

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca do risco de eventos adversos cardíacos em doentes a utilizar concomitantemente apomorfina e domperidona e do risco de reactivação da hepatite B com os inibidores das tirosinacinas BCR-ABL. É feita uma revisão acerca dos riscos associados às terapêuticas modificadoras da esclerose múltipla, designadamente o fingolimod e o natalizumab. Adicionalmente, dá-se conta de um reforço das advertências relativas à falência renal aguda com canagliflozina e dapagliflozina. Finalmente, apresentam-se os alertas de segurança referentes ao início da revisão de segurança de medicamentos contendo vancomicina e ao alargamento da revisão da segurança dos antivirais de acção direta utilizados na Hepatite C.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	9
Atividade científica da UFC	10
Resultados da atividade da UFC	11

Pontos de especial interesse:

- ◆ Apomorfina e domperidona: minimização do risco de eventos adversos cardíacos
- ◆ Inibidores das tirosinacinas BCR-ABL: risco de reactivação da Hepatite B
- ◆ Canagliflozina e dapagliflozina: reforço das advertências relativas à falência renal aguda
- ◆ Inibidores do SGLT2: risco de cetoacidose diabética
- ◆ Alertas de segurança: vancomicina e antivirais de ação direta (Hepatite C)

Notas de Segurança

Apomorfina e domperidona: minimização do risco de eventos adversos cardíacos

A avaliação dos fatores de risco cardíacos e a monitorização por eletrocardiograma (ECG) é recomendada em doentes tratados com apomorfina e domperidona, com o objetivo de reduzir o risco de arritmias graves relacionadas com o prolongamento do intervalo QT.

Apomorfina

A apomorfina (APO-go®, Dacepton®) é um agonista da dopamina utilizado para tratar flutuações motoras refratárias em indivíduos com doença de Parkinson. A toma de domperidona é normalmente iniciada pelo menos dois dias antes da administração da apomorfina para controlar náuseas e vômitos.

Domperidona e risco de eventos adversos cardíacos

Uma revisão conduzida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) confirmou um risco ligeiramente aumentado de eventos adversos cardíacos graves, incluindo prolongamento do intervalo QT, “torsade de pointes”, arritmias ventriculares severas e morte súbita por causa cardíaca. Foi observado um risco acrescido particularmente em doentes com idades superiores a 60 anos, em doentes que tomam domperidona em doses superiores a 30 mg por dia e em doentes que tomam, concomitantemente à domperidona, medicamentos que causam o prolongamento do intervalo QT ou inibidores do CYP3A4. Como consequência dos resultados da revisão, as indicações terapêuticas da domperidona foram limitadas ao alívio de náuseas e vômitos, a dose licenciada foi reduzida e foram introduzidas várias contraindicações.

Apomorfina e domperidona e o risco de prolongamento do intervalo QT

A apomorfina, em doses elevadas, pode levar a um aumento do intervalo QT. Uma revisão levada a cabo pela EMA concluiu que os profissionais de saúde devem tomar precauções para reduzir o risco de prolongamento do intervalo QT.¹ O risco de prolongamento do intervalo QT pode ser mais elevado em doentes que utilizam concomitantemente apomorfina e domperidona e que têm determinados fatores de risco, designadamente:

- Prolongamento do intervalo QT pré-existente;
- Distúrbios cardíacos subjacentes graves, tais como insuficiência cardíaca;
- Disfunção hepática grave;
- Distúrbios eletrolíticos significativos;
- Terapêutica concomitante que pode levar a um aumento dos níveis de domperidona (por exemplo, inibidores do citocromo P450 3A4).

O risco de ocorrência de eventos adversos cardíacos em associação com a domperidona tinha sido abordado num número anterior do Boletim de “Farmacovigilância: atualizações de segurança de medicamentos” (Vol. 1, N.º 2, 2.º Trimestre de 2014, de 18 de Julho de 2014).

Referência:

1. European Medicines Agency (27-01-2016): CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included). Active substance: apomorphine. Disponível neste [link](#).

