



Secția Farmacovigilență și Studii
Clinice (SFSC)
Agenția Medicamentului și
Dispozitivelor Medicale
Str. Korolenko 2/1
Chișinău, MD-2028
+373 22 884 338
farmacovigilenta@amdm.gov.md

CUPRINS

Editorial

Asocierea dintre durată
menstrual și vaccinarea
ciclului covid-19.....1

Știați că...?2

Editorial

Vaccinuri covid-19: dezvoltare, evaluare,
aprobare,
monitorizare.....3

Intrebări și răspunsuri.....3

Ce înseamnă indicele UV?.....4

Sindromul Stevens-Johnson.....5

Cazuri marcante de farmacovigilență SFSC
.....6

Recomandări PRAC privind semnalele de
siguranță: Durvalumab -mielită
transversală.....7

Au participat la elaborarea acestui număr:
Elizaveta Tentiuc, Diana Dragan (Lille,
Franța), Ecaterina Guzinski

EDITORIAL

ASOCIEREA DINTRE DURATA CICLULUI MENSTRUAL ȘI
VACCINAREA COVID-19

1

Un studiu al Institutului Național de Sănătate American (National Institute of Health- NIH), publicat în jurnalul științific „BMJ Medicine” confirmă că vaccinarea împotriva COVID-19 este asociată cu o modificare „ușoară” și „probabil temporară” a duratei ciclului menstrual, dar fără a cauza modificarea duratei menstruației.

Primele date referitoare la potențialele dereglări menstruale post-vaccinare anti-COVID au fost deja publicate în ianuarie anul trecut în jurnalul științific „Obstetrics and Gynaecology”. Analiza datelor privind 4.000 de femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, inclusiv 2.400 vaccinate, a arătat o prelungire statistic minimă (mai puțin de o zi în medie) și tranzitorie (revenirea la normal după două cicluri) a ciclului menstrual.

În continuarea acestei lucrări, cercetătorii au folosit de această dată datele anonimizate a 19.622 de persoane cu vârste cuprinse între 18 și 45 de ani, utilizatori ai aplicației de monitorizare a fertilității, "Natural Cycles", din Regatul Unit (32%), din Statele Unite și Canada (29%) sau din Europa (34%). Ca și în studiul anterior, colectarea datelor a acoperit cel puțin trei cicluri consecutive înainte de vaccinare și cel puțin un ciclu după.

Dintre participantele la studiu, 4686 nu au fost vaccinate.
Persoanele vaccinate primiseră:

- 66,48% - vaccinul Pfizer-BioNTech
- 17,46% - cel de la Moderna
- 9,06% - cel de la Oxford AstraZeneca
- 1,89% - cel de la Johnson & Johnson.

În comparație cu cele nevaccinate, participantele vaccinate au înregistrat o creștere medie a duratei ciclului menstrual de 0,71 zile după prima doză și 0,56 zile după a doua. S-a constatat că „Diferența ajustată a fost mai mare la persoanele care au primit două doze într-un ciclu (creștere de 3,70 zile)”.

La un ciclu după vaccinare, durata ciclului aproape a revenit la normal la persoanele care au primit o doză pe ciclu (modificare de 0,02 zile), dar nu și la persoanele care au primit două doze pe ciclu (0,85 de zile).



Știați că?.....

De-a lungul istoriei, oamenii au dezvoltat cu succes vaccinuri pentru o serie de boli care pun viața în pericol, cum sunt meningita, tetanosul, rujeola și poliovirusul sălbatic.

La începutul anilor 1900, poliomielite era o boală la nivel mondial, paralizând sute de mii de oameni în fiecare an. Până în 1950, au fost dezvoltate două vaccinuri eficiente împotriva bolii. Dar vaccinarea în unele părți ale lumii nu a fost încă suficient de comună pentru a opri răspândirea poliomielitei, în special în Africa. În anii 1980, a început un efort unitar la nivel mondial pentru eradicarea poliomielitei de pe planetă. De-a lungul mai multor decenii, vaccinarea împotriva poliomielitei, folosind vizite de imunizare de rutină și campanii de vaccinare în masă, a avut loc pe toate continentele. Milioane de oameni, în mare parte copii, au fost vaccinați și, în august 2020, continentul african a fost certificat fără poliovirus sălbatic, alăturându-se tuturor celorlalte părți ale lumii, cu excepția Pakistanului și Afganistanului, unde poliomielitea nu a fost încă eradicată.

https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAiA0cyfBhBREiwAAtStHLfK-PaCoCqwYFT2F64CPQ3M754KY5AsIMqySaWZFEjCi7sxwcsIKRoCrkoQAvD_BwE

Aceste modificări nu au fost diferite în funcție de tipul de vaccin (ARNm, vector adenoviral sau virus inactivat). De asemenea, durata menstruației nu a fost afectată de vaccinare. Și, se observă că femeile care erau mai tinere și aveau un ciclu mai lung înainte de vaccinare au avut mai multe șanse de a observa creșterea duratei ciclului menstrual.

