

Nr. 2 / An 12 (2021)



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

Vaccinurile Comirnaty™ și Spikevax™: risc de miocardită și pericardită	2
Vaccinul COVID-19 Janssen: risc de sindrom de extravazare capilară, sindrom de tromboză asociat cu trombocitopenie și sindrom Guillain-Barré	3
Vaxzevria™: risc de sindrom de extravazare capilară și sindrom Guillain-Barré	6
FDA atenționează asupra riscului de aritmii asociat lamotriginei	7
Boală pulmonară interstițială și pneumonită raportate la inhibitorii CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib, ribociclib)	8

Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului

are ca obiectiv principal „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.

Vaccinurile Comirnaty™ și Spikevax™: risc de miocardită și pericardită

Farm. Dr. Noémi-Beátrix
Bulik

Vaccinurile COVID-19 ARNm, Comirnaty™ și Spikevax™ au fost autorizate condiționat în Uniunea Europeană (UE) pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta ≥ 12 ani (Comirnaty™) și ≥ 18 ani (Spikevax™) în vederea prevenirii infecției cauzate de SARS-CoV-2.

Comitetul de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a evaluat datele disponibile și a concluzionat că există o asociere posibilă între vaccinurile COVID-19 ARNm și miocardită și pericardită.

Miocardita și pericardita sunt afecțiuni inflamatorii ale inimii ale căror simptome pot fi dispneea, tahicardia, palpitațiile și durerile toracice.

Aproximativ 177 milioane de doze de Comirnaty™ și 20 milioane de doze de Spikevax™ au fost administrate în UE/Spațiul Economic European (SEE) până la 31 mai 2021. În această perioadă, 145 de cazuri de miocardită au fost raportate la persoanele care au primit Comirnaty™ și 19 cazuri la persoanele care au primit Spikevax™. În plus, 138 de cazuri de pericardită au fost raportate după administrarea de Comirnaty™ și 19 cazuri după Spikevax™. PRAC a analizat și cazurile raportate la nivel mondial.

Secțiunile 4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare* și 4.8 *Reacții adverse* din informațiile despre produs (Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospectul) au fost actualizate pentru a include date de atenționare cu privire la riscul de miocardită și pericardită și de a fi enumerate ca efecte secundare noi.

Cazurile de miocardită și pericardită au fost observate foarte rar după administrarea vaccinurilor Comirnaty™ și Spikevax™. Cazurile au apărut preponderent în decurs de 14 zile după vaccinare, mai frecvent după a doua doză la bărbați tineri. Datele disponibile indică o evoluție similară a miocarditei și pericarditei apărute după vaccinare cu cea observată în populația generală.

În continuare cele 2 vaccinuri prezintă un raport beneficiu/risc favorabil.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie:

- ⇒ să sfătuiască persoanele vaccinate să se prezinte la medic dacă au următoarele simptome: durere în piept, dificultăți de respirație sau palpitații;
- ⇒ să monitorizeze semnele și simptomele miocarditei și pericarditei la persoanele vaccinate;
- ⇒ să consulte ghidurile pentru diagnosticarea și tratarea acestor afecțiuni și să se sfătuiască cu medici specialiști (cardiologi) dacă este cazul;

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt îndemnați să raporteze orice eveniment advers suspectat asociat cu administrarea vaccinurilor Comirnaty™ și Spikevax™ către ANMDMR utilizând sistemul de raportare online (<https://covid19.anm.ro>).

Referințe

COVID-19 mRNA
Vaccines Comirnaty and
Spikevax: risk of
myocarditis and pericarditis.
Disponibil la [https://
www.ema.europa.eu/en/
medicines/dhpc/covid-19-
mrna-vaccines-comirnaty-
spikevax-risk-myocarditis-
pericarditis](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk-myocarditis-pericarditis)

Vaccinul COVID-19 Janssen: risc de sindrom de extravazare capilară, sindrom de tromboză asociat cu trombocitopenie și sindrom Guillain-Barré

Farm. Dr. Noémi-Beátrix

Bulik

Vaccinul COVID-19 Janssen este indicat pentru imunizarea persoanelor ≥ 18 ani pentru prevenirea infecției cauzate de SARS-CoV-2.

Sindrom de extravazare capilară

Comitetul de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a evaluat sindromul de extravazare capilară după administrarea vaccinului COVID-19 Janssen pe baza noilor date de siguranță și raportărilor spontane. Au fost evaluate 3 cazuri de sindrom de extravazare capilară care au apărut în primele 2 zile de la vaccinare. Două din persoanele afectate au decedat. Antecedente de sindrom de extravazare capilară au fost identificate în cel puțin unul dintre cazuri. Aproximativ 8,5 milioane doze de vaccin COVID-19 Janssen au fost administrate în Uniunea Europeană (UE)/ Spațiul Economic European (SEE) și mai mult de 18 milioane de doze la nivel mondial.

