

UNIDADE DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO

# FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

22 de Abril de 2016 | Volume 3, Número 1 1º Trimestre de 2016

### **Editorial**



Nesta edição do boletim "FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos" informa-se acerca das novas medidas de segurança referentes à utilização dos medicamentos trametinib (Mekinist®), idelalisib (Zydelig®), corticosteroides para inalação, espironolactona e modificadores do eixo renina angiotensina, antivirais de ação direta, meios de contraste contendo gadolíneo e fusafungina para pulverização bucal ou nasal. São ainda apresentadas, as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), referentes ao primeiro trimestre de 2016.

3	
Notas de segurança	2
Atividade científica da UFC	8
Resultados da atividade da UFC	8
Q&A	10

Nesta edição:

#### Pontos de especial interesse:

- Trametinib (Mekinist®▼): risco de perfuração gastrointestinal e de colite
- ♦ Idelalisib (Zydelig®): recomendações provisórias de segurança
- ◆ Corticosteroides para inalação: risco de desenvolvimento de pneumonia
- Espironolactona e modificadores do eixo renina angiotensina na insuficiência cardíaca: risco de hipercaliémia potencialmente fatal
- ◆ Antivirais de ação direta (hepatite C): Reativação da hepatite B
- Meios de contraste contendo gadolínio: deposição de gadolínio nos tecidos cerebrais
- Fusafungina para pulverização bucal ou nasal: recomendação de retirada do mercado

# Notas de Segurança

### Trametinib (Mekinist®▼): risco de perfuração gastrointestinal e de colite

Trametinib (Mekinist®▼) está autorizado, quer em monoterapia, quer em associação com dabrafenib, para o tratamento de adultos com melanoma irresetável ou metastático, com uma mutação BRAF V600. Aquando a sua utilização, devem ser tidos em conta, os fatores de risco para perfuração gastrointestinal.

### Risco de perfuração gastrointestinal ou colite

Uma revisão de estudos clínicos e de casos de suspeitas de reação adversa a medicamento, reportados por profissionais de saúde ou descritos na literatura, concluiu que trametinib pode causar perfuração gastrointestinal ou colite. Esta revisão avaliou todos os casos descritos até 19 de Novembro de 2015 e identificou 4 doentes que morreram, devido a perfuração gastrointestinal aquando do tratamento com trametinib.

#### Casos descritos na literatura

Dos casos de suspeita de reação adversa a medicamento em que foi estabelecida relação causal com trametinib, pelo menos provável, a maioria foi relativa a perfuração gastrointestinal (13 de 19); foram ainda reportados casos de perfuração gastrointestinal e colite (3) ou de apenas colite (3). A maioria dos casos de perfuração gastrointestinal documentava a existência de fatores de risco, tais como, metástases gastrointestinais, diverticulite ou o uso concomitante de fármacos que podem causar perfuração gastrointestinal (corticosteróides ou anti-inflamatórios não esteróides).

A maioria dos casos ocorreu em doentes que receberam trametinib em associação com dabrafenib. O risco parece ser mais elevado durante os primeiros dois meses de terapia com trametinib, quer em monoterapia quer em associação com dabrafenib.

De acordo com os ensaios clínicos de trametinib (em monoterapia) a incidência de colite ou perfuração gastrointestinal é de, aproximadamente, 1 em 200.

#### Potenciais mecanismos

Os efeitos inibitórios de trametinib na angiogénese e na proliferação de células epiteliais gastrointestinais podem contribuir para o desenvolvimento de perfuração gastrointestinal. Em doentes com metástases gastrointestinais pode ocorrer, simultaneamente, uma redução acelerada do tumor devido à associação de trametinib e dabrafenib, o que pode resultar em perfuração gastrointestinal no local das metástases.<sup>1</sup>

#### Referência:

1. Kass SL, Linden AF, Jackson, PG. Bowel perforation associated with robust response to BRAF/MEK inhibitor therapy for BRAF-mutant melanoma: a case report. Melanoma Manag 2015; 2: 115–20.

#### Recomendações para o profissional de saúde:

- Aquando o tratamento com trametinib, quer em monoterapia, quer em associação com dabrafenib, devem ser ponderados os fatores de risco para perfuração gastrointestinal, tais como metástases gastrointestinais, diverticulite ou uso concomitante de fármacos que possam causar perfuração gastrointestinal.
- · O profissional de saúde deve estar atento a sinais e sintomas de perfuração gastrointestinal.
- Os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos, urgentemente, se desenvolverem dores abdominais severas.

### Idelalisib (Zydelig®): recomendações provisórias de segurança

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu recomendações provisórias para garantir que o medicamento idelalisib (Zydelig®) continua a ser utilizado em segurança.

