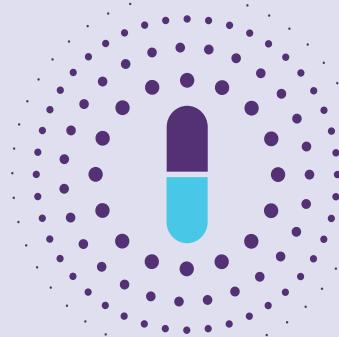


Da Diretora e do Editor

No âmbito das celebrações dos 30 anos do INFARMED, I.P., para assinalar o 30º aniversário do Sistema Nacional de Farmacovigilância e, pela primeira vez, o Dia da Farmacovigilância, o Infarmed organizou uma sessão comemorativa no passado dia 13 de dezembro. A sessão incluiu uma exposição de pósteres de trabalhos de investigação no âmbito da Farmacovigilância, selecionados de entre vários submetidos ao Infarmed.

Neste Número do Boletim e nos próximos publica-se um conjunto selecionado daqueles pósteres, para que assim os mesmos cheguem a um público nacional ainda mais alargado. Começamos por um trabalho que analisa o impacto da pandemia de COVID-19 no perfil das reações adversas (RAM) notificadas em geral. De seguida, duas unidades regionais de farmacovigilância ilustram o perfil das RAM recebidas no contexto da vacinação contra a COVID-19 em si. Nos trabalhos seguintes, analisaram-se dois subgrupos de populações imunizadas: mulheres e profissionais de saúde. Finalmente, dois outros estudos debruçam-se sobre RAM específicas: paralisia facial e reações oculares.



Portal RAM

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Notifique reações adversas [aqui](#).

FICHA TÉCNICA

Diretora: Márcia Silva
Editor (Coordenador): Rui Pombal
Corpo Redacional: Adriana Gamboa, Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Magda Pedro, Márcia Silva, Patrícia Catalão, João Paulo Fernandes, Luís Vítor Silva
Colaboração na Edição: Inocência Pinto
Conselho Consultivo: Conselho Direutivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa
Telefone: +351 217 987 100
Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt
Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.
ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed



Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registe-se [aqui](#)!



THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON SPONTANEOUS REPORTING OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE CENTRAL REGION OF PORTUGAL

Joana Abrantes^{1,2,3}, Inês Tavares^{1,2,3}, Ana Penedones^{1,2,3}, Daniel Figueiredo¹,
Diogo Mendes³, Carlos Alves^{2,3}, Francisco Batel Marques^{1,2,3}

1. Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal.; 2. DruSER.Net – Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; 3. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal;

www.aibili.pt

(Encore publication)

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has had an impact on several sectors of the society. Whether it has disrupted drug safety monitoring is yet to be determined.

AIM

To investigate whether the COVID-19 pandemic has had an impact on the proportions of spontaneous reports (SRs) of serious and unexpected adverse drug reactions (ADRs).

METHODS

SRs received by the Coimbra Pharmacovigilance Unit (UFC) between January 2017 and December 2021 were included, except for those containing COVID-19 vaccines as suspected medicines.

The SRs were categorized into two groups: pre-pandemic (2017-2019); and post-pandemic (2020-2021). The SRs were classified as serious or non-serious, and expected or unexpected, depending on the seriousness and expectedness of the suspected ADRs, according to the WHO criteria and the Summary of Product Characteristics [SmPC] of each suspected medicine, respectively.

To study the impact of the COVID-19 pandemic on the patterns of spontaneous reporting of suspected ADRs, two null hypotheses were proposed to test whether i) the seriousness, and ii) the expectedness were independent of the pandemic (i.e., if the pandemic has had no impact, then the proportions of SRs containing i) serious and ii) unexpected ADRs were expected to be the same in both periods). The qui-square test was used to test the hypotheses; p-values <0.001 were considered statistically significant.

Microsoft Excel® was used for the statistical analyses.

The COVID-19 pandemic has had not a significant impact on the proportions of SRs of serious or unexpected ADRs in the Central Region of Portugal. Further research should be carried out in other pharmacovigilance databases to understand if the present conclusions are applicable to other geographic regions.

RESULTS

A total of 1,311 and 657 SRs were received in the pre-pandemic and post-pandemic periods, respectively.

Of the 1,311 SRs received in the three pre-pandemic years, 1,012 (77%) were serious and 657 (13%) contained unexpected ADRs; of the 657 SR received during the two post-pandemic years, 434 (66%) were serious and 133 (20%) contained unexpected ADRs.

The changes from pre- to post-pandemic on both proportions of SRs containing serious (an absolute decrease of 11%; p=0.01) or unexpected ADRs (an absolute increase of 7%; p=0.01) were not statistically significant.

Figure 1: Distributions of serious ADRs of suspected ADRs reports between 2017 and 2021 in UFC

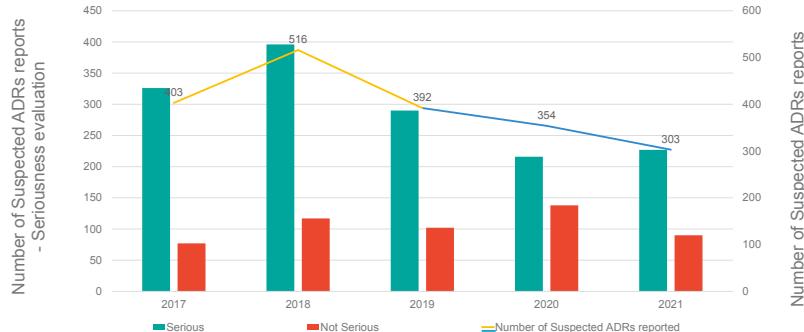
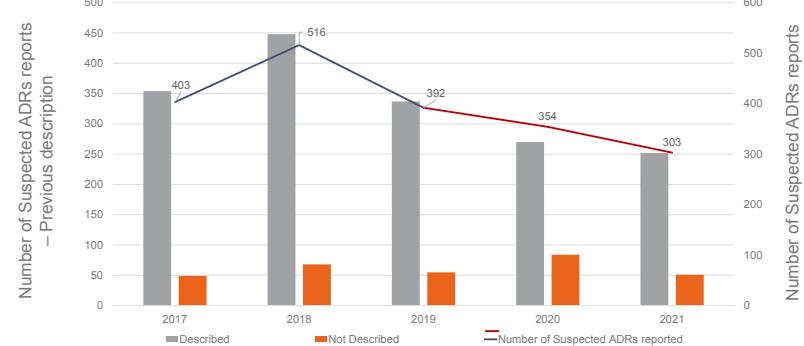


Figure 2: Distributions of unknown ADRs of suspected ADRs reports between 2017 and 2021 in UFC



The proportion of spontaneous reports of serious ADRs has decreased, and the proportion of spontaneous reports containing unknown ADRs has increased from the pre-pandemic to the post-pandemic period.

CONCLUSIONS

The COVID-19 pandemic has had not a significant impact on the proportions of SRs of serious or unexpected ADRs in the Central Region of Portugal. Further research should be carried out in other pharmacovigilance databases to understand if the present conclusions are applicable to other geographic regions.

