



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



BULETIN DE FARMACOVIGILENȚĂ

Buletinul de Farmacovigilență

apare trimestrial și constituie un material informativ și educațional în domeniul farmacovigilenței. Prin acesta dorim să venim în sprijinul profesioniștilor din domeniul sănătății, având ca scop final utilizarea rațională a medicamentelor în interesul sănătății pacienților.

Cuprins

Noi atenționări referitoare la apariția leziunilor renale grave la asocierea de codeină cu ibuprofen	Pag 2
Ulipristal acetat: reacții adverse la nivel hepatobiliar raportate în EudraVigilance	Pag 3

Centrul de Cercetare în Farmacovigilență

are ca obiectiv „promovarea utilizării raționale a medicamentelor prin furnizarea informației despre medicament, informație științifică, obiectivă, actualizată, procesată și evaluată corect”.

Acest obiectiv este realizat prin:

- Publicarea și diseminarea de informații din domeniul medicamentului în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și/sau a consumatorilor;
- Elaborarea de răspunsuri la întrebările legate de medicamente, adresate de către profesioniștii din domeniul sănătății, folosind o bază de date și o sursă de referință de înaltă calitate;
- Inițierea și desfășurarea de programe educaționale și de cercetare în domeniul farmacovigilenței.

Noi atenționări referitoare la apariția leziunilor renale grave la asocierea de codeină cu ibuprofen

CS II. Dr Andreea Farcaș-
Călugăr

Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) al EMA a analizat mai multe cazuri de toxicitate renală, gastrointestinală și metabolică, care au fost raportate în asociere cu abuzul și dependența de codeină în combinație cu ibuprofen, dintre care unele au fost fatale.

PRAC a constatat că, atunci când sunt administrate la doze mai mari decât cele recomandate sau pentru o perioadă prelungită de timp, combinațiile de codeină cu ibuprofen pot provoca leziuni ale rinichilor, cu precădere acidoză tubulară renală. Funcționarea defectuoasă a rinichilor poate provoca, de asemenea, hipokaliemie, care, la rândul său, poate provoca simptome precum slăbiciune musculară și amețală. Prin urmare, acidoza tubulară renală și hipokaliemia vor fi adăugate la informațiile despre produs ca reacții adverse noi și vor fi întărite atenționările privind aceste reacții adverse grave, inclusiv deces, în special atunci când cele două medicamente sunt luate în asociere pe perioade prelungite sau în doze mai mari decât cele recomandate.

PRAC a remarcat de asemenea, că există medicamente care conțin codeină cu ibuprofen și care sunt disponibile fără prescripție medicală în UE. Întrucât majoritatea acestor cazuri au fost raportate în țările în care aceste medicamente sunt disponibile fără prescripție medicală, PRAC a considerat că modificarea statutului de prescriere a acestor medicamente la medicamente eliberate numai pe bază de prescripție medicală ar fi cea mai eficientă măsură de minimizare a riscului, pentru a atenua reacțiile adverse asociate cu abuzul și dependența.

Întrucât medicamentele care conțin o combinație de codeină și ibuprofen sunt autorizate la nivel național, autoritățile naționale competente vor comunica către profesioniștii din domeniul sănătății acest risc nou, grav, identificat și vor informa pacienții cu privire la semnele de abuz și dependență. Pacienții trebuie sfătuiți să-și consulte medicul dacă doresc să utilizeze codeină cu ibuprofen mai mult decât este recomandat și/sau la doze mai mari decât cele recomandate.

Referințe:

[Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 26-29 September 2022 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Ulipristal acetat: reacții adverse la nivel hepatobiliar raportate în EudraVigilance

Farm. Alina Berea,
CS III Dr. Camelia Bucșa

Fibromul uterin reprezintă cea mai frecventă tumoră benignă la femeile în perioada fertilă. Calitatea vieții este afectată datorită diverselor simptome: sângerare menstruală prelungită și abundentă, durere și presiune pelvină și, în unele cazuri, chiar disfuncții de reproducere. Până de curând, tratamentul de elecție era tratamentul chirurgical (histerectomia sau miomectomia), dar pentru femeile de vârstă reproductivă era evidentă nevoia de terapie medicală care să salveze uterul.