Recomendações para o profissional de saúde:

- Antes de iniciar o tratamento, considerar cuidadosamente se os benefícios da administração concomitante de apomorfina e domperidona superam o risco de eventos adversos cardíacos;
- Discutir os benefícios e os riscos da apomorfina com os doentes e os cuidadores e aconselhá-los a contactar imediatamente o médico, caso ocorram palpitações ou sintomas de síncope durante o tratamento;
- Avaliar o intervalo QT antes de iniciar a domperidona, durante a fase de iniciação da apomorfina e, se clinicamente indicado, daí em diante (por exemplo, caso seja iniciada uma terapêutica que prolongue o intervalo QT ou caso sejam reportados sintomas de eventos adversos cardíacos);
- Rever regularmente o tratamento com domperidona para garantir que os doentes tomam a menor dose eficaz durante o menor período de tempo;
- Aconselhar os doentes a informar o médico acerca de quaisquer alterações que possam aumentar o risco de arritmias, tais como:
 - ◊ Sintomas de doenças cardíacas ou hepáticas;
 - ◊ Situações que possam causar distúrbios eletrolíticos (por exemplo, gastroenterite ou iniciação de um diurético);
 - ◊ Iniciação de qualquer outro medicamento;
- Todos os eventos adversos devem ser reportados à Unidade de Farmacovigilância do Centro.

Adaptado de *Drug Safety Update Vol 9 issue 9 April 2016: 5*

Inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL: risco de reativação da Hepatite B

Os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por vírus da Hepatite B (VHB) antes de iniciarem tratamento com inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL

Os inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib e ponatinib) são indicados no tratamento da leucemia mieloide crónica ou da leucemia linfoblástica aguda positiva para o cromossoma Filadélfia. Todas as indicações terapêuticas aprovadas estão descritas nos Resumos das Características dos Medicamentos, que estão disponíveis em <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Casos de reativação do VHB

A reativação do VHB pode ocorrer em doentes portadores crónicos do vírus, depois de estes terem recebido tratamento com inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL. Alguns destes casos resultaram em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante, levando ao transplante do fígado ou à morte.

Os relatos de casos sugerem que a reativação do VHB pode ocorrer a qualquer altura durante o tratamento com um inibidor das tirosinacinasas BCR-ABL. O risco de reativação do VHB é considerado um efeito de classe transversal a todos os inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL. No entanto, desconhece-se o mecanismo e a frequência de reativação do vírus durante a exposição.

Recomendações para o profissional de saúde:

- Os doentes devem realizar testes para a presença de infeção por vírus da Hepatite B (VHB) antes de iniciarem tratamento com inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL;
- Devem ser consultados especialistas em doenças hepáticas e Hepatite B antes de se iniciar o tratamento em doentes com serologia positiva (incluindo aqueles com a doença ativa) ou nos que obtenham um teste positivo de infeção por VHB durante o tratamento;
- Os portadores de VHB que necessitem de terapêutica com um inibidor das tirosinacinasas BCR-ABL devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de infeção ativa por VHB ao longo de toda a terapêutica e, durante vários meses, após o fim da mesma;
- As suspeitas de reações adversas aos inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL devem ser reportados à Unidade de Farmacovigilância do Centro.

Adaptado de *Drug Safety Update vol 9 issue 10, May 2016: 1*.

Fingolimod (Gilenya®▼): risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva, carcinoma basocelular, e infecções oportunistas

Os efeitos imunomoduladores do fingolimod aumentam o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e infecções oportunistas

Fingolimod

O fingolimod (Gilenya®) está indicado no tratamento da esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) em doentes com doença muito ativa, apesar de um ciclo completo e adequado de tratamento com, pelo menos, uma terapêutica de modificação da doença (TMD), ou em doentes com EMSR grave em rápida evolução.

Risco de LMP

Existem relatos de LMP em doentes em tratamento com fingolimod. A LMP é uma doença rara, progressiva e desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus John Cunningham (VJC), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. A LMP pode apenas ocorrer na presença de uma infecção pelo VJC, sendo que normalmente ocorre apenas em doentes imunocomprometidos.