FUNDING

Reações adversas notificadas para a Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior às vacinas usadas na imunização contra a COVID-19

Cristina Monteiro^(1,2*), Carina Amaro¹, Ana Paula Duarte^{1,2,3}

¹ Health Sciences Faculty, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

² UFBI – Pharmacovigilance Unit of Beira Interior, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

³ CICS-UBI - Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

(*Email: ufarmabi@ubi.pt)

Introdução

O COVID-19 é uma doença respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, que surgiu pela primeira vez em Wuhan em dezembro de 2019 e se tornou uma emergência de saúde pública, levando ao rápido desenvolvimento de vacinas. No entanto, tal como todos os medicamentos, as vacinas podem apresentar respostas nocivas e não intencionais, que podem ser notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). O objetivo deste estudo prendeu-se com a caracterização das reações adversas a medicamentos (RAMs) notificadas na região abrangida pela Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior (UFBI) entre dezembro de 2020 e dezembro de 2021.

Materiais e métodos

Este trabalho consiste num estudo observacional retrospectivo das notificações, em que o medicamento suspeito eram as vacinas contra a COVID-19, recebidas no SNF pela UFBI, considerando a Denominação Comum Internacional (DCI) de cada vacina e período de estudo (dezembro 2020-dezembro 2021). As notificações foram analisadas quanto ao género e faixa etária dos pacientes envolvidos, tipo de notificador, gravidade e RAMs de acordo com a terminologia System Organ Class (SOC) do dicionário médico para atividades regulamentares.

Resultados e discussão

Durante este período, foram administradas 2 vacinas de mRNA com nucleóside modificado e 2 vacinas com um vetor viral não replicativo. Este estudo englobou 2134 notificações correspondentes a 5685 RAMs. Os nossos resultados evidenciaram que as vacinas mais notificadas durante este período de estudo foram as vacinas mRNA (figura 1), estando a maioria das notificações associadas ao género feminino (figura 2) e à faixa etária dos 25 aos 49 anos (tabela 1). Os três grupos SOC mais frequentemente notificados foram “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, “Doenças do Sistema Nervoso”, e “Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos” (tabela 2), sendo que a maioria das RAMs foram consideradas “Não graves”. Em geral, as RAMs foram resolvidas em poucas horas ou dias sem sequelas, o que confirma um perfil de segurança favorável das vacinas.

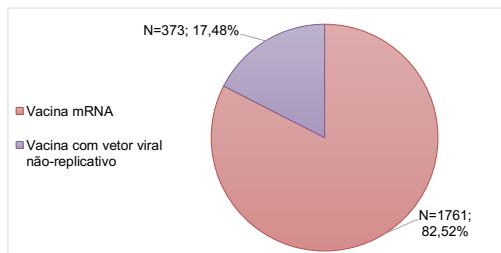


Figura 1- Caracterização das notificações de acordo com o tipo de vacina associada à RAM.

Tabela 1 - Distribuição das notificações tendo por grupo etário.

Grupo etário	Frequência	Percentagem (%)
[5-11]	0	0,0
[12-17]	7	0,33
[18-24]	108	5,06
[25-49]	1230	57,64
[50-64]	574	26,90
[65-79]	97	4,55
≥80	66	3,09
Desconhecido	52	2,44
Total	2134	100,00

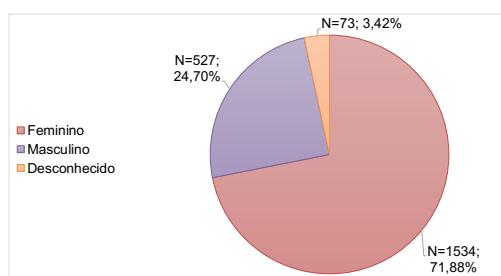


Figura 2 - Caracterização das notificações de acordo com o género.

Tabela 2 - Caracterização das RAMs por sistemas e órgãos afetados

Grupo SOC	Frequência	Percentagem (%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	2454	43,17
Doenças do Sistema Nervoso	1048	18,43
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	1015	17,85
...
Total	5685	100,00%

Conclusão

Este estudo confirmou o perfil de segurança destas vacinas e demonstrou a importância da Farmacovigilância na deteção e prevenção de RAMs..

Agradecimentos

Os dados presentes neste trabalho pertencem ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Os autores gostariam de agradecer à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED) por terem permitido a utilização dos dados.

Inês Tavares^{1,2}, Ana Penedones², Diogo Mendes², Carlos Alves², Francisco Batel Marques²

1. Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal.; 2. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

www.aibili.pt

INTRODUCTION

The pandemic caused by SARS-CoV-2 infection, responsible for the COVID-19 disease, motivated the accelerated clinical development of the vaccines currently available, due to the urgency in mass vaccination of the population. Consequently, the safety profile of these vaccines is incompletely established. There was a notable contribution on behalf of healthcare professionals and consumers in reporting suspected adverse reactions to the COVID-19 vaccines. Subsequently, it is necessary to identify and evaluate the reported unknown ADRs, as well as to disaggregate the information, providing a substantial contribution to the knowledge of the vaccines' safety profile, and its subsequent inclusion in the evaluation of benefit-risk ratio.

AIM

The primary objective of this study is to identify unknown ADRs for COVID-19 vaccines among SRs received by the UFC. The secondary objective of the study is to characterize unknown ADRs according to demographic variables (sex, age and reporter origin), seriousness and causality, as well as comparing unknown ADRs among the administered vaccines.

METHODS

The identification of COVID-19 vaccines currently used in Portugal was performed using the Infomed database. The information was further complemented with the data available on the European Medicines Agency (EMA) website. The identification and characterization of ADRs was performed through the analysis of SRs received by UFC in a 1-year period (from December 30th 2020, to December 31st 2021).

RESULTS

Four COVID-19 vaccines were identified as administered to the Portuguese population during the year of 2021: COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (tozinameran and elasomeran), COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), and COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]). The Pharmacovigilance Unit of Coimbra received 2322 spontaneous reports containing at least one adverse reaction associated with at least one COVID-19 vaccine: 1469 SRs (4382 ADRs) associated with COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (tozinameran), 476 SRs (1544 ADRs) associated with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]), 195 SRs (545 ADRs) associated with COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (elasomeran), 180 SRs (437 ADRs) associated with COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]) and 5 SRs (7 ADRs) for non-identifiable vaccines.