O idelalisib está autorizado para o tratamento de leucemia linfocítica crónica (LLC) e linfoma folicular.

Este medicamento encontra-se sob revisão de segurança, devido ao aumento da ocorrência de eventos adversos graves que incluíram mortes em três ensaios clínicos. A maioria das mortes deveram-se essencialmente a pneumonias por *Pneumocystis jirovecii*, infeções por citomegalovirus e outros eventos respiratórios.

#### Recomendações para o profissional de saúde:

- O idelalisib não deve ser administrado como primeira linha em doentes com LLC, cujas células cancerígenas tenham deleção em 17p ou mutação da TP53, ou em doentes com infeção sistémica;
- O idelalisib pode continuar a ser utilizado em combinação apenas com o rituximab, em doentes com LLC que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia, e em monoterapia em doentes com linfoma folicular que sejam refratários a duas linhas de tratamento;
- Os doentes que estejam a fazer terapêutica com idelalisib para LLC devem ser reavaliados e o tratamento só
  deve ser continuado se os benefícios superarem os riscos. Devem fazer tratamento profilático da pneumonia
  por *P. jirovecii* e ser monitorizados para os sintomas e sinais respiratórios. Devem, ainda, ser monitorizadas a
  sua função respiratória, infeção por citomegalovírus e deteção de neutropenia.
- No caso de o doente apresentar uma neutropenia moderada ou grave, o tratamento com idelalisib deve ser reavaliado, podendo ser interrompido.

Adaptado de Circular Informativa N.º 44/CD/550.20.001. Infarmed

### Corticosteroides para inalação: risco de desenvolvimento de pneumonia

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu a avaliação do risco de desenvolvimento de pneumonia em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), tratados com medicamentos contendo corticosteroides para inalação.

O PRAC considera que, apesar de os doentes com DPOC tratados com corticosteroides para inalação apresentarem maior risco de desenvolver pneumonia, os benefícios destes medicamentos continuam a ser superiores aos riscos. Adicionalmente, não foram identificadas diferenças no risco de pneumonia entre os vários corticosteroides avaliados.

Com base na avaliação realizada, o PRAC considerou que a informação destes medicamentos deve ser atualizada para incluir a referência à necessidade de os médicos e doentes com DPOC estarem atentos aos sinais e sintomas de pneumonia, uma vez que estes se podem confundir com os da exacerbação da doença subjacente.

Os corticosteroides são uma classe de medicamentos que, quando usados por via inalatória, reduzem a inflamação nos pulmões facilitando a respiração. Estes medicamentos são utilizados no tratamento da DPOC com recurso a dispositivos para inalação.

# Espironolactona e modificadores do eixo renina angiotensina na insuficiência cardíaca: risco de hipercaliémia potencialmente fatal

No tratamento da insuficiência cardíaca em doentes tratados com uma associação entre um bloqueador da entrada do cálcio e um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina (ARA), é essencial a monitorização de eletrólitos no sangue.

### Risco de hipercaliémia com espironolactona

A espironolactona está recomendada para doentes com insuficiência cardíaca congestiva. A espironolactona é um antagonista competitivo da aldosterona que leva ao aumento da excreção de sódio, enquanto reduz a perda de potássio ao nível do túbulo renal distal. Este mecanismo de ação facilita a ocorrência de hipercaliémia, especialmente em doentes que tenham insuficiência renal. Como tal, a espironolactona não deve ser prescrita a doentes com esta condição ou que já apresentem hipercaliémia.

### Risco de hipercaliémia com modificadores do eixo renina angiotensina

Os IECAs são, principalmente, prescritos a doentes com hipertensão ou insuficiência cardíaca. Os ARAs estão também indicados no tratamento da hipertensão e alguns estão ainda indicados no tratamento da insuficiência cardíaca. A disfunção renal e o aumento do potássio sérico são efeitos adversos conhecidos de ambos os grupos de fármacos. Factores de risco, tais como a insuficiência cardíaca ou a diabetes mellitus, são mais comuns em doentes que requeiram terapêutica com estes fármacos. A desidratação pode também aumentar o risco de insuficiência renal, levando a hipercaliémia. Estima-se que a ocorrência de hipercaliémia em doentes tratados com IECAs ou ARAs seja de 1 em 100 e de 1 em 1000, respetivamente.

#### Recomendações para o profissional de saúde:

- O uso concomitante de espironolactona com IECAs ou ARAs não é comummente recomendado, devido aos riscos de hipercaliémia severa, particularmente em doentes com insuficiência renal acentuada.
- Caso a co-administração seja essencial devem ser prescritas as doses mais baixas, quer da espironolactona, quer do IECA ou do ARA.
- Devem ser monitorizados regularmente os níveis séricos de potássio e a função renal.
- · Caso ocorra hipercaliémia, a terapia deve ser imediatamente descontinuada ou interrompida.