În cele din urmă, în timp ce o modificare a duratei ciclului de mai puțin de opt zile este considerată în intervalul normal de variație, 6,2% dintre persoanele vaccinate și 5,0% dintre persoanele nevaccinate au depășit acest prag.

Aceste rezultate oferă informații suplimentare pentru a sfătui femeile la ce să se aștepte după vaccinare. "Modificările după vaccinare par a fi mici, în intervalul normal de variație și temporare", comentează dr. Diana Bianchi de la Institutul Național de Sănătate American (NIH) într-un comunicat. Autorii solicită cercetări suplimentare cu studii despre sângerări și dureri vaginale neașteptate, dar și pentru a înțelege motivele fizice ale unor astfel de modificări.

În Republica Moldova au fost înregistrate, în baza națională de date, 2 cazuri de tulburări menstruale asociate cu administrarea vaccinului COVID-19.

Surse :

Edelman A., et al. Association between menstrual cycle length and COVID-19 Vaccination: a Global Cohort. BMJ Medicine. 2022. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000297>

Tradus de Diana Dragan, Lille, Franța



Există o legătură între vaccinuri și autism?

Nu există dovezi ale vreunei legături între vaccinuri și autism sau tulburări de autism. Acest lucru a fost demonstrat în multe studii, efectuate pe populații foarte mari.

Studiul din 1998, care a ridicat îngrijorări cu privire la o posibilă legătură între vaccinul împotriva rujelei-oreion-rubeolă (ROR) și autism, s-a dovedit ulterior a fi serios defectuos și fraudulos. Lucrarea a fost ulterior retrasă de jurnalul care a publicat-o, iar medicul care a publicat-o și-a pierdut licența medicală. Din păcate, publicarea sa a creat teamă care a dus la scăderea ratelor de imunizare în unele țări și la izbucnirea ulterioară a acestor boli.

Cu toții trebuie să ne asigurăm că luăm măsuri pentru a împărtăși numai informații credibile și științifice despre vaccinuri și bolile pe care le previn.

<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>

Vaccinuri COVID-19: dezvoltare, evaluare, aprobare și monitorizare

Agencia Europeană pentru Medicamente (EMA) utilizează date reale pentru a monitoriza siguranța și eficacitatea tratamentelor și vaccinurilor autorizate pentru COVID-19 și a altor medicamente utilizate la pacienții cu COVID-19 în Uniunea Europeană (UE).

Planul de farmacovigilență pentru vaccinurile COVID-19 stabilește modul în care EMA și autoritățile naționale competente din statele membre UE identifică și evaluează orice informații noi care apar cu promptitudine, inclusiv orice semnale de siguranță care sunt relevante pentru raportul beneficiu-risc al acestor vaccinuri.

EMA monitorizează extrem de atent siguranța vaccinurilor COVID-19 autorizate în Uniunea Europeană (UE). Acest lucru permite detectarea oricăror efecte secundare rare care pot apărea odată ce multe milioane de oameni sunt vaccinați.

Aproximativ 950 de milioane de doze de vaccinuri au fost administrate persoanelor din UE și din Spațiul Economic European (SEE), la jumătatea lunii noiembrie 2022.

Vaccinurile autorizate împotriva COVID-19 sunt sigure și eficiente. Acestea au fost evaluate de zeci de mii de participanți la studiile clinice și au îndeplinit standardele științifice ale EMA pentru siguranță, eficacitate și calitate.

Siguranța vaccinurilor COVID-19 este monitorizată și evaluată în mod continuu. Majoritatea efectelor secundare cunoscute ale vaccinurilor COVID-19 sunt ușoare și de scurtă durată.

Problemele grave de siguranță sunt extrem de rare.