Novas recomendações para o profissional de saúde:

Antes de iniciar o tratamento com fingolimod:

- Deverá estar disponível um hemograma recente completo, incluindo subpopulações de linfócitos (isto é, com menos de 6 meses ou após descontinuação do tratamento prévio);
- Deverá estar disponível uma ressonância magnética inicial (normalmente dentro de 3 meses) como referência;
- Os doentes devem ser instruídos a comunicar sintomas de infecção ao seu médico durante o tratamento;
- Caso seja realizada uma análise ao VJC, deve ser tido em conta que a influência de linfopenia na precisão da análise de determinação dos anticorpos anti-VJC não foi estudada em doentes tratados com fingolimod.

Durante o tratamento com fingolimod:

- Em caso de suspeita de LMP, deve ser realizada, de imediato, uma ressonância magnética por motivos de diagnóstico e o tratamento com fingolimod deve ser suspenso até ser excluída a LMP;
- Recomenda-se uma avaliação periódica do hemograma, aos 3 meses e, pelo menos anualmente após essa data, e em caso de sinais de infecção;
- Uma vez confirmada, uma contagem linfocitária absoluta $<0,2 \times 10^9/l$ deverá conduzir à interrupção do tratamento, até recuperação;
- Durante a ressonância magnética de rotina, os médicos devem estar atentos a lesões sugestivas de LMP.

Risco de carcinoma basocelular

Têm sido notificados casos de carcinoma basocelular em doentes tratados com fingolimod.

Recomendações para o profissional de saúde:

- O fingolimod não deve ser prescrito a doentes portadores de neoplasias ativas conhecidas;
- É necessária vigilância para lesões cutâneas e é recomendada uma avaliação médica da pele no início do tratamento, após pelo menos um ano e, depois, pelo menos anualmente tendo em consideração a avaliação clínica;
- Os doentes devem ser informados acerca dos sinais comuns do carcinoma basocelular (por exemplo, nódulos cutâneos, manchas ou feridas abertas que não saram em semanas) e da importância de procurarem assistência médica, caso estes ocorram;
- Os doentes deverão ser referenciados para um dermatologista caso sejam detetadas lesões suspeitas.

Risco de infecções oportunistas

Os efeitos do fingolimod no sistema imunitário podem aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas. Estas podem ser virais (exemplo, herpes simplex, varicela zoster), fúngicas (exemplo, meningite criptocócica) ou bacterianas (exemplo, micobactérias atípicas).

Recomendações para o profissional de saúde:

- Nenhum doente deve iniciar o tratamento com fingolimod caso apresente uma infeção grave;
- Recomenda-se uma avaliação periódica do hemograma, aos 3 meses e pelo menos anualmente após essa data e em caso de sinais de infeção;
- A interrupção da administração do fingolimod deve ser considerada caso o doente desenvolva uma infeção grave, devendo ser avaliado o risco-benefício antes do reinício do tratamento;
- A eliminação de fingolimod após a interrupção do tratamento pode demorar até 2 meses e, durante este período, deve ser continuada a vigilância para infeções. Os doentes devem ser instruídos a notificar sintomas de infeção até 2 meses após a interrupção do tratamento com fingolimod.

Adaptado de *Drug Safety Update Vol 9 issue 9 April 2016: 4*.

Natalizumab (Tysabri®▼): Confirmação das recomendações de minimização do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva

O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) confirmou as recomendações para minimizar o risco conhecido de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associado ao medicamento Tysabri® (natalizumab) com indicação no tratamento da esclerose múltipla.

Assim, a EMA e o INFARMED, I.P. recomendam e informam o seguinte:

Os fatores de risco conhecidos de desenvolver LMP em doentes tratados com Tysabri® são:

- ◆ a presença de anticorpos contra o vírus John Cunningham (VJC);
- ◆ a duração do tratamento com Tysabri® superior a 2 anos;
- ◆ a utilização prévia de medicamentos imunossupressores.