Ulipristal acetat (UPA) este un modulator selectiv al receptorilor de progesteron care a fost introdus ca terapie eficientă pentru fibroamele uterine simptomatice. În 2009 a fost autorizat pentru contracepția de urgență, iar ulterior în 2012 a fost autorizat pentru tratamentul intermitent al simptomelor moderate până la severe ale fibroamelor uterine la femeile adulte care nu au ajuns la menopauză, atunci când embolizarea fibromului uterin și/sau opțiunile de tratament chirurgical nu sunt adecvate sau au eșuat.

Studiile clinice randomizate au stabilit eficacitatea UPA în gestionarea sângerărilor menstruale abundente din cauza fibroamelor uterine și nu au găsit nicio dovadă semnificativă de vătămare a participantelor.¹ Cu toate acestea, după autorizarea acestei indicații, au existat rapoarte de leziuni hepatice care au necesitat transplant hepatic la femeile care au primit tratament cu UPA.

În 2018, a avut loc prima procedură de evaluare a impactului cazurilor grave de leziuni hepatice ce au fost raportate și asociate cu utilizarea UPA 5mg asupra raportului beneficiu-risc al acestuia.² Comitetul de evaluare a riscurilor de farmacovigilență (PRAC) din cadrul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), a realizat această analiză în urma căreia a rezultat un plan de minimizare a riscurilor. În 2020 a fost demarată a doua procedură de sesizare, urmare a unui nou caz de leziuni hepatice grave ce au condus la transplant. PRAC a recomandat suspendarea autorizației UPA ca terapie medicamentoasă în tratamentul fibromului uterin. Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) susține recomandarea PRAC, însă decide păstrarea pe piața a UPA 5mg doar pentru indicația de fibroame uterine în cazul femeilor aflate în premenopauză și care nu pot fi operate.³

Mai jos prezentăm rezultatele analizei rapoartelor de caz (individual case safety report – ICSR) din EudraVigilance (partiția disponibilă public), baza de date europeană care conține rapoartele de reacții adverse suspectate la medicamente provenite din raportări spontane ale reacțiilor adverse din Spațiul Economic European (SEE).⁴ Aceste rapoarte sunt transmise electronic către EudraVigilance (EV) de către autoritățile naționale de reglementare a medicamentelor și de către companiile farmaceutice care dețin autorizații de introducere pe piață pentru medicamente.

Informațiile disponibile în EV-partiția disponibilă public se referă la rapoarte (regiunea de origine, data raportului, calificarea raportorului, sursa raportului), caracteristicile pacientului (sex, grupă de vârstă), medicamente (indicație, dozaj, cale de administrare) și reacții raportate. Un ICSR poate include mai multe reacții și mai multe medicamente suspectate sau care interacționează.

Până la 1 noiembrie 2021 EudraVigilance conținea 4 452 de rapoarte referitoare la UPA. Dintre acestea 126 conțin 151 reacții adverse la nivel hepatobiliar (2.8% din toate rapoartele cu expunere la UPA).

Din totalul de 126 de rapoarte unice, grupa de vârstă 65–85 de ani a reprezentat 100% din cazurile cu informații disponibile. Raportorii au fost în 108 cazuri profesioniști din domeniul sănătății și în 18 cazuri consumatori. Toate rapoartele provin din raportare spontană, 81,0% din SEE. Raportarea a fost făcută către autoritățile de reglementare (38%) sau către companiile farmaceutice (62%). Primul raport de caz cu reacții la nivel hepatobiliar a fost înregistrat în 2014, iar numărul acestora a crescut ușor între 1 și 7 pe an în perioada 2015–2017, culminând în 2018 cu 62 cazuri, urmând apoi o descreștere în perioada 2019 – 2021 (Figura). Majoritatea reacțiilor adverse la nivel hepatobiliar au fost grave (71.4%).

Reacțiile adverse grave au avut următoarele efecte: un caz a fost fatal (cazul care a declanșat a doua procedură de sesizare în 2020), în 10 cazuri reacțiile adverse au amenințat viața pacientului, în 22 de cazuri pacientul a avut nevoie de spitalizare sau prelungirea spitalizării, în 57 de cazuri rezultatele reacțiilor au fost alte informații medicale importante.

