7

Centrul de Cercetare în Farmacovigilență

are ca obiectiv „promovarea utilizării raționale a medicamentelor prin furnizarea informației despre medicament, informație științifică, obiectivă, actualizată, procesată și evaluată corect”.

Acest obiectiv este realizat prin:

- Publicarea și diseminarea de informații din domeniul medicamentului în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și/sau a consumatorilor;
- Elaborarea de răspunsuri la întrebările legate de medicamente, adresate de către profesioniștii din domeniul sănătății, folosind o bază de date și o sursă de referință de înaltă calitate;
- Inițierea și desfășurarea de programe educaționale și de cercetare în domeniul farmacovigilenței.

Semnale de siguranță post-autorizare pentru vaccinurile COVID-19 de tip adenovirus recombinat

Farm. Mihaela Albu
CS II Dr Farcaș-Călugăr
Andreea

În contextul pandemiei de COVID-19, 69.032.393 doze din vaccinul ChAdOx1-S [recombinat] (Vaxzevria, AstraZeneca) și 19.419.027 de doze din vaccinul Ad26.COV2-S [recombinat] (Janssen, Johnson & Johnson) au fost administrate în Spațiul Economic European (SEE) de la data autorizării și până la 18.03.2022, conform Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor (1). Ca orice medicament, cele 2 vaccinuri pot produce reacții adverse. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), prin Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC), monitorizează atent aceste reacții adverse și propune actualizări ale Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și ale prospectului, dacă este cazul.

Până la 19.03.2022 au fost raportate 466.239 de cazuri individuale de reacții adverse pentru vaccinul Vaxzevria în baza de date a EMA. Dintre acestea, 327.798 (70,3%) la femei și 127.677 (27,4%) la bărbați. Pentru restul de 10.764 (2,3%) nu se cunoaște sexul pacientului. 140.690 (30,2%) dintre cazuri au fost raportate de către profesioniști din domeniul sănătății, iar 265.737 (57%) provin din Spațiul Economic European (SEE) (2).

Pentru vaccinul Janssen, până la 19.03.2022, au fost raportate către EMA 54.612 de cazuri individuale de reacții adverse. Dintre ele, 29.870 (54,7%) s-au înregistrat la femei și 23.101 (42,3%) la bărbați. Dintre cazurile raportate doar 17.969 (32,9%) sunt raportate de profesioniști în domeniul medical, iar 45.291 (82,9%) provin din SEE (2).

Trebuie menționat că în EudraVigilance (baza de date a EMA) sunt raportate reacții adverse potențiale. Evenimentele raportate nu au obligatoriu o relație de cauzalitate cu medicamentul administrat și trebuie interpretate în contextul expunerii la vaccinul de interes. Deși nu implică obligatoriu o relație de cauzalitate cu vaccinul suspectat, aceste date aduc informații despre experiențele pacienților, pot genera semnale de siguranță și contribuie la o mai bună caracterizare a riscurilor pentru cele 2 vaccinuri.

De la autorizare și până în prezent, pentru Vaxzevria și Janssen au fost discutate în cadrul PRAC mai multe semnale de siguranță. Prezentăm mai jos problemele de siguranță grave, pentru care au existat semnale de siguranță și care au dus la modificarea informațiilor despre produs.

Trombocitopenia imună

Este o trombocitopenie dobândită, definită ca număr de plachete sangvine mai mic de $100 \times 10^9/L$ fiind cauzată de distrugerea plachetelor de către sistemul imunitar al pacientului (3). Un număr scăzut de plachete sangvine poate fi asociat cu sângerări și probleme de sănătate grave (4).

PRAC a evaluat toate dovezile privind trombocitopenia imună după vaccinarea cu Vaxzevria și Janssen și a concluzionat că aceasta trebuie introdusă în informațiile despre produs ca reacție adversă cu frecvență necunoscută (4)(5).