Os dados de ensaios clínicos sugerem que, em doentes que nunca usaram imunossupressores, o nível de resposta dos anticorpos contra o VJC (“índice”) está relacionado com o nível de risco de LMP. De acordo com esta informação, o risco estimado de LMP1 em doentes positivos para o anticorpo contra o VJC, tratados com Tysabri® foi atualizado conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Estimativa do risco de LMP por 1000 doentes, portadores de anticorpos contra o vírus JC.

Duração do tratamento com Tysabri®	Ausência de utilização prévia de imunossupressores				Utilização prévia de imunossupressores
	Ausência de valor de índice	Índice ≤ 0,9	Índice > 0,9 e ≤ 1,5	Índice >1,5	
1-12 meses	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 meses	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 meses	2	0,2	0,8	3	4
37-48 meses	4	0,4	2	7	8
49-60 meses	5	0,5	2	8	8
61-72 meses	6	0,6	3	10	6

Nota:

A estimativa do risco de LMP foi obtida através do método da tabela de vida baseada em 21.696 doentes que participaram nos ensaios clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA. A estratificação do risco de LMP pelo índice de anticorpos contra o VJC em doentes que não utilizaram previamente imunossupressores foi obtida a partir da combinação do risco global anual com a distribuição do índice de anticorpos.

Risco de LMP com outros medicamentos utilizados no tratamento da esclerose múltipla

Outros medicamentos, designadamente o fingolimod (Gilenya®) (atrás nesta edição) e o fumarato de dimetilo (Tecfidera®) (Boletim de "Farmacovigilância: Atualizações de segurança de medicamentos, Volume 2, Número 4, 27 de Janeiro de 2016), também têm sido associados a um risco acrescido de LMP.

- ◆ As evidências atuais sugerem que o risco de LMP é baixo para valores de índice $\leq 0,9$ e aumenta substancialmente em doentes com valores de índice $> 1,5$, que tenham sido tratados com Tysabri® durante mais de 2 anos. Em doentes sem anticorpos contra o VJC, o risco de LMP permanece inalterado, sendo de 0,1 por 1000 doentes.
- ◆ Antes do início do tratamento com Tysabri®, os doentes e os seus cuidadores de saúde devem ser informados sobre o risco de LMP. Os doentes devem ser aconselhados a consultar o médico se suspeitarem que a doença se está agravar, se tiverem novos sintomas ou sintomas involuáres.
- ◆ Antes de iniciar o tratamento com Tysabri®, deve ser realizada uma ressonância magnética (de preferência em 3 meses) para referência e a pesquisa de anticorpos contra o VJC, para estratificação do risco de LMP.
- ◆ Durante o tratamento os doentes devem ser monitorizados regularmente, para deteção de sinais e sintomas de novas disfunções neurológicas e, pelo menos anualmente, deve ser realizado uma ressonância magnética ao cérebro.
- ◆ Em doentes com níveis de risco superiores de LMP devem ser realizadas ressonâncias magnéticas com maior frequência (a cada 3-6 meses), podendo considerar-se protocolos abreviados (FLAIR, T2-weighted, e DWI), pois a deteção precoce de LMP em doentes assintomáticos está associada a uma melhor evolução da doença.
- ◆ A LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os doentes que apresentem sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na ressonância magnética. Foram notificados casos assintomáticos de LMP com base na ressonância magnética e presença de ADN do VJC no líquido cefalorraquidiano (LCR).
- ◆ Em caso de suspeita de LMP, o protocolo da ressonância magnética deve incluir imagens ponderadas em T1 realçadas por contraste e pesquisa da presença de ADN do VJC no LCR, usando técnicas sensíveis como a da reação em cadeia da polimerase (PCR).
- ◆ Em caso de suspeita de LMP, o tratamento com Tysabri® deve ser interrompido até que o diagnóstico de LMP seja excluído.
- ◆ Em doentes com resultado negativo para pesquisa de anticorpos contra o VJC, o teste deve ser repetido a cada 6 meses. Doentes que tenham valores de índice baixos e que não tenham usado previamente imunossupressores, devem também realizar o teste a cada 6 meses quando o tratamento atingir 2 anos de duração.
- ◆ Após 2 anos de tratamento, os doentes devem voltar a ser informados sobre o risco de LMP associado ao medicamento.
- ◆ Os doentes e os seus cuidadores devem ser aconselhados a permanecer vigilantes para o risco de LMP durante 6 meses após terminarem o tratamento.