Figure 1: SRs received by the UFC according to previous knowledge (where applicable) and seriousness

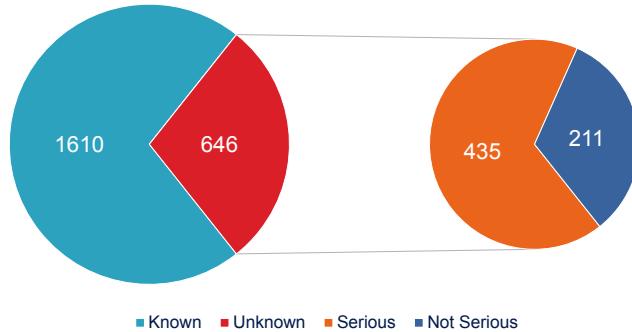
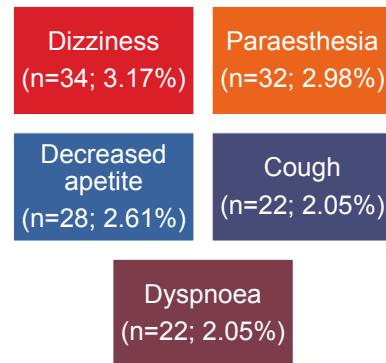


Figure 2: Top Five most frequently reported unknown ADRs



Of the identified SRs, 646 (30.75%) were Unknown. These SRs contained 1074 unknown ADRs, with the Top 5 pertaining to System Organ Classification (SOC) Nervous System Disorders, Metabolism and Nutrition Disorders and Respiratory, thoracic and mediastinal disorders. These ADRs are currently described in the SmPC of COVID-19 vaccines.

CONCLUSIONS

Spontaneous reporting allowed for the inclusion of many previously unknown ADRs in the Summary of Product Characteristics (SmPC) of all COVID-19 vaccines. This knowledge allows for the implementation advertences and precautions that contribute towards the well-being of the vaccinated population. The COVID-19 pandemic has allowed for the promotion of pharmacovigilance activities, in particular, spontaneous reporting. These efforts should be continuously maintained in order to combat the limitations of spontaneous reporting.

FUNDING

A Farmacovigilância das vacinas contra a COVID-19

Experiência de uma Unidade Regional

Madalena Melo¹, Ana Sofia Moreira², Luís Jacinto³, Henrique Couto⁴, Luísa Ferreira⁵, Fátima Oliveira⁶

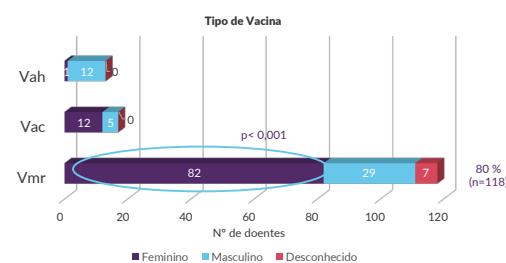
¹ Farmacêutica Assessora, Especialista em Farmácia Hospitalar, Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPER (HDESPD) e Coordenadora da Unidade de Farmacovigilância dos Açores (UFA); ² Assistente Hospitalar em Imunoterapia, HDESPD e UFA; ³ Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica Ramo de Farmácia, HDESPD e UFA; ⁴ Enfermeiro Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica, HDESPD e UFA; ⁵ Assistente Técnica HDESPD e UFA; ⁶ Assistente Hospitalar em Hematologia Clínica, HDESPD e Sub-Coordenadora da UFA

Introdução

Em dezembro de 2019 surgiu uma nova estirpe de Coronavírus, na China, responsável pelo síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a qual originou a doença por coronavírus 2019 (COVID-19) que evoluiu para uma pandemia. De forma a reduzir a suscetibilidade da população, a 27 de dezembro de 2020 iniciou-se a vacinação contra a COVID-19 em Portugal. O rápido processo de desenvolvimento destas vacinas gerou grande preocupação mundial sobre o seu perfil de segurança.

Resultados

N = 148 RAM, 64% (n=95) em mulheres
Idade média 42 anos (\pm 14)

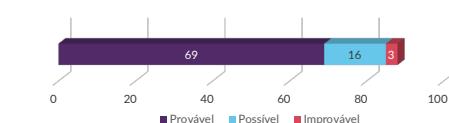


Vah: Vacina de vetor viral não-replicativo contra a COVID-19 (adenovírus humano)
Vac: Vacina de vetor viral não-replicativo contra a COVID-19 (adenovírus de chimpanzé)
Vmr: Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleosídeo modificado)

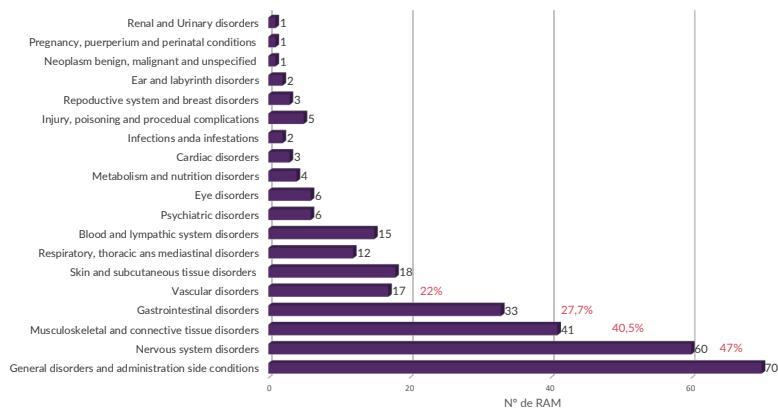
Na região Autónoma dos Açores, durante o ano de 2021, foram vacinados 202.529 utentes, dos quais 50,04% (101345) eram do sexo masculino e 49,96% (101184) do feminino.

Observaram-se 60% (n=88) de RAM graves.

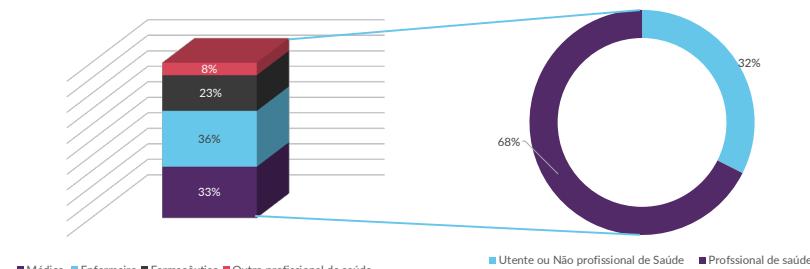
A imputação de causalidade foi considerada como provável em 78% (n=69) dos casos



Das RAM notificadas, 57% (n=84) afetaram mais do que um grupo System Organ Class-SOC (MedDRA)



Os notificadores foram profissionais de saúde em 68% (n=100) dos casos



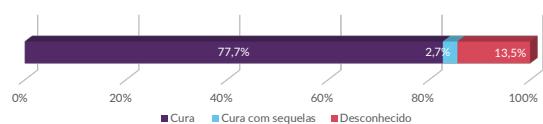
Objetivo

Caracterizar as reações adversas a medicamentos (RAM) notificadas à nossa Unidade Regional (UR) em 2021 e que se associaram à administração das vacinas com indicação para a imunização contra a COVID-19. Vacina de mRNA contra a COVID-19 (com nucleosídeo modificado) - Vmr, Vacina de vetor viral não-replicativo contra a COVID-19 (adenovírus de chimpanzé) - Vac e Vacina de vetor viral não-replicativo contra a COVID-19 (adenovírus humano) - Vah. Adicionalmente investigámos a existência de fatores de risco associados às diferentes RAM.