Adaptado de Drug Safety Update volume 9 issue 6 February 2016: 2.

# Antivirais de ação direta (hepatite C): Reativação da hepatite B

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou uma revisão de segurança dos antivirais de ação direta, utilizados no tratamento da hepatite C crónica, para investigar uma possível reativação da hepatite B.

Esta revisão surge na sequência da notificação de casos de reativação da hepatite B em doentes infetados com vírus da hepatite B e C e que tinham sido tratados com antivirais de ação direta para a hepatite C.

A EMA irá agora avaliar a extensão da reativação da hepatite B em doentes tratados com antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C e analisar a necessidade de tomar medidas adicionais para otimizar o tratamento.

### Meios de contraste contendo gadolínio: deposição de gadolínio nos tecidos cerebrais

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou uma revisão de segurança para avaliar o risco de deposição de gadolínio nos tecidos cerebrais, após utilização de meios de contraste contendo gadolínio, em doentes para imagiologia por ressonância magnética.

Os meios de contraste, contendo gadolínio, incluem as seguintes substâncias ativas: ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadotérico, gadoteridol, gadoversetamida e ácido gadoxético. Em Portugal, estão comercializados os meios de contraste MultiHance®, Gadovist®, Omniscan®, Magnevist®, Dotarem®, Optimark® e Primovist®.

Estes medicamentos podem ser administrados antes ou durante a ressonância magnética para intensificação do contraste, ajudando a obter melhores imagens dos órgão e tecidos. Após administração, os meios de contaste contendo gadolínio são maioritariamente eliminados pelos rins, mas alguns estudos indicam que este elemento pode acumular-se em certos tecidos e órgãos, incluindo fígado, rins, músculos, pele e ossos.

Publicações recentes<sup>1-7</sup> relatam que estes meios de contraste também se podem acumular no tecido cerebral. Em Janeiro de 2016, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA reviu estas publicações.

Apesar de não terem sido notificados efeitos adversos relacionados com a deposição de gadolínio no cérebro, o PRAC irá realizar uma revisão de segurança para avaliar este risco.

<sup>1</sup>Errante Y, et al. Investigative radiology 2014;49 (10):685-90. <sup>2</sup> Kanda T, et al. Radiology 2015;276 (1):228-32. <sup>3</sup> Kanda T, et al. Radiology 2014;270(3):834-41. <sup>4</sup> Kanda T, et al. Radiology 2015;275(3):803-9. <sup>5</sup> McDonald RJ, et al. Radiology 2015;275(3):772-82. <sup>6</sup> Quattrocchi CC, et al. Investigative radiology 2015;50(7):470-2. <sup>7</sup> Radbruch A, et al. Radiology 2015;275(3):783-91.

Adaptado de Drug Safety Update vol 9 issue 3, November 2015: 1.

# Fusafungina para pulverização bucal ou nasal: recomendação de retirada do mercado

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda a revogação das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos contendo fusafungina.

A fusafungina é um antibiótico usado no tratamento local de infeções das vias aéreas superiores como rinofaringite, sinusite e amigdalite.

Esta recomendação do PRAC surge na sequência da revisão de segurança que avaliou os riscos de reações alérgicas graves em doentes a usar fusafungina, tendo -se concluído que os benefícios do medicamento não são superiores aos riscos.

A maioria das reações alérgicas graves ocorreu logo após o uso do medicamento e incluíram broncospasmo. Apesar destas reações serem raras, podem ser fatais e não foram identificadas medidas que pudessem minimizar significativamente este risco. O PRAC avaliou também o aumento de resistências bacterianas causado pela fusafungina, tendo concluído que, apesar das evidências serem insuficientes, este risco não pode ser excluído.

Em relação aos efeitos benéficos da fusafungina, o PRAC considerou que são reduzidos, tendo em conta a natureza ligeira e auto-limitada das infeções das vias aéreas superiores.

Até decisão final do Grupo de Coordenação (CMDh), os medicamentos que contêm fusafungina continuarão disponíveis no mercado.

# Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

# **Congressos Científicos**

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) apresentaram, no último trimestre, quatro estudos de investigação em farmacovigilância e segurança de medicamentos na Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia. Os títulos dos estudos e as ligações ao texto integral são apresentadas em baixo.



XLVI Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia, Porto, Portugal, 4-6 de Fevereiro de 2016

**Comunicação Oral.** Penedones, A. Alves, C. Mendes, D. Batel Marques, F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment.

**Comunicação Oral**. Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. Testing the use of the number needed to harm (NNH) in benefit-risk evaluations of drugs withdrawn from the European market due to safety reasons.

**Comunicação Oral**. Batel Marques, F. Mendes, D. Penedones, A. Alves, C. Pharmacovigilance outcomes over a six years period of time: an update.