Canagliflozina e dapagliflozina: reforço das advertências relativas à falência renal aguda

A Food and Drug Administration (FDA) efetuou um reforço das advertências relativas à falência renal aguda no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo (FI) dos medicamentos contendo canagliflozina e dapagliflozina

Em Portugal, os únicos medicamentos aprovados e comercializados contendo inibidores do SGLT2 são os seguintes:

- Forxiga® (dapagliflozina)
- Xigduo® (dapagliflozina + metformina)

Os medicamentos contendo canagliflozina e dapagliflozina estão indicados em adultos com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controlo da glicemia.

AINE: anti-inflamatório não-esteróide; ARA: antagonista dos recetores da angiotensina; IECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) também tem estado a rever o risco de falência renal associada a inibidores do SGLT2 através da avaliação dos relatórios periódicos de segurança. O Plano de Gestão do Risco (PGR) do Forxiga® identificou a falência renal como um risco importante. O PGR do Xigduo® categoriza este mesmo risco como potencialmente importante.

A FDA reforçou as advertências existentes sobre o risco de falência renal aguda para os medicamentos contendo canagliflozina e dapagliflozina.

Estes pertencem a uma classe terapêutica designada por Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina e a dapagliflozina reduzem a reabsorção da glicose filtrada e diminuem o limiar renal de glicose, aumentando, desta forma, a excreção urinária de glicose e diminuindo as concentrações elevadas de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes mellitus do tipo 2. A eficácia destes medicamentos é determinada pela taxa de depuração renal, a qual deve ser igual ou superior a 60 ml/min. Valores inferiores de filtração glomerular não permitem uma glicosúria eficaz. Um dos efeitos adversos descritos é a desidratação que pode condicionar um agravamento da função renal.

Notificações espontâneas de casos de falência renal aguda

Entre Março de 2013 e Outubro de 2015, a FDA recebeu 101 notificações espontâneas de casos (confirmados) de falência renal aguda, alguns com necessidade de hospitalização e diálise, em doentes a receber tratamento com canagliflozina e dapagliflozina. Em aproximadamente metade dos casos, os eventos de falência renal aguda ocorreram no espaço de um mês após o início da terapêutica e houve melhoria dos doentes após interrupção da mesma. Alguns dos casos ocorreram em doentes com menos de 65 anos de idade.

Recomendações para o profissional de saúde:

- Os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas de falência renal aguda (ex.: diminuição da excreção urinária ou inchaço nas pernas ou pés) e alertados para a importância de procurarem assistência médica caso desenvolvam qualquer um desses sinais ou sintomas;
- Considerar os fatores que podem predispor o doente a falência renal aguda antes de iniciar terapêutica com canagliflozina ou dapagliflozina, incluindo:
 - ◊ Hipovolemia;
 - ◊ Insuficiência renal crónica;
 - ◊ Insuficiência cardíaca congestiva;
 - ◊ Utilização concomitante de outros medicamentos, designadamente diuréticos, anti-hipertensores (IECAs e ARAs) ou AINEs.
- Avaliar a função renal antes de iniciar terapêutica com canagliflozina ou dapagliflozina e monitorizá-la periodicamente após o início da terapêutica.
- A terapêutica com canagliflozina ou dapagliflozina deve ser interrompida caso ocorra falência renal aguda.

Adaptado de FDA Drug Safety Communication (14-06-2016): FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). Disponível neste [link](#).

Alertas de Segurança

Vancomicina - Início da revisão de segurança

O combate à resistência antimicrobiana é uma preocupação das entidades reguladoras do medicamento que tem conduzido a diferentes atividades, designadamente à atualização da informação aprovada (Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo) para os medicamentos antibacterianos mais antigos.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou a revisão de segurança dos medicamentos contendo vancomicina com o objetivo de assegurar que a sua utilização se mantém segura e eficaz.