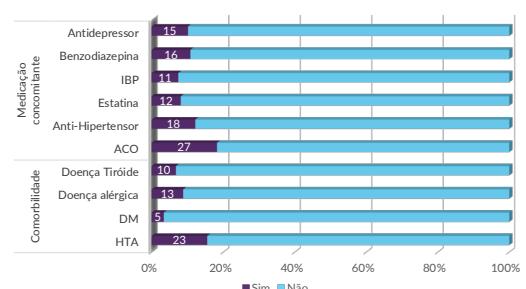
Métodos

Estudo retrospectivo com consulta e análise crítica das RAM relacionadas com as vacinas utilizadas contra a COVID-19 e que foram notificadas à nossa UR no ano de 2021. Analisaram-se as variáveis: dados do doente (idade, género, co-morbididades e medicação concomitante), identificação da vacina suspeita e dados das RAM notificadas (sintomas, gravidade, evolução clínica, tipo do notificador e resultado da imputação de causalidade nas RAM graves). A análise estatística foi realizada no software SPSS®.

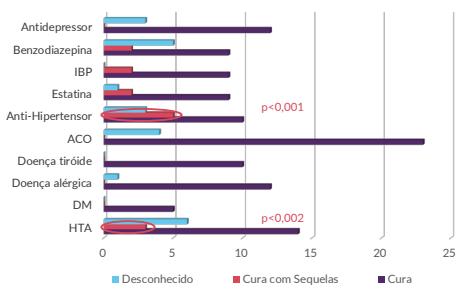
A maioria das RAM (77,7%, n=115) evoluíram para cura



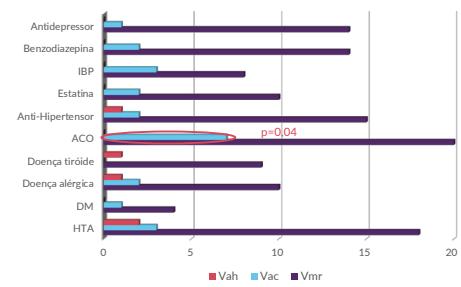
Co-morbididades e medicação concomitante



A presença de HTA/medicação anti-hipertensora associou-se à evolução para cura com sequelas



A toma concomitante de ACO evidenciou associação a RAM à Vac



A toma concomitante de ACO associou-se à ocorrência de Musculoskeletal and connective tissue disorders p=0,002 (n=14)

Conclusão

A maioria das RAM notificadas ocorreram em adultos e mulheres, tendo sido a vacina mais implicada a Vmr. Os grupos SOC mais frequentemente afetados estão de acordo com o descrito na literatura sobre as reações adversas às vacinas contra a COVID-19. Na amostra estudada, a presença de HTA/medicação anti-hipertensora parece ser um fator de risco para evolução desfavorável das RAM e a toma concomitante do grupo SOC MCTD. Tendo em conta os resultados, os controladores são pertinente estudar a contribuição destas associações na notificação de RAM e o seu impacto na evolução das RAM. Apesar das suas limitações, as notificações espontâneas continuam a constituir uma das principais metodologias na recolha de informação sobre segurança pós-ALM, sendo essencial para a Farmacovigilância.

Women's health and COVID-19 vaccination

Assessment of adverse reactions communicated to the Portuguese National Pharmacovigilance System

Paiva, P.^{1,2}; Fernandes, J.²; Silva, M.²

¹ Unidade de Farmacologia Clínica, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Coimbra, Portugal
² INFARMED – National Authority of Medicines and Health Products - I.P., Directorate for Risk Management for Medicines, Lisboa, Portugal

INTRODUCTION

Women's health encompasses the physical, social, emotional and material dimension. The Portuguese National Pharmacovigilance System has received reports of several suspected adverse reactions closely linked to female health after inoculation of COVID-19 vaccines, such as breast changes and changes in the cycle or duration of the menstrual period, which directly impacts women's health and her quality of life¹.

Safety updates were recently published by the European Medicines Agency regarding Tozinameran and Elasomeran, where it is recommended that heavy menstrual bleeding should be added to the vaccine's product information as a side effect of unknown frequency. However, healthcare professionals and patients are encouraged to continue to report cases of menstrual disorders following COVID-19 vaccination².

AIM

We aim to identify and describe the number of Individual Case Safety Reports (ICSR) that include adverse reactions related to women's health.

METHODS

We conducted a retrospective search on Portal RAM, between December 27, 2020 and September 30, 2022, using the MedDRA primary System Organ Class (SOC) Reproductive System and Breast Disorders. Selected reports included females aged 18 years and above where at least one of the medicinal products identified as suspect/interaction was one of the COVID-19 vaccines.

RESULTS

We found for the studied period 362 ICSR, with an average age of 39.9 ± 11.7 years, containing 455 adverse reactions belonging to the primary SOC Reproductive System and Breast Disorders. Overall, the most reported MedDRA preferred terms (PTs) were Menstrual Disorder (MD) (75|16.5%), Heavy Menstrual Bleeding (HMB) (56|12.3%) and Breast Pain (33|7.3%).

The age group from 31 to 40 was the one with the highest number of adverse reactions reported (ARR) (125|34.5%), followed by the age group of 41 to 50 years (113|31.2%). The PTs most reported for these age groups were MD (35|22.9%) and HMB (24|16.1%), respectively.

58.4%

266 ARR (58.4%)
were classified as
"Non-Serious"

29.7%

135 ARR (29.7%)
were classified as
"Clinically Relevant"

11.2%

51 ARR (11.2%)
were classified as
"Incapacity"

0.7%

3 ARR (0.7%) were
classified as
"Hospitalisation"

303

Tozinameran vaccine had the highest absolute number of adverse reactions reported - 303 (66.6%). The majority occurred after inoculation of the second dose.

2.6

Elasomeran vaccine had the highest incidence of adverse reactions reported (2.6 ARR/100.000 administered doses).

1

Elasomeran vaccine had the highest incidence of serious adverse reactions reported (1 serious ARR/100.000 administered doses).

Menstrual Disorder and Heavy Menstrual Bleeding were the most frequent reactions for Tonizameran and Elasomeran (48|15.8% vs 21|21.9% and 39|12.9% vs 12|12.5%, respectively).

CONCLUSION

The impact of medicines on women's health is a topic of great importance with increasing prominence, however, the approach to it becomes complex and difficult, since subjective component prevails. Some of the reported PTs identified by our study are not possible to quantify and/or specify, which does not allow us to say with certainty whether the change presented in the ICSR is confirmed or not. The assessment becomes even more difficult since many of the terms may have other confounding factors and might not be associated with the inoculation of COVID-19 vaccines.

It is therefore important to design and develop strategies in order to gather pertinent and relevant information that allows a robust assessment and as accurate as possible, in order to be able to timely minimize the potential risk inherent of medicines, thus ensuring women's health.

Literature



Acknowledgements

INFARMED – National Authority of Medicines and Health Products - I.P., Directorate for Risk Management for Medicines, Lisboa, Portugal and Unidade de Farmacologia Clínica, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Coimbra, Portugal



Inês Tavares^{1,2,3}, Ana Penedones^{1,2,3}, Joana Abrantes^{1,2,3}, Diogo Mendes³, Carlos Codeço⁴, Graça Rigueiro^{2,4}, Carlos Alves^{2,3}, Francisco Batel Marques^{1,2,3}

1. Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal; 2. DruSER.Net – Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; 3. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; 4. IPO-C – Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E., Coimbra, Portugal

www.aibili.pt

(Encore publication)

INTRODUCTION

The Portuguese government put into practice a vaccination plan soon after the approval of the first COVID-19 vaccine, prioritizing healthcare professionals (HCPs) and other population groups at risk.