Referințe

COVID-19 vaccine safety update. COVID-19 VACCINE JANSSEN 14 July 2021. 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

COVID-19 Vaccine Janssen: Contraindication in individuals with previous capillary leak syndrome and update on thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Disponibil la https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-vaccine-janssen-contraindication_en.pdf

COVID-19 Vaccine Janssen: Sindromul Guillain-Barré menționat ca reacție adversă foarte rară. Disponibil la https://www.anm.ro/COMUNICATE%20DE%20PRESA/COVID-19%20vaccine%20Janssen%20Guillain-Barre%20syndrome%20listed%20as%20a%20very%20rare%20side%20effect_RO_FV.pdf

Sindromul de extravazare capilară este o afecțiune foarte rară. Se datorează unui răspuns inflamator defectuos, disfuncție endotelială și extravazarea lichidului din vasele de sânge în spațiul interstițial. Sindromul de extravazare capilară se caracterizează prin episoade acute de edeme care afectează preponderent membrele, hipotensiune arterială, hemoconcentrație și hipoalbuminemie, șoc, cu posibilă evoluție în insuficiență de organe fiind nevoie de terapie intensivă pentru susținerea pacientului. Sindromul de extravazare capilară este o afecțiune recurentă la persoanele cu antecedente.

EMA recomandă actualizarea informațiilor despre produs (Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospectul), enumerând sindromul de extravazare capilară ca reacție adversă cu frecvență necunoscută și adăugând o atenționare cu privire la contraindicarea vaccinului la persoanele cu antecedente de sindrom de extravazare capilară.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- ⇒ Vaccinul COVID-19 Janssen nu trebuie administrat la persoanele cu istoric de sindrom de extravazare capilară.
- ⇒ Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să sfătuiască persoanele vaccinate să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apare dispnee, durere în piept, durere de picior, umflarea mâinilor și picioarelor, creștere bruscă în greutate, durere abdominală persistentă și senzație de leșin.
- ⇒ Episodul acut de sindrom de extravazare capilară la pacienții vaccinați necesită tratament urgent și posibil monitorizare continuă.

Sindrom de tromboză asociat cu trombocitopenie (STT)

Tromboza asociată cu trombocitopenie, în anumite cazuri însoțite de sângerare, au fost observate foarte rar la persoanele vaccinate cu vaccinul COVID-19 Janssen. Acestea sunt reprezentate de tromboză venoasă apărută în sinusul venos cerebral, vena splenică sau alte tromboze venoase în locuri nespecifice însoțite de trombocitopenie.

PRAC a identificat 21 de cazuri de STT raportate în EudraVigilance de țările UE/SEE, dintre care 4 au rezultat în deces. Cazurile au apărut în decurs de 3 săptămâni și mai frecvent la femeile sub 60 de ani. Anticorpii anti-factor plachetar 4 (FP4) au fost pozitivi/intens pozitivi în multe dintre cazuri. Mecanismul fiziopatologic al acestor evenimente trombotice nu a fost elucidat până în prezent. Nu au fost identificați factori de risc.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- ⇒ Investigarea semnelor de tromboză este necesară la pacienții diagnosticați cu trombocitopenie în decurs de 3 săptămâni de la vaccinare cu vaccinul COVID-19 Janssen. De asemenea, pacienții diagnosticați cu tromboză în decurs de 3 săptămâni de la vaccinare trebuie evaluați pentru trombocitopenie.
- ⇒ Întrucât STT necesită o abordare clinică specifică, profesioniștii din domeniul sănătății sunt îndemnați să consulte ghidurile de tratament și/sau medicii specialiști (medici hematologi, specialiști în tulburările de coagulare) pentru diagnostic și tratament.
- ⇒ Persoanele vaccinate vor fi îndemnate să se prezinte la medic dacă apare dispnee, durere toracică sau de picioare, durere abdominală persistentă, simptome neurologice cum sunt cefaleea persistentă, convulsii, alterarea statusului mental, vedere încețoșată sau apariția echimozelor/peteșiilor înafara locului administrării vaccinului, după câteva zile de la vaccinare.

STT a fost inclus în informațiile despre produs ale vaccinului COVID-19 Janssen în aprilie și mai 2021.

Sindrom-Guillain-Barré

PRAC a evaluat datele disponibile și rapoartele din sistemele de raportare spontană. Au fost analizate 108 cazuri de sindrom Guillain-Barré (SGB) raportate la nivel mondial până la 30 iunie, dintre care un caz a progresat până la deces. Peste 21 de milioane de persoane au fost vaccinate la momentul evaluării.