A vancomicina é um antibiótico importante para o tratamento de infeções graves, nomeadamente as causadas por bactérias Gram positivas, resistentes a outros antibióticos, pelo que é fundamental assegurar que a sua utilização se mantém segura e eficaz.

Até que esteja concluída esta avaliação, a vancomicina deve continuar a ser utilizada de acordo com as indicações terapêuticas aprovadas.

Adaptado de *Circular Informativa N.º 56/CD/550.20.001*, de 08/04/2016

Antivirais de ação direta (hepatite C) - alargamento do âmbito da revisão de segurança

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) tinha iniciado uma investigação para estudar o risco de reativação da Hepatite B em associação com antivirais de ação direta. A investigação foi recentemente alargada para avaliar também o risco de recorrência de carcinoma hepatocelular.

No passado mês de março, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou uma revisão de segurança dos antivirais de ação direta (Daklinza®, Exviera®, Harvoni®, Olysio®, Sovaldi e Viekirax®), utilizados no tratamento da hepatite C crónica, para investigar uma possível reativação da hepatite B.

Adicionalmente, em abril foram disponibilizados dados de um estudo sobre o risco de recorrência de carcinoma hepatocelular em doentes que tinham sido tratados com antivirais de ação direta para a hepatite C.¹

Assim, o âmbito da revisão de segurança destes medicamentos foi alargado para avaliar também o risco de cancro hepático.

Até que esteja concluída a avaliação, os doentes devem continuar a tomar os medicamentos de acordo com as indicações do seu médico, a quem devem recorrer em caso de dúvida.

Referência:

1. Reig M, Mariño Z, Peirelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatol.* 2016 Apr 12. pii: S0168-8278(16)30113-1.

Adaptado de *Circular Informativa N.º 61/CD/550.20.001*, de 18/04/2016

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Congressos Científicos

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) apresentaram, no último trimestre, vários estudos de investigação em farmacoe epidemiologia, farmacovigilância e segurança de medicamentos na Reunião Científica Anual da Sociedade Portuguesa de Farmácia Clínica e Farmacoterapia (SPFCF), tendo um desses estudos sido distinguido com o Primeiro Prémio. Os títulos dos estudos, bem como o texto integral do estudo premiado, apresentam-se em baixo.



Livro de resumos disponível em <http://www.spfcf.pt/>

IV Reunião Científica Anual SPFCF “A iatrogenia medicamentosa e o seu impacto na saúde pública”, Coimbra, Portugal, 29 de Abril de 2016

Penedones, A. Ribeiro, I. Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. Multiple drug exposure as risk factor for serious adverse drug reactions.

Penedones, A. Ribeiro, I. Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. The contribution of community pharmacies to Central Portugal Regional Pharmacovigilance Unit .

Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. Is the number needed to harm a useful metric for the assessment of benefit-risk ratios of drugs? A case study with drugs withdrawn from the EU market due to safety reasons.

Batel Marques, F. Penedones, A. Alves, C. Mendes, D. Costs associated with adverse drug events: a systematic review of literature .

Primeiro Prémio: Alves, C. Ribeiro, I. Penedones, A. Mendes, D. Batel Marques, F. Treatment with MEK inhibitors and risk of ocular toxicity: a systematic review. and meta-analysis.

Treatment with MEK inhibitors and risk of ocular toxicity: a systematic review. and meta-analysis.

Alves, C. Ribeiro, I. Penedones, A. Mendes, D. Batel Marques, F.

OBJECTIVES: Treatment with MEK inhibitors reduced neoplastic disease progression and improved the response rate, particularly in melanoma. However, these drugs were also associated with ophthalmic iatrogenics. This meta-analysis aims to evaluate the risk of ophthalmic adverse effects associated with MEK inhibitors.