AIM

To characterize the case reports of adverse drug reactions (ADRs) associated with the administration of COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (tozinameran) to HCPs in a Portuguese oncology hospital (IPO Coimbra).

METHODS

This study was a nine-month prospective, observational study following a cohort event monitoring approach focused on signalling ADRs associated with the administration of COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (tozinameran) to HCP in IPO Coimbra. The case reports of ADRs were sent to the Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC) between 14/01/2021 and 13/10/2021. The population of HCP was characterized according to gender and age distribution. The seriousness of ADRs was assessed for each individual case in accordance with WHO criteria. ADRs were coded with MedDRA® version 24.0 (System Organ Classification [SOC] and Preferred Term [PT]). ADRs were classified as "expected" or "unexpected" according to their description in the Summary of Product Characteristics (SmPC) of COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (tozinameran).

RESULTS

A total of 816 HCPs were inoculated with at least one dose of the vaccine. The case reports of ADRs concerned 469 (57.5%) HCPs: 386 (82.3%) females; 642 (78.7%) aged 30–59 years old. Of the 469 case reports, 24 (5%) were assessed as serious, 44 (9.4%) as unexpected, and 11 (2.3%) as both serious and unexpected. The 469 case reports contained a total of 1,955 ADRs. The 11 case reports classified as both serious and unexpected contained a total of 17 ADRs, including hyperhidrosis and paraesthesia.

Figure 1: Overview of Serious, Unexpected and Serious + Unexpected case reports

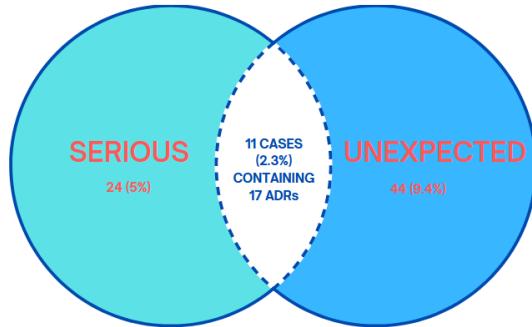
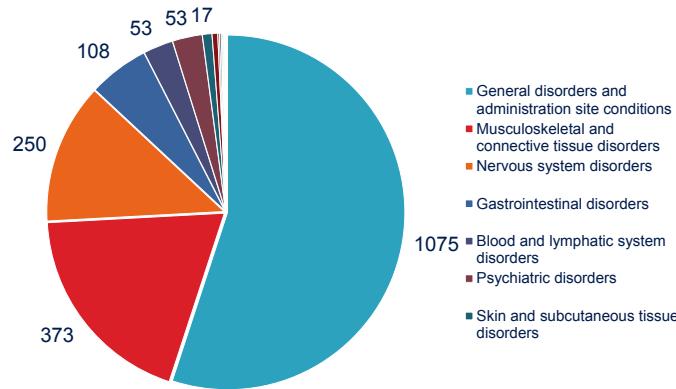


Figure 2: Distribution of individual ADRs per System Organ Classification (SOC)



"General disorders and administration site condition" (n=1,075; 54.9%), such as vaccination site pain, chills and vaccination site swelling; "Musculoskeletal and connective tissue disorders" (n=373; 19.1%), including myalgia and arthralgia; and "Nervous system disorders" (n=250; 12.8%), including headache, were the most frequently reported ADRs, which is in line with the SmPC of the vaccine.

CONCLUSIONS

The results of this study bring value to the characterization of the safety profile of Comirnaty® since the use of a cohort of individuals allows to estimate frequencies of ADRs in the real-world. Further, serious, and unexpected ADRs were identified. Importantly, this type of safety data was further included in the SmPC of the vaccine. In conclusion, the results are in favor of the positive benefit-risk ratio of COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) (tozinameran) and reinforce the importance of post-marketing pharmacovigilance to increase knowledge on drug safety.

FUNDING

Bell's Palsy after COVID-19 vaccination

Assessment of Individual Case Safety Reports communicated to the Portuguese National Pharmacovigilance System

Paiva, P.¹; Fernandes, J.²; Silva, M.²

¹ Unidade de Farmacologia Clínica, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Coimbra, Portugal

INTRODUCTION

Peripheral Facial Palsy results from facial nerve dysfunction, being the primary form its most common etiology, with about 75% of cases. The most typical example is idiopathic palsy, also known as Bell's Palsy (BP). BP manifests itself in both sexes, being more incident between 30 and 50 years, being more incident between 60 and 70 years^{1,2,3,4}.

The Portuguese National Pharmacovigilance System (SNF) has received reports of BP cases after inoculation with COVID-19 vaccine. Since the diagnosis of this entity is essentially clinical, it is necessary that the reports have enough information to reflect this verdict, in order to understand the degree of diagnostic certainty which is essential for instance to the management of safety signal process.

AIM

We aim to explore the degree of diagnostic certainty of the reports associated with Bell's Palsy, in addition to making its description and assessing its causal relationship.

METHODS

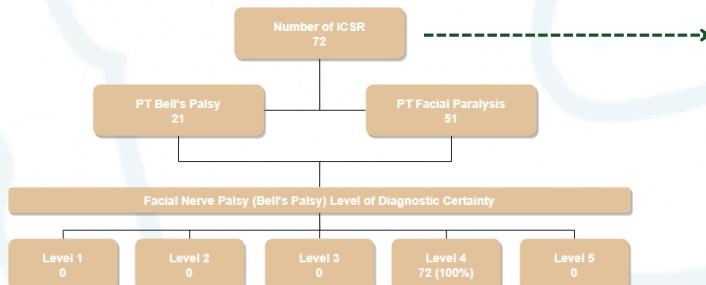
We conducted a retrospective search on the Portal RAM between December 27, 2020 and September 30, 2022, using the MedDRA preferred terms (PT) Bell's Palsy and Facial Paralysis. Selected reports included patients aged 18 years and over where at least one of the medicinal products identified as suspect/interaction was one of the COVID-19 vaccines.

The causality assessment was performed by both the Global Introspection Method - using as an expression of the evaluation the terminology of the classification of the World Health Organization - as by Liverpool algorithm⁵. For the evaluation of diagnostic certainty, the Brighton Collaboration algorithm specific to BP was used³.

RESULTS

We found for the studied period 72 Individual Case Safety Reports (ICSR), with an average age of 52.6 ± 18.5 years. The majority of ICSR refers to women (48 | 66.7%), being the age group of 41 to 50 years the one that registered the largest number of cases (14 | 19.4%). Regarding the seriousness assessment, the greater part of the cases was classified as "Clinically Important" (50 | 70%).

Among the Covid-19 vaccines reported as suspect Tozinameran had the highest absolute number of cases (47 | 65.3%). The majority occurred after inoculation of the first dose. Chimpanzee adenovirus vector had the highest incidence (0.6/100.000 doses administered).