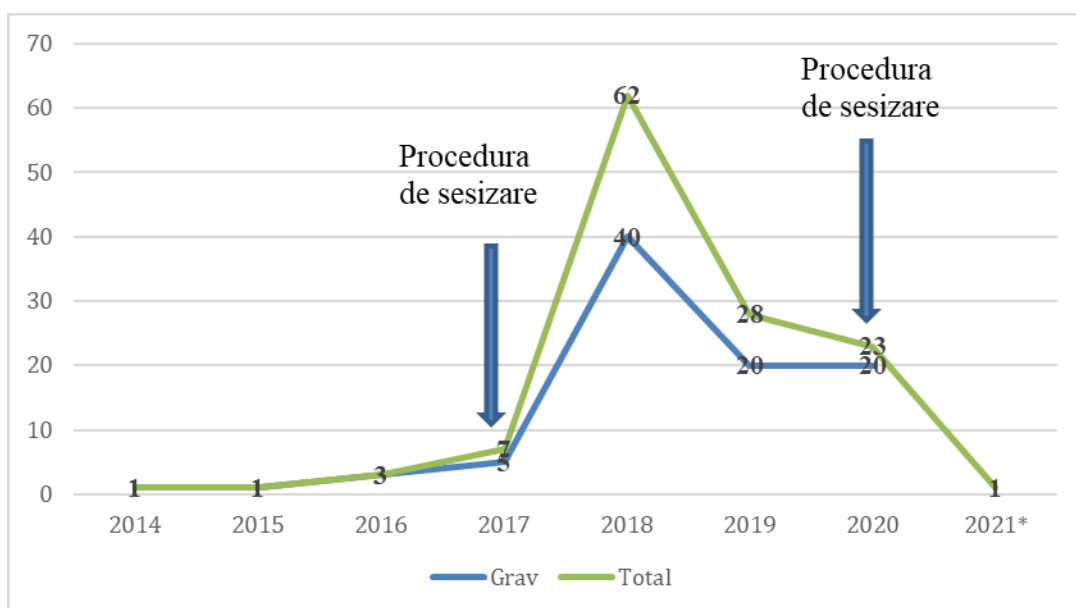


Figura. Evoluția raportării reacțiilor adverse hepatobiliare la UPA până la 1.11.2021

În ceea ce privește timpul până la debut, au existat doar 36 de rapoarte de caz cu informații disponibile. În 7 cazuri reacțiile adverse au apărut în prima săptămână de utilizare a UPA (5,6%), în 3 cazuri reacțiile adverse au debutat între prima și a doua săptămână (2,4%), iar cele mai multe cazuri au debutat între 1 - 2 luni, respectiv 9 cazuri (7,1%). Două cazuri au apărut la utilizare îndelungată (1,6%), în intervalul 12 - 24 de luni.

Din 126 cazuri, 120 au fost raportate pentru UPA 5mg (95,2%) administrat pentru tratamentul fibroamelor uterine, 3 cazuri au fost raportate pentru UPA 30mg (2,4%) administrat pentru contracepția de urgență, iar pentru 3 cazuri nu este specificată concentrația (2,4%).

Au fost raportați 37 de termeni (conform Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) de reacții adverse în sistemul hepatobiliar, cele mai frecvente fiind hipertransaminasemie (9,9%), steatoză hepatică (9,9%), tulburare hepatică (9,3), leziuni hepatice induse de medicamente (7,3%), durere hepatică (4,6%), hepatită autoimună (4,6%), insuficiența hepatică (4,6%).

Termenii MedDRA asociați frecvent reacțiilor de la nivelul aparatului hepatobiliar au fost: utilizare intenționată peste durata indicată (6%), utilizare pentru o indicație neaprobă (5,3%), amețea (5,3%), fluctuații în greutate (5,3%), greață (4,6%) și vărsături (4,6%).

Din 75 de reacții cu informații disponibile despre rezultatul acestora, 67 de reacții au fost "Recuperate/Rezolvate" și "În recuperare/În rezolvare" (89,3%). Una dintre reacții a avut rezultat "Fatal" (1,3%), 23 reacții au avut rezultat "Nerecuperat/Nerezolvat" (30,6%), iar 9 reacții au avut rezultat "Recuperat/Rezolvat cu sechele" (12%).

Cele mai frecvente medicamente administrate concomitent au fost: levotiroxina (11 cazuri), ibuprofen (6 cazuri), diferite săruri de fier administrate pentru anemie (6 cazuri), acid tranexamic (4 cazuri) și antialergice (4 cazuri). O serie de medicamente administrate concomitent au fost suspectate de apariția reacțiilor adverse la nivel hepatobiliar în unsprezece cazuri (levotiroxina, ibuprofen, cefuroxim, paracetamol, piperacilina, medroxiprogesteronul acetat, levetiracetam, naproxen, gemfibrozil, aciclovir, acetilcisteina).