METHODS: A literature search was conducted in Pubmed from its inception until December 2015. Eligible studies were Phase II and Phase III randomized clinical trials (RCTs) including cancer patients which have been designed to evaluate the efficacy and safety of MEK inhibitors (binimetinib, pimasertib, cobimetinib, selumetinib and trametinib) versus placebo or active control. Overall risk of ophthalmic adverse effects, chorioretinopathy, retinal detachment, blurred vision, uveitis and eye hemorrhage were the assessed outcomes. Peto odds ratios (ORs) with the 95% confidence intervals (CI) were pooled. Between-study heterogeneity was assessed using I² statistics. Sensitivity analysis was conducted to evaluate the influence of type of cancer (melanoma vs non-melanoma) and RCT' phase in risk estimates.

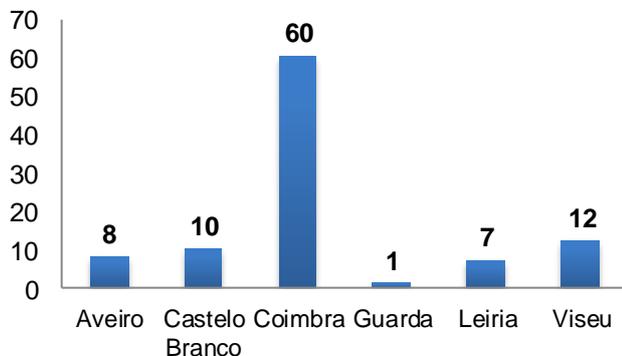
RESULTS: Thirteen RCTs were included in this meta-analysis, one evaluating cobimetinib, one evaluating pimasertib, six evaluating trametinib and five evaluating selumetinib. RCT evaluating binimetinib did not meet the inclusion criteria. Overall, MEK inhibitors were associated with an increased risk of ophthalmic adverse effects (OR 2.24; 95%CI 1.75-2.87; $p < 0.0001$; $I^2 = 86.5\%$). An increased risk was also estimated for chorioretinopathy (OR 5.44; 95%CI 2.89-10.23; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$), retinal detachment (OR 6.54; 95%CI 3.28-13.03; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$), blurred vision (OR 2.30; 95%CI 1.50-3.54; $p < 0.0001$; $I^2 = 60.1\%$), but not for uveitis (OR 0.99; 95%CI 0.14-7.03; $p = 0.991$; $I^2 = 2.9\%$) or eye hemorrhage (OR 0.72; 95%CI 0.04-12.39; $p = 0.824$; $I^2 = 29.8\%$). Risk estimates did not significantly change when results were stratified according to type of cancer or RCT' phase.

CONCLUSIONS: Treatment with MEK inhibitors seems to increase the risk of ophthalmic adverse effects. A need for monitoring the safety of this class of drugs exists. Regulators, clinicians and other healthcare professionals must, together, be involved in this process.

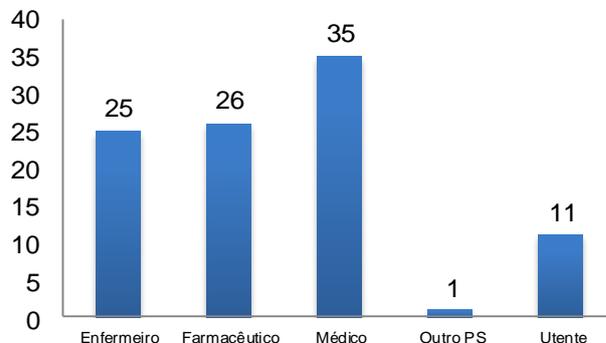
Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 98 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Abril e 30 de Junho de 2016. As Figuras dispostas na página seguinte apresentam a distribuição das notificações espontâneas de acordo com o local de origem, o tipo de notificador, a gravidade, o conhecimento prévio, a imputação de causalidade atribuída à relação entre a ocorrência da reação adversa e a exposição ao medicamento suspeito e o grupo terapêutico do medicamento suspeito.