Causality Assessment	Global Introspection			
	Definite	Probable	Possible	Unlikely
Liverpool algorithm	Definite	-	-	1 (1.4%)
	Probable	1 (1.4%)	9 (12.5%)	5 (6.9%)
	Possible	-	4 (5.5%)	47 (65.3%)
	Unlikely	-	-	3 (4.2%)

On the assessment of the level of diagnostic certainty and despite the fact of containing PT Facial Paralysis (51 | 70.8%) or PT Bell's Palsy (21 | 29.2%), level 4 has been assigned to all ICSR after using the Brighton Collaboration algorithm.

A predominance of cases (47 | 65.3%) had an assessment of "Possible", both through the usage of the Global Introspection Method, as well as the Liverpool algorithm.

CONCLUSION

Although efforts are still needed to minimize underreporting of adverse reactions in Portugal, it is of increasing importance to have a bigger focus on the quality of information present in ICSR. Scarce or incomplete information impacts both on the causality assessment and on the degree of diagnostic certainty as the results of our study illustrates, where 100% of ICSR were included in level 4, meaning that we did not have enough information to satisfy any level of certainty.

It is important to develop strategies so that SNF receive reports with the needed information for a robust assessment aiming an effective monitoring of drug safety.

Literature



Acknowledgements

INFARMED – National Authority of Medicines and Health Products- I.P., Directorate for Risk Management for Medicines, Lisboa, Portugal and Unidade de Farmacologia Clínica, do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Coimbra, Portugal

Reações Adversas Oculares a Vacinas Contra a COVID-19 - Casos Recebidos no Ano 2021

Bragança, Fátima; Mousinho, Cristina
DGRM/INFARMED, I.P.
farmacovigilancia@infarmed.pt

Introdução

A COVID-19 assinalada pela OMS como **pandemia em 11 de março de 2020** despoletou o rápido desenvolvimento de **vacinas** cuja utilização ainda se iniciou no final do mesmo ano. Na prática clínica a opinião é consensual, a vacinação e a subsequente administração do reforço, são um fator epidemiológico vital para mitigar os efeitos devastadores da pandemia de COVID-19. No entanto, é essencial que profissionais de saúde e investigadores avaliem as suspeitas de reações adversas decorrentes da vacinação.

A Farmacovigilância assume um papel preponderante na utilização segura das vacinas contra a COVID-19 (VacCOVID) face às autorizações condicionais concedidas. Ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foram comunicadas **reações adversas oculares (RAMOC)** às VacCOVID, consideradas relevantes na rotina diária dos utentes. Assim, é fundamental investigar a suspeita de relação entre vacinação contra COVID-19 e a ocorrência de complicações oculares.

Objetivo

Caracterizar os casos RAMOC às VacCOVID recebidos em 2021 no SNF.

Métodos

Os casos foram selecionados no **Portal RAM**, base de dados do SNF, através da Terminologia Médica Internacional **MedDRA** (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) pela Classe de Órgão e Sistema (SOC) designada por *Eye disorders* e através da Clasificação Internacional **ATC** (*Anatomical Therapeutic Chemical*), por pesquisa dos casos com os códigos: *Other Vaccines*, *Other viral vaccines ou Covid-19 vaccines*, atribuídos ao longo dos meses às VacCOVID. As variáveis estudadas foram: **via da notificação - direta para a Autoridade** pelos profissionais de saúde e utentes ou **indireta** através da comunicação aos **TAIM**, tipo de notificador, sexo e idade do doente, tipo de vacina, critério de gravidade da RAMOC, **as mais notificadas** e se descrevem no RCM e FI das VacCOVID.

Resultados

Estudo observacional e retrospectivo. Foram identificados **520 casos** com RAMOC a VacCOVID comunicados ao SNF de 01/01/2021 a 31/12/2021. O mês de julho apresenta o maior n.º de casos recebidos (92), acima do dobro da média dos restantes meses (40) e novembro, o menor n.º (7) de casos (Fig.1). Por via direta foram recebidos 53% dos casos com RAMOC e por via indireta através da EMA, enviados pelos TAIM, os restantes 47% (Fig.2).



Figura 1. Evolução mensal no SNF -casos RAMOC em 2021



Figura 2. Via da notificação – direta e indireta (TAIM)

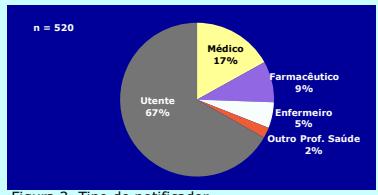


Figura 3. Tipo de notificador

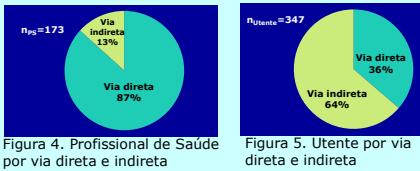
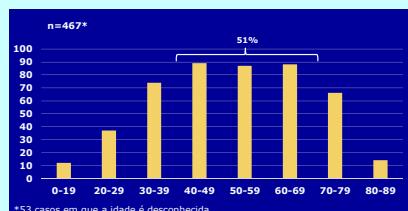


Figura 4. Profissional de Saúde por via direta e indireta



Figura 5. Utente por via direta e indireta



*53 casos em que a idade é desconhecida

Figura 6. Grupo etário

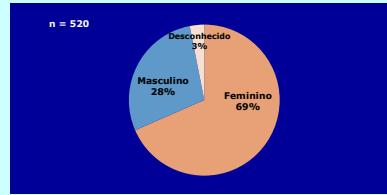


Figura 7. Sexo do doente

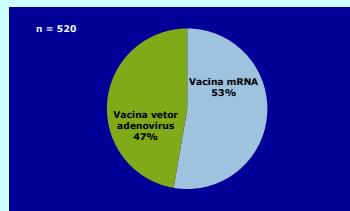


Figura 8. Casos de RAMOC - Tipo de VacCOVID

No universo dos notificadores 17% dos casos são de médicos, 9% de farmacêuticos, 5% de enfermeiros, 2% de outros prof. de saúde e destacam-se **67% de casos enviados por utentes** (Fig. 3), dos quais 64% comunicados por via indireta (Fig. 5). Nos prof. de saúde, foram 87% que notificaram os casos por via direta (Fig.4).

Nos grupos etários destacam-se 51% dos casos nos grupos dos 40 aos 69 anos. (Fig. 6). Na variável sexo do doente, identificam-se 69% dos casos no sexo feminino, (Fig. 7).

Relativamente às vacinas administradas, 53% dos casos de RAMOC são a vacinas mRNA e os restantes 47%, a vacinas de vetor adenovírus (Fig. 8).