Agencia Europeană a Medicamentului (EMA) joacă un rol important în a permite dezvoltarea, evaluarea științifică, aprobarea și monitorizarea vaccinurilor COVID-19 în Uniunea Europeană (UE).

Vaccinurile pentru COVID-19 sunt dezvoltate, evaluate și aprobate în conformitate cu cunoștințele științifice actuale și cu ghidurile de reglementare aplicabile și cerințele legale.

Ca toate medicamentele, vaccinurile COVID-19 sunt testate mai întâi în laborator (de exemplu, studii privind calitatea lor farmaceutică și studii pentru a verifica mai întâi efectele în teste de laborator și animale).



Ce înseamnă indicele UV?

O creștere semnificativă a incidenței cancerului de piele la populațiile cu pielea deschisă din întreaga lume este puternic asociată cu expunerea excesivă la radiații UV de la soare și, eventual, surse artificiale, cum ar fi șezlongurile. Dovezile actuale indică faptul că obiceiurile personale în legătură cu expunerea la soare constituie cel mai important factor de risc individual pentru lezarea țesuturilor ca acțiune a razelor UV.

Indicele UV este un vector important pentru a sensibiliza publicul cu privire la riscurile expunerii excesive la radiațiile UV și pentru a alerta oamenii cu privire la necesitatea adoptării de măsuri de protecție. Ca parte a unui efort internațional, indicele UV a fost dezvoltat de OMS, Programul Națiunilor Unite pentru Mediu, Organizația Meteorologică Mondială și Comisia Internațională pentru Protecția Radiațiilor Neionizante. Încurajarea oamenilor să-și reducă expunerea la soare poate reduce efectele nocive asupra sănătății și poate reduce semnificativ costurile de îngrijire a sănătății.

[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-\(uv\)-index](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-the-ultraviolet-(uv)-index)

Studiile de farmacologie umană (studii de fază I) implică în general între 20 și 100 de voluntari sănătoși pentru a confirma dacă medicamentul se comportă conform așteptărilor, pe baza testelor de laborator. Aceasta poate stabili:

- dacă vaccinul declanșează răspunsul imun așteptat;
- dacă vaccinul este sigur pentru a fi mutat în studii mai mari;

Studiile exploratorii terapeutice (probele de fază II) implică câteva sute de voluntari. Scopul acestei faze este de a studia cele mai bune doze de utilizat, cele mai frecvente efecte secundare și câte doze sunt necesare.

Aceste studii verifică, de asemenea, dacă vaccinul declanșează un răspuns imun bun într-o populație mai largă. În anumite cazuri, ar putea oferi și câteva indicații preliminare despre cât de bine va funcționa vaccinul (eficacitate).

Studiile clinice de eficacitate și siguranță (studii de fază III) includ mii de voluntari. Această fază arată cât de eficient este vaccinul în protejarea împotriva infecției, în comparație cu placebo (inactiv) sau tratamentul alternativ și care sunt efectele secundare mai puțin frecvente la cei care primesc vaccinul experimental.

Reducerea numărului de persoane cu simptome, boală gravă sau diagnosticate cu infecție poate ajuta la măsurarea eficacității vaccinului.

Informații despre studiile clinice COVID-19 în curs de desfășurare în Spațiul Economic European (SEE).

Toți producătorii de produse farmaceutice au nevoie de o licență de producție de la autoritatea națională competentă în care își desfășoară activitatea. Autoritățile naționale competente efectuează inspecții GMP pentru a verifica dacă producătorii respectă standardele UE, condițiile licenței lor și autorizația de introducere pe piață, dacă este obținută.

Vaccinurile sunt apoi testate pe voluntari în studii numite studii clinice. Aceste teste ajută la confirmarea modului în care funcționează vaccinurile și, cel mai important, la evaluarea siguranței și eficacității lor de protecție.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring#monitoring-vaccine-safety-and-use-in-real-life-section>



Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) sunt două afecțiuni rare, acute, caracterizate prin eroziuni severe nazale, cutanate și ale mucoasei bucale, cu un indice de mortalitate variind de la 25% la 80% și cu o incidență de 1 la 1 000 000 de persoane pe an. În cele mai multe cazuri aceste afecțiuni sunt produse de medicamente precum antibioticele, antiepilepticele sau sulfamidele.

Reprezintă un sindrom clinic cutaneo-mucos care constă în apariția de macule, papule eritematoase, vezicule, bule, placarde în diverse stadii de evoluție, asociată cu intoxicație gravă și alternarea funcțiilor tuturor organelor și sistemelor.