Sindromul Guillain-Barré

Este cea mai frecventă și mai severă neuropatie paralică acută. 100.000 de persoane dezvoltă anual acest sindrom la nivel global. De obicei, apariția sindromului Guillain-Barré este precedată de o infecție sau de o altă stimulare imunitară, care produce un răspuns aberant al sistemului imunitar ce atacă nervii periferici (6).

Pentru Vaxzevria, PRAC a emis o avertizare în iulie 2021 privind sindromul Guillain-Barré (7). În cadrul întâlnirii din septembrie 2021, s-a propus introducerea acestuia în informațiile produsului ca reacție adversă cu frecvență foarte rară (are loc la mai puțin de 1 din 10.000 de persoane vaccinate) (8).

De asemenea, s-a propus și adăugarea în prospect a unei avertizări potrivit căreia, dacă persoanele vaccinate dezvoltă slăbiciune sau paralizie a extremităților, care poate progresa către piept și față, trebuie căutat ajutor medical imediat (8).

Pentru Janssen, PRAC a evaluat în iulie 2021 cazurile din EudraVigilance și informațiile din literatură pentru a recomanda actualizarea prospectului și RCP-ului cu includerea sindromului Guillain-Barré ca reacție adversă foarte rară (5).

Sindrom de tromboză cu trombocitopenie

În mai 2021, informațiile despre produs pentru Vaxzevria și Janssen au fost actualizate cu privire la riscul foarte rar de sindrom de tromboză venoasă cu trombocitopenie (9)(10).

În septembrie 2021 PRAC a recomandat eliminarea informației incluse inițial în informațiile despre produs ale Vaxzevria, potrivit căreia această reacție adversă s-ar produce cu precădere la femei sub 60 de ani. PRAC a ajuns la această concluzie pe baza analizei rapoartelor de reacții adverse, care arată că 43% dintre cazuri au apărut la bărbați și 37% la persoane peste 60 de ani (8). De asemenea, după întâlnirea PRAC din ianuarie 2022, s-a ajuns la concluzia că majoritatea acestor reacții se produc, în cazul vaccinului Vaxzevria, după prima doză de vaccin (11).

Potrivit recomandărilor PRAC, trebuie cerută asistență medicală imediată dacă persoanele vaccinate experimentează durere de cap severă și persistentă, vedere încețoșată, confuzie, convulsii, respirație îngreunată, durere în piept, edeme la nivelul membrelor inferioare, durere la nivelul picioarelor, durere abdominală persistentă, vânătăi neobișnuite pe piele, pete rotunde de mărimea unui vârf de ac (în afara locului vaccinării), într-un interval de timp de până la 3 săptămâni de la vaccinare cu oricare dintre cele 2 vaccinuri. Aceste reacții ar putea fi semne de sindrom de tromboză cu trombocitopenie (12)(8).

Sindrom de scurgere capilară

Este un sindrom grav, foarte rar, care constă într-o creștere a permeabilității capilare. Se produce o scurgere de fluid de la acest nivel care produce edeme mai ales în extremități, tensiune arterială scăzută, hemoconcentrație și hipoalbuminemie. Netratat, poate duce la deces, iar persoanele care prezintă un episod acut pot avea nevoie de monitorizare de specialitate permanentă și terapie intensivă (13)(14).

PRAC a recomandat ca persoanele care au mai prezentat sindrom de scurgere capilară să nu fie vaccinate cu Vaxzevia sau Janssen. Pentru persoanele care au acest sindrom în istoricul medical există un risc de recurență (13)(14).

S-a recomandat actualizarea informațiilor despre produs pentru Vaxzevia și Janssen pentru a include acest eveniment advers în RCP și prospect la categoria cu frecvență necunoscută (13)(14).