SGB este o afecțiune neurologică în care sistemul imunitar al organismului afectează celulele nervoase, iar simptomele sunt durerea, amorțeala și slăbiciunea musculară care poate progresa spre paralizie.

PRAC a considerat că există o legătură posibilă între vaccinul COVID-19 Janssen și SGB. Prin urmare, o atenționare privind SGB va fi adăugată în secțiunea

4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare* și 4.8 *Reacții adverse* în informațiile despre medicament (Rezumatul Caracteristicilor Produsului și Prospectul).

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie:

- ⇒ să monitorizeze semnele și simptomele GBS pentru a permite diagnosticarea și tratarea timpurie
- ⇒ să îndemne persoanele vaccinate să solicite asistență medicală imediată dacă apar semne și simptome cum ar fi slăbiciune la nivelul extremităților, vedere dublă sau dificultăți de mișcare a ochilor, dificultăți la înghițire/vorbire/mestecare, probleme de coordonare și instabilitate, dificultăți la mers, probleme cu controlul vezicii urinare și funcția intestinului, senzații de furnicături în mâini și picioare.

EMA confirmă un raport beneficiu/risc favorabil pentru vaccinul COVID-19 Janssen.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt îndemnați să raporteze orice eveniment advers suspectat asociat cu administrarea vaccinului COVID-19 Janssen către ANMDMR utilizând sistemul de raportare online (<https://covid19.anm.ro>).

Vaxzevria™: risc de sindrom de extravazare capilară și sindrom Guillain-Barré

Farm. Dr. Noémi-Beátrix

Bulik

Vaxzevria™ este indicat în imunizarea activă pentru prevenirea infecției cauzate de SARS-CoV-2 la persoanele cu vârsta ≥18 ani.

Sindrom de extravazare capilară

Cazuri de sindrom de extravazare capilară au fost raportate foarte rar, în primele zile după vaccinarea cu Vaxzevria™, cu o rată estimată de 1 caz la >5 milioane de doze. Comitetul de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a identificat 14 cazuri raportate în baza de date EudraVigilance, dintre care 6 au avut date suficiente pentru evaluare. Cele mai multe cazuri au apărut la femei și în decurs de 4 zile după vaccinare. Trei dintre ele au avut antecedente de sindrom de extravazare capilară și unul din cazuri a progresat până la deces. Din acest motiv vaccinul Vaxzevria™ este contraindicat persoanelor cu antecedente de sindrom de extravazare capilară. Aceste cazuri au fost raportate de Marea Britanie.

EMA recomandă includerea sindromului de extravazare capilară în informațiile despre medicament ca reacție adversă cu frecvență necunoscută.

Sindrom Guillain-Barré

PRAC a evaluat cazurile de sindrom Guillain-Barré (SGB) după administrarea vaccinului Vaxzevria™, întrucât SGB este un eveniment advers de interes pentru vaccinurile COVID-19.

Au fost evaluate 227 cazuri de SGB raportate în EudraVigilance de țările UE/SEE până la 27 iunie 2021. Aproximativ 51.4 milioane de doze de Vaxzevria™ au fost administrate în UE/SEE până la 20 iunie 2021.

Cazurile raportate nu au fost neapărat corelate cu vaccinarea. Datele existente nu confirmă, dar nici nu exclud o relație cauzală cu vaccinul. Având în vedere gravitatea SGB, PRAC a recomandat includerea unui avertisment în acest sens în informațiile produsului și monitorizează acest eveniment advers în continuare.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- ⇒ Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să cunoască semnele și simptomele SGB încât diagnosticarea și tratamentul să se facă de timpuriu.
- ⇒ De asemenea, trebuie să informeze persoanele vaccinate cu Vaxzevria™ să solicite asistență medicală în cazul în care apare slăbiciune sau paralizia extremităților care pot progresa spre piept și față.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt îndemnați să raporteze orice eveniment advers suspectat asociat cu administrarea vaccinului Vaxzevria™ către ANMDMR utilizând sistemul de raportare online (<https://covid19.anm.ro>).

Referințe

VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: contraindication in individuals with previous capillary leak syndrome. Disponibil la https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca_en-1.pdf

COVID-19 vaccine safety update. VAXZEVRIA 18 June 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-18-june-2021_en.pdf

COVID-19 vaccine safety update. VAXZEVRIA 14 July 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

FDA atenționează asupra riscului de aritmii asociat lamotriginei

CS II Dr. Andreea Farcaș-

Călugăr

UMF Cluj-Napoca

O revizuire a rezultatelor mai multor studii efectuată de către Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii (FDA SUA) a evidențiat un risc potențial crescut de tulburări ale ritmului cardiac (aritmii), la pacienții cu boli cardiace sub tratament cu lamotigină.