În concluzie majoritatea cazurilor de reacții adverse la nivel hepatobiliar asociate cu utilizarea UPA și raportate în EudraVigilance până la 1.11.2021 au fost grave. Evoluția cazurilor grave a urmărit îndeaproape măsurile adoptate de EMA pentru minimizarea riscurilor asociate cu utilizarea UPA 5mg. La acest moment UPA ar trebui utilizat în tratamentul fibroamelor uterine doar în cazul femeilor în premenopauză care nu pot fi tratate chirurgical (clasic sau embolizare) sau în cazul cărora procedura chirurgicală a eșuat.³

Referințe

1. Powell M, Dutta D. Esmya® and the PEARL studies: A review. Women's Heal [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Oct 7];12(6):544. Available from: [/pmc/articles/PMC5373264/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/326473264/)
2. Esmya | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Oct 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/esmya>
3. Ulipristal acetate 5mg medicinal products | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2022 Oct 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products>
4. European database of suspected adverse drug reaction reports - Disclaimer [Internet]. [cited 2022 Oct 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/adr-reports>

Comunicări privind siguranța medicamentelor

CS III Dr Bucșa Camelia

În perioada iulie-octombrie a anului 2022 au fost emise următoarele comunicări de siguranță de către Agenția Europeană a Medicamentului și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

[8 Iulie 2022: Medicamentele care conțin nomegestrol sau clormadinonă: Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență \(PRAC\) recomandă noi măsuri de reducere la minimum a riscului de meningiom](#)

[22.08.2022: Actualizare privind siguranța vaccinurilor COVID-19](#)

[2 Septembrie 2022: Noi măsuri în vederea minimizării riscului de apariție a meningiomului, în urma administrării medicamentelor care conțin nomegestrol sau clormadinonă](#)

[2 Septembrie 2022: Demararea evaluării medicamentelor care conțin folcodină](#)

[2 Septembrie 2022: PRAC demarează evaluarea utilizării medicamentelor care conțin substanța activă topiramat la femeile gravide și femeile cu potențial fertil](#)

[30 Septembrie 2022: Noi recomandări referitoare la medicamentele care conțin terlipresină în tratamentul sindromului hepatorenal](#)

[28 Octombrie 2022: EMA confirmă recomandarea de retragere a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin amfepramonă](#)

Manifestări științifice viitoare

Conform informațiilor de pe paginile de internet ale:

International Society of Pharmacovigilance <https://isoponline.org/>

International Society of Pharmacoepidemiology <https://www.pharmacoepi.org/>

Link-uri utile

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România www.anm.ro

Ministerul Sănătății www.ms.ro

Agenția Europeană a Medicamentului www.ema.europa.eu

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance www.encepp.eu

Societatea Internațională de Farmacovigilență www.isoponline.org

Societatea Internațională de Pharmacoepidemiologie www.pharmacoepi.org

Food and Drug Administration www.fda.gov

Echipa de redacție

CENTRUL DE CERCETARE ÎN FARMACOVIGILENȚĂ

Redactor Șef

Prof. Dr. Marius Bojiță

Consiliul redacțional/științific

Prof. Dr. Cristina Mogoșan

Prof. Dr. Mariana Palage

Conf. Dr. Oliviu Voștinaru

Echipa redacțională

CS II Dr. Andreea Farcaș

CS III Dr. Camelia Bucșa

Șef lucrări Dr. Cristina Pop

Conf. Dr. Anamaria Cozma

Conf. Dr. Cătălin Araniciu

Șef lucrări Dr. Irina Cazacu

Șef lucrări Dr. Sînziana Cetean

Asist. Univ. Dr. Anamaria Cristina

Farm. Dr. Noémi-Beátrix Bulik

Vă stă la dispoziție cu informații obiective despre medicamente pe adresa de e-mail cim@umfcluj.ro

Str. Louis Pasteur Nr.6 / 400349 / Cluj-Napoca

e-mail: cim@umfcluj.ro

www.cim.umfcluj.ro

Editura Medicală

Buletin de Farmacovigilență (online) ISSN 2069-1270

Buletin de Farmacovigilență (print) ISSN 2069-1262