Mielită transversă

Este un sindrom patobiologic eterogen caracterizat printr-o disfuncție a măduvei spinării care produce paralizie și afectare senzorială cu posibile disfuncții la nivelul vezicii, intestinului sau organelor sexuale (15). PRAC a recomandat introducerea în RCP-ul și prospectul vaccinului Janssen a acestei reacții adverse după analiza datelor de la nivel global, la categoria cu frecvență necunoscută (12)(11).

Pentru Vaxzevia recomandarea de a actualiza informațiile despre produs cu această reacție adversă s-a făcut în urma întâlnirii din ianuarie 2022 (11).

Tromboza de sinus venos cerebral

Este o afecțiune relativ rară, potențial fatală, care este responsabilă de mai puțin de 1% din accidentele vasculare cerebrale. Tabloul clinic cuprinde: sindrom de hipertensiune intracraniană, deficite neurologice focale și sindrom de sinus cavernos (16).

PRAC a finalizat evaluarea privind această reacție adversă la administrarea Vaxzevia în noiembrie 2021 și a recomandat introducerea ei în informațiile produsului ca reacție adversă cu frecvență necunoscută (17).

Anafilaxia

Anafilaxia este o reacție alergică sistemică acută, potențial fatală, cu mecanisme și manifestări clinice variate. Cele mai frecvente semne sunt simptomele cutanate, inclusiv urticarie, angioedem, eritem și prurit (18).

Pentru Vaxzevria, anafilaxia a fost introdusă în informațiile despre produs împreună cu hipersensibilitatea după evaluarea PRAC din martie 2021, frecvența fiind însă necunoscută (19).

Angioedem

Angioedemul presupune edemul straturilor profunde ale pielii și a altor țesuturi, ce apare cu precădere în jurul ochilor, a obrazilor și a gurii, fiind cauzat de scurgerea de fluide de la nivelul vaselor de sânge în țesuturile învecinate (20).

PRAC a propus adăugarea angioedemului în informațiile despre produs ale vaccinului Vaxzevria în mai 2021. Pentru această reacție, frecvența este necunoscută întrucât datele disponibile nu au permis o estimare corectă a frecvenței cu care angioedemul se produce în populația vaccinată cu Vaxzevria (9).

Referințe

1. European Center of Disease Prevention and Control COVID-19 Vaccine Tracker [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2021. Disponibil la : <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>
2. EMA. EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports [Internet]. Disponibil la : <https://www.adrreports.eu/>
3. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Vol. 129, Blood. 2017. p. 2829-35.
4. EMA. 6 October 2021 COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevria. 2021 [Internet]. 2021;(October):1-6. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-6-october-2021_en.pdf
5. EMA. 11 August 2021 COVID-19 vaccine safety update: Janssen. 2021 [Internet]. 2021;(August):1-6. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-august-2021_en.pdf
6. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717-27.
7. EMA. 14 July 2021 COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevria [Internet]. 2021. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf
8. EMA. 8 September 2021 COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevria. 2021 [Internet]. 2021;(September):1-10. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf
9. EMA. 21 May 2021 COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevria. 2021 [Internet]. 2021;(May):1-5. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-21-may-2021_en.pdf

10. EMA. 11 May 2021 COVID-19 vaccine safety update: Janssen. 2021 [Internet]. 2021;(May):1-4. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-11-may-2021_en.pdf
11. EMA. COVID-19 vaccines safety update 22 January 2022. 2022;(January). Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-20-january-2022_en.pdf
12. EMA. 6 October 2021 COVID-19 vaccine safety update: Janssen. 2021 [Internet]. 2021;(October):1-9. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-6-october-2021_en.pdf
13. European Medicines Agency. 14 July 2021 COVID-19 vaccine safety update VACCINE: JANSSEN. 2021; (July):1-8. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-covid-19-vaccine-janssen-14-july-2021_en.pdf
14. EMA. 18 June 2021 COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevia. 2021;(June). Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf
15. Beh SC, Greenberg BM, Frohman T FE. Transverse Myelitis. *Neurol Clin* [Internet]. 2013;31(1):79-138. Disponibil la : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132741/>
16. Palanisamy M, Vijayakumar R. Erratum: Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review (*European Neurology* DOI: 10.1159/000509802). *Eur Neurol*. 2020;83(5):554.
17. EMA. 11 November 2021 COVID-19 vaccine safety update: Vaxzevia. 2021 [Internet]. 2021;(November):1-7. Disponibil la : https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-11-november-2021_en.pdf
18. Fischer D, Vander Leek TK, Ellis AK, Kim H. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2).
19. EMA. 29 March 2021 COVID 19 vaccine safety update: Vaxzevia [Internet]. 2021. Disponibil la : <https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevia-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
20. Tarbox JA, Bansal A, Peiris AN. Angioedema. *JAMA*. 2018;319(19):2054.