Astfel că, în primul trimestru al acestui an FDA atenționează asupra acestui risc asociat lamotriginei și solicită o evaluare prin studii *in vitro*, pentru a investiga efectele lamotriginei asupra inimii, după ce au fost primite mai multe rapoarte de reacții adverse pentru dureri în piept, modificări electrocardiografice, pierderea cunoștinței și alte probleme grave, precum stop cardiac.

Profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să evalueze dacă beneficiile potențiale ale lamotriginei depășesc riscul potențial de aritmii în cazul fiecărui pacient. Testele de laborator efectuate la concentrații terapeutice ale lamotriginei au arătat că lamotrigina poate crește riscul de aritmii grave, care pot pune viața în pericol, la pacienții cu tulburări cardiace structurale sau funcționale importante din punct de vedere clinic. Tulburările cardiace structurale și funcționale importante din punct de vedere clinic includ insuficiența cardiacă, bolile cardiace valvulare, bolile cardiace congenitale, aritmiile ventriculare, sindromul Brugada, bolile cardiace ischemice importante din punct de vedere clinic sau multipli factori de risc pentru boala coronariană. Riscul de aritmii poate crește și mai mult dacă lamotrigina este utilizată în asociere cu alte medicamente care blochează canalele de sodiu din inimă. Alte medicamente care acționează prin blocarea canalelor de sodiu utilizate în tratamentul epilepsiei (precum carbamazepina, topiramatul) nu ar trebui considerate alternative mai sigure la lamotigină în absența informațiilor suplimentare, FDA solicitând studii de siguranță post-autorizare pentru aceste medicamente, studii care să investigheze riscul de aritmii.

Referințe

Studies show increased risk of heart rhythm problems with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal) in patients with heart disease. Disponibil la <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/studies-show-increased-risk-heart-rhythm-problems-seizure-and-mental-health-medicine-lamotrigine>

Boală pulmonară interstițială și pneumonită raportate la inhibitorii CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib, ribociclib)

CS III Dr. Camelia Bucșa
UMF Cluj-Napoca

Inhibitorii selectivi al kinazelor 4 și 6 dependente de ciclină (CDK4 și CDK6), abemaciclib, palbociclib și ribociclib sunt autorizați în Uniunea Europeană din anii 2016-2018 pentru tratamentul cancerului de sân de tip HR-pozitiv, HER2-negativ în fază avansată la nivel local sau metastazat în asociere cu un inhibitor al aromatazei sau fulvestrant.

În studiile clinice ale acestor medicamente s-au identificat reacții adverse precum boala pulmonară interstițială și pneumonita cu o frecvență variabilă. Pentru abemaciclib informațiile produsului arată că 3.4% dintre pacienții din studiile clinice au prezentat boală pulmonară interstițială sau pneumonită. Dintre aceste reacții adverse, 0.4% au fost severe conform terminologiei Common Terminology Criteria for Adverse Events, iar 0.1% au pus în pericol viața pacientului. Pentru palbociclib frecvența acestor reacții adverse de orice grad de severitate a fost de 1.4% și a celor severe de 0.1% fără a fi raportate cazuri care au pus în pericol viața pacientului. Pentru ribociclib informațiile produsului arată că au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială de orice grad de severitate cu o frecvență de 0.3% și a celor severe de 0.1%, fără cazuri în care să fie pusă în pericol viața pacientului.

De la autorizarea inhibitorilor CDK4/6 și până în ianuarie 2021 Agenția Medicamentului din Marea Britanie a primit 27 de rapoarte de boală pulmonară interstițială, pneumonită și alte coduri de diagnostic înrudite, dintre care 11 au fost fatale.

În urma revizuirii datelor de siguranță au fost actualizate informațiile din Rezumatul Caracteristicilor Produsului și prospect pentru a include atenționarea legată de riscul de boală pulmonară interstițială și pneumonită. În cazul în care pacienții sub tratament cu aceste medicamente prezintă simptome respiratorii noi sau agravate se va interveni prin ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea evenimentului.

Referințe

MHRA Drug Safety Update, Volume 14 Issue 11 June 2021. Disponibil la <https://www.gov.uk/drug-safety-update/cdk4-slash-6-inhibitors-abemaciclib-palbociclib-ribociclib-reports-of-interstitial-lung-disease-and-pneumonitis-including-severe-cases>

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 CERCETĂRI PRIVIND INFORMAREA ASUPRA MEDICAMENTULUI

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