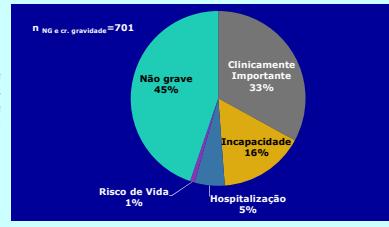


Figura 9. RAMOC Não graves e Critério de gravidade

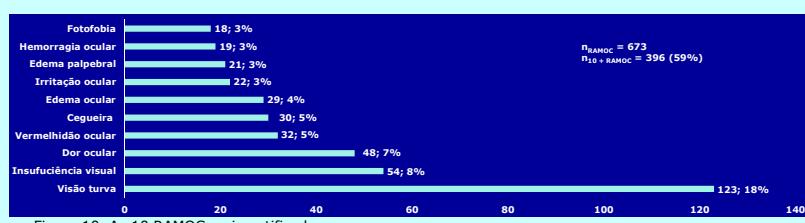


Figura 10. As 10 RAMOC mais notificadas

Das 673 RAMOC identificadas, 138 (21%) motivaram hospitalização ou incapacidade, das quais as 10 mais frequentes foram: visão turva, insuficiência visual, cegueira, dor ocular, fotofobia, oclusão da veia da retina, nistagmo, edema ocular, hemorragia ocular e astenopia (Fig. 11).

Das RAMOC mais notificadas as que mais contribuíram para a hospitalização ou incapacidade foram: visão turva, insuficiência visual, cegueira, dor ocular, fotofobia, edema ocular e hemorragia ocular.

Nos RCM e FI das VacCOVID **não se encontram descritas** RAMOC.

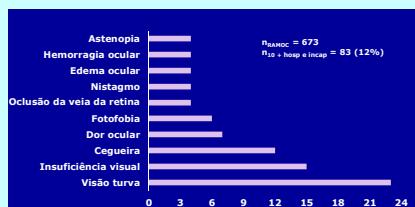


Figura 11. As 10 mais RAMOC –Hosp. ou Incapacidade

Conclusões

A comunicação direta das RAMOC ao SNF foi a forma preferencial dos profissionais de saúde, mas os utentes optaram mais pela via indireta através dos TAIM. O maior n.º de casos recebidos em julho de 2021 poderá estar relacionado com o aumento do n.º de vacinados para a obtenção do certificado para viajar.

De salientar que a maioria das RAMOC à VacCOVID foram comunicadas por utentes a comprovar o impacto que tiveram na sua rotina diária. Cerca de metade (49%) foram consideradas clinicamente importantes ou motivaram incapacidade.

O sexo feminino destaca-se por estar provavelmente, mais atento à sua saúde. Os grupos etários dos 40 aos 69 anos apresentam mais de metade dos casos (51%) eventualmente, por terem maior n.º de indivíduos vacinados. Não se verificaram diferenças relevantes entre a ocorrência de RAMOC a vacinas mRNA ou a vacinas de vetor adenovírus.

Nas RAMOC mais notificadas encontram-se as que mais motivaram hospitalização ou incapacidade. As RAMOC não se encontram descritas nos RCM e FI das VacCOVID o que poderá contribuir para a menor notificação dos profissionais de saúde face aos utentes.

É relevante para o conhecimento do perfil de segurança das VacCOVID, desenvolver esforços para melhorar a qualidade da informação que é enviada para a análise dos casos. Justifica-se a continuação de uma monitorização estreita das RAMOC à VacCOVID a fim de evidenciar relações de causalidade mais robustas que possam nortear e implementar as medidas de minimização do risco adequadas para a salvaguarda da saúde pública.

Bibliografia

- Sen M, Honavar SG. After the Storm: Ophthalmic Manifestations of COVID-19 Vaccines. Indian J Ophthalmol 2021;69:3398-420.
- Haseeb, A.A.; Solymar, O.; Abushanab, M.M.; Abo Obala, A.S.; Elhusseiny, A.M. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. Vaccines 2022, 10, 342. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020342>

Possíveis Mecanismos de Ação de Reações Adversas Oculares a Vacinas Contra a COVID-19

O pôster da página anterior caracteriza os casos de reações adversas oculares (RAMOC) a vacinas, recebidos em 2021 no Sistema Nacional de Farmacovigilância. Na literatura científica são sugeridos mecanismos de ação para as RAMOC com vacinas contra a COVID-19 (VacCOVID).

Os casos de suspeita de RAM oculares comunicados ao SNF ocorreram tanto após vacinas mRNA como após vacinas de vetor adenovírus. As RAM oculares às VacCOVID são comuns, ocorrendo **maioritariamente de forma moderada e transitória**.

A pálebra, a superfície ocular e a córnea são estruturas oculares que se podem observar facilmente, podendo assim as respetivas RAM ser identificadas de imediato. As RAM que ocorrem na **pálebra** são transitórias, limitadas e caracterizadas por edema eritematoso unilateral e *rash* de cor púrpura bilateral. Podem ocorrer poucas horas após a vacinação ou até uma semana depois. Os mecanismos propostos incluem a reação induzida por complemento e o mimetismo molecular com resposta autoimune.

Ao nível do segmento anterior do olho, a **rejeição de enxerto da córnea** é a RAM a VacCOVID mais comum e apresenta-se com diminuição da visão, eritema, fotofobia com ou sem dor, edema do enxerto, dobras de Descemet e alteração da câmara anterior. Embora mais frequente após a segunda dose, ocorreu em diversos casos cerca de 5 dias após a 1.^a dose da vacina. Os mecanismos sugeridos são o aumento da resposta imunológica induzida pelas VacCOVID e a reatividade cruzada de células T (específicas para o antígeno do vírus) com o antígeno leucocitário humano (HLA) das células endoteliais do aloenxerto da córnea, o aumento da permeabilidade vascular após a vacinação e a presença de mRNA no humor aquoso após uma infecção anterior de COVID 19. A vacina contra a COVID 19 induz também uma forte resposta de anticorpos com células CD4+ Th1, as quais são também mediadoras da rejeição do enxerto da córnea.

A **úvea** e a **retina** são as estruturas do **segmento posterior do olho** mais envolvidas nas RAM oculares. Os casos comunicados de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKh) são caracterizados por início agudo de perda bilateral indolor da visão, inflamação granulomatosa da câmara anterior e descolamento exsudativo da retina. A Síndrome VKH é uma doença autoimune multissistémica mediada por células T contra melanócitos, com sintomas oculares, neurológicos, audiovestibulares e dermatológicos. Pode resultar de uma reação de hipersensibilidade induzida pelas células T e B, de uma reação inflamatória a um adjuvante da vacina ou da sensibilização a antígenos melanócitos por antígenos virais. As vacinas mRNA, apesar de não possuírem antígeno viral ou adjuvantes, induzem a imunidade humoral, a resposta imunológica de células T citotóxicas e de células T helper (CD4+), as quais podem potencialmente desencadear a resposta inflamatória.

Os casos de **uveíte** ocorreram poucas horas após a 1.^a dose e com um intervalo de até 20 dias após a 2.^a dose de vacina de mRNA. As uveítides induzidas por vacinas ocorrem com mais frequência quando são administradas duas ou mais vacinas simultaneamente. A uveíte às vacinas é uma RAM comum, sendo que a uveíte do segmento anterior do olho é moderada e transitória, enquanto a uveíte do segmento posterior e a panuveíte são mais graves. Além do mimetismo molecular entre os fragmentos peptídicos da vacina e os próprios peptídeos da úvea, foram também sugeridas a hipersensibilidade retardada e a deposição de imunocomplexos como desencadeadores da inflamação. São ainda sugeridos mecanismos por estimulação da produção de citocinas, modificação de antígenos de superfície e indução de novos antígenos com mimetismo molecular para antígenos do tecido do hospedeiro, ativação das células B policlonais e reação a adjuvantes da vacina.