Evaluarea incidenței cazurilor sindromului Stevens-Johnson induse de preparatele medicamentoase este de 1,4/100000/an, indicele mortalității variind de la 25% până la 80%. Majoritatea cazurilor au fost observate în faza supravegherii post-marketing, iar sistemul comunicărilor spontane a fost recunoscut ca cel mai util și eficient în cazul depistărilor reacțiilor adverse severe ce pun în pericol viața pacientului, și poate fi metoda cea mai accesibilă și rezultativă și în depistarea reacțiilor adverse noi.

Se consideră că SJS provine dintr-o tulburare a sistemului imunitar. Reacția imună poate fi declanșată de medicamente sau infecții. Factorii genetici sunt asociați cu o predispoziție la SJS. Cauza SJS este necunoscută în un sfert până la jumătate din cazuri. SJS, SJS/TEN și TEN sunt considerate o singură boală cu cauze și mecanisme comune.

Aproximativ jumătate din cazurile de sindrom Stevens-Johnson și aproape toate cazurile de necroliză epidermică toxică sunt cauzate de o reacție la un medicament, cel mai adesea sulfa și alte antibiotice; medicamente anticonvulsivante, cum ar fi fenitoina și carbamazepina; și anumite alte medicamente, cum ar fi piroxicam sau alopurinol. Unele cazuri sunt cauzate de o infecție bacteriană, vaccinare sau boala grefă contra gazdă. Uneori, o cauză nu poate fi identificată. La copiii cu sindrom Stevens-Johnson, o infecție este cauza cea mai probabilă.

Dacă sunt cauzate de un medicament, aceste simptome apar de obicei la 1 până la 3 săptămâni după începerea tratamentului. Apoi încep modificările pielii, cu o erupție roșie plată pe față, gât și trunchi, adesea răspândindu-se mai târziu în restul corpului într-un model neregulat. Zonele de erupție cutanată se măresc și se răspândesc, formând adesea vezicule în centrul lor. Pielea veziculelor este foarte laxă și ușor de îndepărtat, adesea doar cu o atingere ușoară sau trage, iar veziculele se desprind pe o perioadă de 1 până la 3 zile. Zonele afectate sunt dureroase, iar persoana se simte foarte rău cu frisoane și febră. La unii oameni, părul și unghiile cad. Palmele și tălpile pot fi afectate.

Indivizii care exprimă anumite serotipuri de antigen leucocitar uman (adică HLA) (alele genetice), receptori de celule T, bazați genetic, sau variații ale eficienței lor de a absorbi, distribui în țesuturi, metaboliza sau excreta un medicament sunt predispuși să dezvolte SJS.

<http://library.usmf.md:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/3241/SINDROMUL%20STEVENS%20JOHNSON%20INDUS%20DE%20MEDICAMENT.pdf?sequence=1>

<https://www.merckmanuals.com/home/skin-disorders/hypersensitivity-and-reactive-skin-disorders/stevens-johnson-syndrome-sjs-and-toxic-epidermal-necrolysis-ten/?autoredirectid=18357>

<https://emedicine.medscape.com/article/1197450-overview#aw2aab6b2b3>



Menstruație abundentă de durată după Comirnaty (DCI Tozinameran)

Pacientă de 44 ani, 2 nașteri, în luna decembrie 2020 a suportat o formă ușoară a bolii în urma contactării virusului COVID-19, manifestată cu febră, crampe musculare, dureri în tot corpul, dispariția mirosului și gustului. În data de 16.11.2021, persoana a fost imunizată cu a 2-a doză de vaccin anti COVID-19, fiind în a 4-a zi de menstruație. A manifestat efecte adverse post imunizare: sângerări menstruale prelungite, abundente, inclusiv cu cheaguri mari, care au continuat 6 zile mai mult decât perioada menstruală obișnuită, ținând cont că pacienta declară un ciclu menstrual regulat. Pe lângă aceasta, primele 2 zile postvaccinare, pacienta cu greu s-a ridicat din pat, avea dureri în membrul injectat, crampe, dureri de corp și stare de oboseală, epuizare.

Tratament sau alte măsuri specifice pentru ameliorarea stării postvaccinare nu a administrat și nu a efectuat careva investigații sau analize de laborator.