Comunicări privind siguranța medicamentelor

CS III Dr Bucșa Camelia

În primul trimestru al anului 2022 au fost emise următoarele comunicări de siguranță de către Agenția Europeană a Medicamentului și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

[11 Ianuarie 2022: Recomandări pentru utilizarea în siguranță a medicamentului FAVIPRAVIR MEDITOP 200 mg comprimate filmate \(favipiravir\) - utilizat în tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2](#)

[31 Ianuarie 2022: Informare cu privire la prescrierea și administrarea în siguranță a medicamentului Lagevrio \(molnupiravir\), utilizat în tratamentul COVID-19](#)

[31 Ianuarie 2022: Mavenclad \(cladribină\) – risc de apariție a leziunilor hepatice grave și noi recomandări privind monitorizarea funcției hepatice](#)

[03 Martie 2022: Toxicitatea medicamentelor care conțin irinotecan la pacienții cu activitate UGT1A1 scăzută](#)

[07 Martie 2022: Infliximab \(Remicade, Inflectra, Remsima și Zessly\): Recomandări privind utilizarea vaccinurilor cu germeni vii la sugarii expuși in utero sau în timpul alăptării la medicamente care conțin infliximab](#)

Manifestări științifice viitoare

Conform informațiilor de pe paginile de internet ale:

International Society of Pharmacovigilance <https://isoponline.org/>

International Society of Pharmacoepidemiology <https://www.pharmacoepi.org/>

Link-uri utile

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România www.anm.ro

Ministerul Sănătății www.ms.ro

Agenția Europeană a Medicamentului www.ema.europa.eu

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance www.encepp.eu

Societatea Internațională de Farmacovigilență www.isoponline.org

Societatea Internațională de Pharmacoepidemiologie www.pharmacoepi.org

Food and Drug Administration www.fda.gov

Echipa de redacție

CENTRUL DE CERCETARE ÎN FARMACOVIGILENȚĂ

Redactor Șef

Prof. Dr. Marius Bojiță

Consiliul redacțional/științific

Prof. Dr. Cristina Mogoșan

Prof. Dr. Mariana Palage

Conf. Dr. Oliviu Voștinaru

Echipa redacțională

CS II Dr. Andreea Farcaș

CS III Dr. Camelia Bucșa

Șef lucrări Dr. Cristina Pop

Conf. Dr. Anamaria Cozma

Conf. Dr. Cătălin Araniciu

Șef lucrări Dr. Irina Cazacu

Șef lucrări Dr. Sînziana Cetean

Asist. Univ. Dr. Anamaria Cristina

Farm. Dr. Noémi-Beátrix Bulik

Vă stă la dispoziție cu informații obiective despre medicamente pe adresa de e-mail cim@umfcluj.ro

Str. Louis Pasteur Nr.6 / 400349 / Cluj-Napoca

e-mail: cim@umfcluj.ro

www.cim.umfcluj.ro

Editura Medicală

Buletin de Farmacovigilență (online) ISSN 2069-1270

Buletin de Farmacovigilență (print) ISSN 2069-1262