A maioria das RAM neuro-oftálmicas a VacCOVID-19 são transitórias, moderadas e de resolução espontânea. Na perda de visão aguda relacionada com o nervo óptico, há escurecimento súbito do campo da visão e distorção visual que poderá ser explicado por vasoespasmo arterial agudo.

As RAMOC às VacCOVID não estão descritas nos RCM respetivos. O nexo de causalidade de todas as RAMOC notificadas não é certo e apenas se poderá vir a confirmar ou infirmar de forma robusta com mais dados e estudos em grande escala. É importante os profissionais de saúde em geral e os oftalmologistas em particular terem presente a possibilidade de RAM oculares após a administração de diferentes vacinas. A notificação destas suspeitas de RAM é essencial para melhorar a base de conhecimento nesta área.

Fátima Pereira de Bragança

BIBLIOGRAFIA SELECIONADA

- Abousy M, Bohm K, Prescott C, Bonsack JM, Rowhani Farid A, Eghrari AO. Bilateral EK rejection after COVID 19 vaccine. *Eye Contact Lens* 2021;47:625 8.
- Crnej A, Khoueir Z, Cherfan G, Saad A. Acute corneal endothelial graft rejection following COVID 19 vaccination. *J Fr Ophtalmol* 2021;44:e445 7.
- ElSheikh RH, Haseeb A, Eleiwa TK, Elhusseiny AM. Acute uveitis following COVID 19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;1 3.
- Goyal M, Murthy SI, Annum S. Bilateral multifocal choroiditis following COVID 19 vaccination. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:753 7.
- Goyal M, Murthy SI, Srinivas Y. Unilateral retinal vein occlusion in a young, healthy male following Sputnik V vaccination. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:3793-4.
- Koong LR, Chee WK, Toh ZH, Ng XL, Agrawal R, Ho SL. Vogt Koyanagi Harada disease associated with COVID 19 mRNA vaccine. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;1 4.
- Sen M, Honavar SG. After the Storm: Ophthalmic Manifestations of COVID 19 Vaccines. *Indian J Ophthalmol* 2021;69:3398-420.

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que materiais? Data de publicação online
Ácido desoxicólico <i>Belkyra</i>	Médicos: cirurgia plásticas Doentes	<u>Guia para uma administração segura</u> 02-11-2022
Alemtuzumab <i>Lemtrada</i>	Médicos: neurologia Doentes	<u>Guia do Profissional de Saúde</u> <u>Guia do Doente</u> <u>Cartão de Alerta</u> 30-11-2022
Atezolizumab <i>Tecentriq</i>	Doentes	<u>Guia do Doente</u> 16-11-2022
Caplacizumab <i>Cablivi</i>	Doentes	<u>Cartão de alerta</u> 28-12-2022
Crizotinib <i>Xalkori</i>	Doentes	<u>Guia (com cartão do doente)</u> 15-12-2022
Faricimab <i>Vabysmo</i>	Doentes	<u>Guia do doente/cuidadores</u> <u>Versão áudio</u> 28-12-2022
Olipudase alfa <i>Xenpozyme</i>	Médicos: potenciais prescritores do medicamento das especialidades de hematologia, medicina interna, hepatologia (gastroenterologia), pediatria (doenças metabólicas), Centro Nacional Coordenador para o Diagnóstico e o Tratamento das Doenças Lisossomais Enfermeiros: envolvidos no tratamento/acompanhamento destes doentes Doentes	<u>Guia para profissionais de saúde em contexto de perfusão no domicílio</u> <u>Guia do Doente</u> 23-11-2022
Pirfenidona <i>Pirfenidona Sandoz</i>	Médicos: Pneumologia	<u>Lista de verificação</u> 23-11-2022
Teclistamab <i>Tecvayli</i>	Doentes	<u>Cartão do doente</u> 02-11-2022



Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar

DCI	Público-alvo	Que materiais?
Medicamento		Data de publicação <i>online</i>
Trastuzumab deruxtecano <i>Enhertu</i>	Médicos: oncologia Enfermeiros: oncologia Farmacêuticos: hospitalares	<u>Guia do Profissional de Saúde (doença pulmonar intersticial/pneumonite)</u> <u>Guia do Profissional de Saúde para a prevenção de erros de medicação resultantes de confusão entre medicamentos</u> <u>Cartão do doente: potenciais problemas pulmonares</u>
	Doentes	02-11-2022
Trastuzumab emtansina <i>Kadcyla</i>	Médicos: oncologia, radioterapia, cirurgia geral, ginecologia e medicina interna (responsáveis pela senologia e com experiência na utilização de terapêuticas anti-HER2) Enfermeiros: hospitalares Farmacêuticos: hospitalares	<u>Guia para profissionais de saúde</u>
		22-11-2022

Compilado por Patrícia Catalão

O que significam?

AIM Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** Marketing Authorisation

EMA Agência Europeia do Medicamento – do inglês European Medicines Agency

FI Folheto Informativo – em inglês *PL Patient Leaflet*

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** Adverse Drug Reaction

RCM Resumo das Características do Medicamento – em inglês **SmPC** Summary of Product Characteristics

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI	Público-alvo	Que comunicação?
Medicamento		Data de publicação online
Crizotinib <i>Xalkori</i>	Médicos: diretores de serviço de instituições hospitalares com especialidades de oncologia, pediatria, hematologia e oftalmologistas dessas instituições. Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares	<u>Alterações da visão, incluindo risco de perda visual grave, e necessidade de monitorização de doentes pediátricos</u> 08-11-2022
Cloromadinona/ nomegestrol <i>Belara, Chariva, Clarissa, Libeli, Lutenny, Zoely</i>	Médicos: endocrinologia, ginecologia, medicina geral e familiar, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal, Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução e Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar	<u>Medidas para minimizar o risco de meningioma</u> 09-11-2022
Ibrutinib <i>Imbruvica</i>	Médicos: hematologia, oncologia e cardiologia, a nível hospitalar Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares	<u>Novas medidas de minimização de risco, incluindo recomendações de modificação da dose, devido a risco aumentado de acontecimentos cardíacos graves</u> 03-11-2022
Vandetanib <i>Caprelsa</i>	Médicos: medicina nuclear e endocrinologia oncológica (tiroide) Farmacêuticos: dos serviços farmacêuticos dos hospitais que tratam doentes com cancro medular da tiroide irressecável	<u>Restrição de indicação</u> 20-12-2022
Terlipressina <i>Glypressine, Terlipressina Altan, Terlipressina EVER Pharma</i>	Médicos: hepatologia, gastroenterologia, medicina interna, nefrologia, anestesia, cuidados intensivos e especialistas dos centros de transplante hepático Farmacêuticos: das farmácias hospitalares dos hospitais que adquirem medicamentos contendo terlipressina	<u>Insuficiência respiratória grave ou fatal e sepsis/choque séptico em doentes com Síndrome Hepato-Renal (SHR) de tipo 1</u> 02-12-2022

Compilado por Patrícia Catalão