Patologii cronice ale sistemului cardiovascular nu se cunosc. Însă, ca profilaxie post COVID-19, timp de 2 luni, a administrat Acard (1 comp./zi) ca remediu anticoagulant, care nu a manifestat reacții adverse la administrările anterioare acestei cauze.

Diagnosticul prezumtiv:

Menstruație abundentă cu durată prelungită, dereglări ale ciclului menstrual, dureri ale membrului injectat, crampe, slăbiciune generală.

Reacția adversă este posibilă, nu este gravă, dar este neașteptată.

Incidența la nivel global a RA:

Conform bazei internaționale de date a reacțiilor adverse VigiBase, această reacție constituie singurul caz înregistrat la nivel național la acest vaccin, iar incidența la nivel global este de 36307 cazuri la toate vaccinurile COVID-19.

Parestezie și dereglări menstruale după administrarea COVILU (DCI Inactivated SARS-CoV-2 antigen)

Pacientă, 35 de ani, greutatea 63 kg, în data de 28.10.2021, a fost imunizată cu a 2-a doză de vaccin anti COVID-19. Urmare a vaccinării, pacienta a prezentat dureri la locul injectării, amorțeală în brațul în care a fost inoculat vaccinul Sinofarm, după a 2-a doză, la a6-a zi post-vaccinal. Simptomele durează 5 luni de la data debutului.

De asemenea, dereglare de ciclu menstrual cu repetarea a trei menstrue la 10 zile, apărute pe parcursul unei luni, care a urmat post-vaccinal. Ulterior acesta s-a normalizat.

Diagnosticul prezumtiv:

Parestezia mâinii, dereglări menstruale, dureri la locul injectării.

Reacția adversă este posibilă, nu este gravă, dar este neașteptată.

Incidența la nivel global a RA:

Conform bazei internaționale de date a reacțiilor adverse VigiBase, această reacție constituie singurul caz înregistrat la nivel național la acest vaccin.



➤ Durvalumab –Mielită transversală

Reuniunea PRAC din 24-27 octombrie 2022, a recomandat introducerea modificărilor în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și în Prospectul pentru Pacienți (PP), cu privire la riscul de dezvoltarea a *Mielitei transversale mediată imun*, pentru produsele medicamentoase cu substanța activă Durvalumab.

În Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova este înregistrat produsul medicamentos IMFINZI, cu această substanță activă.

IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat, inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la $\geq 1\%$ dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină.

IMFINZI administrat concomitent cu etopozidă și carboplatină sau cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (ES-SCLC).

Comisia Medicamentului a luat decizia, la nivel local, de a se solicita Companiei farmaceutice vizate, aplicarea modificărilor la secțiunile interesate din RCP și PP, conform recomandărilor PRAC, în scopul sporirii siguranței medicamentului.

Medicamente cu conținut de Durvalumabum în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor				
Denumire comercială	DCI	Forma farmaceutică, concentrație, volum	DCÎ	
Imfinzi 50 mg/ml	Durvalumabum	concentrat pentru soluție perfuzabilă; 120 mg/2,4 ml; N1	AstraZeneca AB, Suedia	
Imfinzi 50 mg/ml	Durvalumabum	concentrat pentru soluție perfuzabilă; 500 mg/10 ml; N1	AstraZeneca AB, Suedia	

Surse:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2022_ro.pdf

➤ Vaccin pneumococic polizaharidic (23 de serotipuri)

Reuniunea PRAC din 29 august - 1 septembrie 2022, a recomandat decizia de a fi introduse modificări în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și în Prospectul pentru Pacienți (PP), cu privire la riscul de dezvoltare a *Umflării extinse a membrului vaccinat*.

Vaccinul pneumococic polizaharidic este recomandat pentru imunizarea activă împotriva infecției pneumococice la copii începând cu vârsta de 2 ani, adolescenți și adulți.

În Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova, sunt înregistrate 2 vaccinuri de acest tip:

Vaccinuri pneumococice înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor			
Denumire comercială	DCI	Forma farmaceutică, concentrație, volum	DCÎ
Synflorix™	Vaccin pneumococic	suspensie injectabilă în seringă preumplută; 1 doză; 0,5 ml/doză; N1	GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgia
Pneumovax 23	Vaccin pneumococic	soluție injectabilă; 25 mcg/0,5 ml (1 doză), N1	Merck Sharp & Dohme Corp., SUA; Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda

Surse:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-august-1-september-2022-prac-meeting_en.pdf