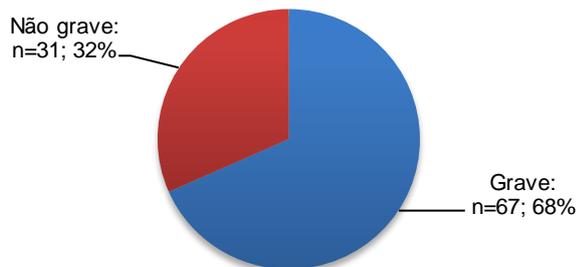
Notificações espontâneas (n) de acordo com o distrito de origem



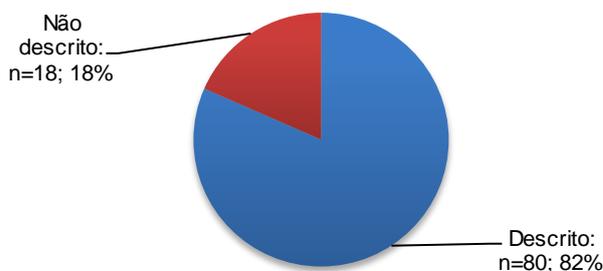
Notificações espontâneas (n) de acordo com o tipo de notificador



Notificações espontâneas (n) de acordo com a gravidade



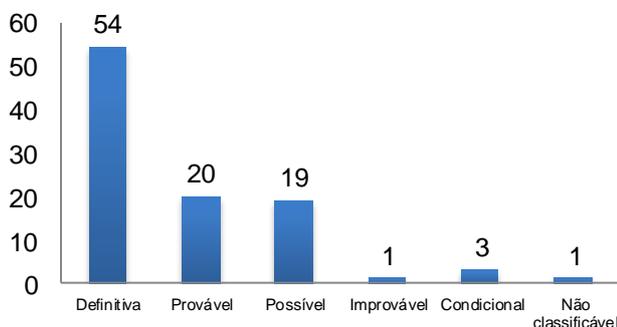
Notificações espontâneas (n) de acordo com o conhecimento prévio



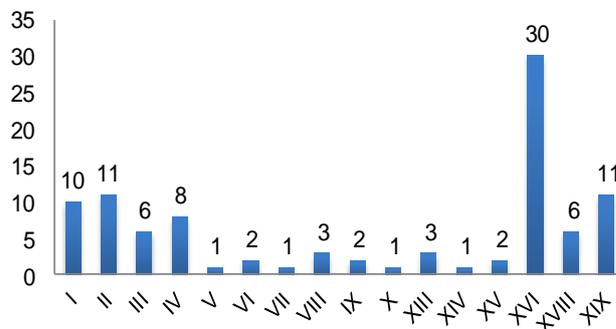
Grave—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

Não descrito—uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito.

Notificações espontâneas (n) de acordo com o nível de causalidade



Notificações espontâneas (n) de acordo com o grupo terapêutico



I: Medicamentos anti-infecciosos; **II:** Sistema Nervoso Central; **III:** Aparelho locomotor; **IV:** Sangue; **V:** Aparelho respiratório; **VI:** Aparelho digestivo; **VII:** Aparelho geniturinário; **VIII:** Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas; **IX:** Aparelho locomotor; **X:** Medicação antialérgica; **XIII:** Medicamentos usados em afeções cutâneas; **XIV:** Medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas; **XV:** Medicamentos usados em afeções oculares; **XVI:** Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; **XVIII:** Vacinas e imunoglobulinas; **XIX:** Meios de diagnóstico.

Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail ufc@aibili.pt para colocarem questões relacionadas com a segurança de medicamentos. As questões serão respondidas por e-mail e/ou através de publicação nas próximas edições deste boletim.

Como notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos à UFC?

Portal RAM (online)

<https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

<http://www.ufc.aibili.pt/>

Boletins de notificação para imprimir

<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/>

[MEDICAMENTOS USO HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO DE RAM](#)

Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

http://www.aibili.pt/ufc_about.php



Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba - Celas

3000-548 Coimbra

Portugal

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: ufc@aibili.pt

Ficha técnica

Título: FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

Editor: Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Diretor: Tice Macedo

Produção: Ana Penedones, Diogo Mendes, Carlos Alves.

Coordenação da UFC: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

Conselho Científico da UFC: Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Luiz Miguel Santiago, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Ricardo Correia de Matos, Tice Macedo.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.