**Comunicação Oral**. Alves, C. Ribeiro, I. Penedones, A. Mendes, D. Batel Marques, F. Risk of ophthalmic adverse effects in cancer patients treated with MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis.

# **Publicações**

A *Acta Ophthalmologica* publicou um estudo realizado por colaboradores da UFC, sobre o desenvolvimento de descolamento da retina associado à utilização de fluoroquinolonas, utilizando a técnica da revisão sistemática e meta-análise. O resumo do estudo encontra-se descrito abaixo.



Acta Ophthalmologica

# Acta Ophthalmologica

ACTA OPHTHALMOLOGICA 2016

# A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment

Carlos Alves, 1,2 Ana Penedones, 1,2 Diogo Mendes 1,2 and Francisco Batel Marques 1,2

<sup>1</sup>Central Portugal Regional Pharmacovigilance Unit (UFC), Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD), AIBILI – Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image, Coimbra, Portugal <sup>2</sup>School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

"**Purpose**: Several pharmacoepidemiologic studies have been carried out evaluating the risk of retinal detachment associated with systemic fluoroquinolones. This meta-analysis aims to investigate such association, in the light of the best scientific evidence available.

**Methods**: A literature search was conducted to identify relevant studies evaluating the risk for retinal detachment associated with systemic fluoroquinolones. A meta-analysis was performed to pool rate ratios (RRs). Meta regressions were conducted aiming to evaluate the influence of time interval between fluoroquinolones use and retinal detachment diagnosis or treatment risk estimates.

**Results**: Ten observational studies from seven publications were included. Overall, fluoroquinolones were not associated with an increased risk for retinal detachment [RR 1.47 (95% CI 0.95-2.27): p = 0.09; I2 = 92.8%]. When the analysis was stratified according to different study designs, the result was statistically significant for retrospective cohort studies [RR 1.87 (95% CI 1.36-2.58); p < 0.001; I2 = 0.0%] and for past users of fluoroquinolones, based on data from case-control studies [RR 1.07 (95% CI 1.01-1.12); p = 0.01; I2 = 0.0%]. According to meta-regressions, the risk for retinal detachment did not vary due to different time intervals between fluoroquinolones prescription and retinal detachment occurrence. No statistically significant results were identified among studies evaluating only rhegmatogenous retinal detachments, as well as among studies that evaluated patients not requiring a prior ophthalmologist visit to be included.

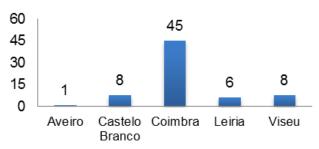
**Conclusions**: In light of the current available evidence, systemic fluoroquinolones do not seem to be associated with retinal detachment."

Acta Ophthalmol. 2016 Feb 5. doi: 10.1111/aos.12931. [Epub ahead of print]

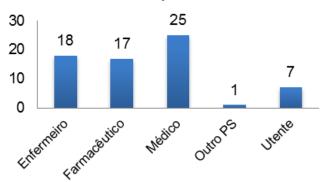
# Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 68 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Janeiro e 31 de Março 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.

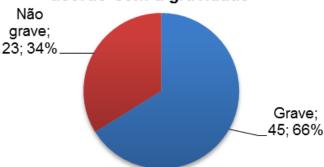
# Notificações espontâneas (n) de acordo com o distrito de origem



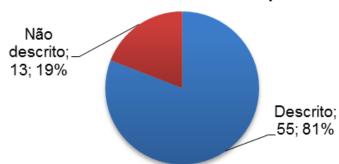
# Notificações espontâneas (n) de acordo com o tipo de notificador



# Notificações espontâneas (n) de acordo com a gravidade



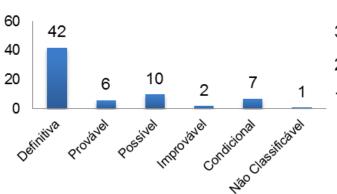
# Notificações espontâneas (n) de acordo com o conhecimento prévio



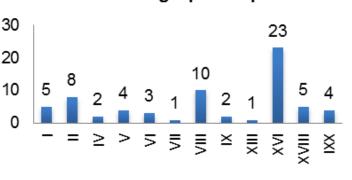
**Grave**—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

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-infeciosos; II: Sistema Nervoso Central; IV: Sangue; V: Aparelho respiratório; VI: Aparelho digestivo; VII: Aparelho geniturinário; VIII: Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas; IX: Aparelho locomotor; XIII: Medicamentos usados em afeções cutâneas; XVI: Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; XVIII: Vacinas e imunoglobulinas; IXX: Meios de diagnóstico.

### Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail <u>ufc@aibili.pt</u> 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 Inova-

ção 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.