



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

Agenția Europeană a Medicamentului recomandă retragerea medicamentelor care conțin folcodină	2
Utilizarea topiramatului în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă	3
Măsuri de reducere a riscului de reacții adverse grave la utilizarea inhibitorilor JAK în tratamentul bolilor inflamatorii cronice	5
Dupilumab: risc de reacții adverse la nivel ocular care necesită gestionare promptă	6
Comunicări ANMDM privind siguranța medicamentelor	8

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.

Agenția Europeană a Medicamentului recomandă retragerea medicamentelor care conțin folcodină

Farm. Dr. Noemi Bulik

Folcodina este un medicament opioid utilizat la copii și adulți pentru tratarea tusei uscate în combinație cu alte substanțe active și pentru tratarea simptomelor de răceală și gripă. Aceasta acționează la nivelul sistemului nervos central, inhibând reflexul de tuse prin reducerea transmisiei semnalelor nervoase către mușchii implicați în tuse.

Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) al Agenției Europene pentru Medicamente a recomandat retragerea autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor care conțin folcodină în Uniunea Europeană în urma evaluării evidențelor disponibile, inclusiv rezultatele finale ale studiului ALPHO, datele de siguranță după punerea pe piață și informațiile transmise de profesioniștii din domeniul sănătății. Datele disponibile au arătat că administrarea folcodinei cu până la 12 luni înainte de agenții blocați neuromusculari (utilizați în anestezia generală) reprezintă un factor de risc pentru apariția reacțiilor anafilactice (care este o reacție bruscă, severă și pune viața în pericol) la agenții blocați neuromusculari. Rezultatele studiului ALPHO arată că acest risc al reacțiilor anafilactice perianestezice este mare (OR ajustat: 4.2, 95% CI 2.5-6.9).

Întrucât nu a fost posibilă identificarea unor măsuri pentru minimizarea acestui risc și nici identificarea populațiilor de pacienți pentru care beneficiile folcodinei să depășească riscurile, medicamentele care conțin folcodină nu vor mai fi disponibile, cu sau fără prescripție medicală, ci vor fi retrase de pe piața în Uniunea Europeană.

Profesioniștii din domeniul sănătății nu ar trebui să mai prescrie sau să elibereze medicamente care conțin folcodină, ci să ia în considerare tratamente alternative. De asemenea, ei trebuie să recomande pacienților întreruperea tratamentului cu folcodină. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să verifice dacă pacienții programați pentru anestezie generală cu agenți blocați neuromusculari au utilizat folcodină în ultimele 12 luni pentru identificarea pacienților cu risc de reacții anafilactice perianestezice relaționate cu agenții blocați neuromusculari.

Referințe:

Pholcodine-containing medicinal products. Disponibil la <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/pholcodine-containing-medicinal-products>

Utilizarea topiramatului în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă

Asist. Univ. Dr.
Anamaria Cristina

Comitetul de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA a început o evaluare a utilizării topiramatului și a riscului de tulburări de neurodezvoltare la copiii ale căror mame au luat topiramat în timpul sarcinii.¹

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- ⇒ a fost inițiată o nouă procedură de evaluare a beneficiilor și riscurilor topiramatului și necesitatea introducerii unor măsuri suplimentare pentru reducerea riscului de toxicitate asociat utilizării topiramatului în sarcină;
- ⇒ această evaluare a siguranței topiramatului a fost declanșată de un studiu observațional, în care a fost evidențiat faptul că expunerea prenatală la topiramat a crescut riscul de apariție a unor tulburări din spectrul autist, dizabilitate intelectuală și tulburări de neurodezvoltare;
- ⇒ dintre medicamentele antiepileptice evaluate pentru utilizarea în timpul sarcinii, lamotrigina și levetiracetamul continuă să fie considerate cele mai sigure pentru făt, deoarece nu au fost asociate cu un risc crescut de malformații congenitale;
- ⇒ este în continuare esențial să se respecte restricțiile stricte privind prescrierea valproatului la femeile și fetele aflate la vârsta fertilă, având în vedere riscurile semnificative cunoscute administrării valproatului în sarcină.²

Utilizarea și siguranța topiramatului în sarcină

Topiramatul este utilizat pentru:

- ⇒ prevenirea migrenelor la adulți, după considerarea altor opțiuni posibile de tratament;
- ⇒ scăderea în greutate, asociat cu fentermina;
- ⇒ tratamentul epilepsiei la adulți și copii mai mari de 6 ani (monoterapie);
- ⇒ tratamentul epilepsiei la adulți și copii mai mari de 2 ani, în asociere cu alte medicamente.

Utilizarea topiramatului în sarcină a fost asociată cu creșterea riscului de malformații congenitale (aproximativ 4 - 5 cazuri/100 nou-născuți, comparativ cu 2-3 cazuri în populația generală). Topiramatul a fost, de asemenea, asociat cu un risc crescut de naștere a unui copil cu greutate scăzută și întârziere a creșterii fetale.²

Un studiu recent, a evidențiat faptul că expunerea prenatală la topiramate a crescut riscul de apariție a unor tulburări din spectrul autist și dizabilități intelectuale. În cadrul studiului au fost analizate bazele de date medico-sociale din 5 țări nordice (Danemarca, Finlanda, Islanda, Norvegia și Suedia), dintre anii 1996 și 2017. Au fost evaluate date de la aproximativ 4,5 milioane de perechi mamă-copil, incluzând 24 825 de copii (0,6%) care au fost expuși prenatal la medicamente antiepileptice. Dintre aceștia, 471 au fost expuși doar la topiramate, incluzând 246 de copii născuți din mame care sufereau de epilepsie. La copiii neexpuși ai mamelor cu epilepsie, incidența cumulativă la 8 ani a tulburărilor de spectru autist și a dizabilității intelectuale a fost de 1,5%, respectiv, 0,8%, comparativ cu 4,3% și 3,1% la copiii mamelor cu epilepsie care au luat topiramate. Datele au evidențiat, de asemenea, un efect doză-dependent.¹⁻³

Recomandări actuale privind topiramatul

- ⇒ nu se recomandă prescrierea topiramatului în sarcină pentru profilaxia migrenei;
- ⇒ medicii specialiști trebuie să se asigure că toate pacientele aflate la vârsta fertilă știu să utilizeze un mijloc de contracepție eficient pe toată durata tratamentului cu topiramate și trebuie să consilieze pacientele cu privire la importanța evitării sarcinii în timpul utilizării topiramatului;
- ⇒ topiramatul poate reduce eficacitatea contraceptivelor steroidiene, inclusiv a contraceptivelor orale, prin urmare, este important să se considere metode alternative sau concomitente de contracepție;
- ⇒ pentru profilaxia migrenei, administrarea topiramatului în timpul sarcinii poate fi oprită de către medicul specialist, dar trebuie luate în considerare tratamente alternative;
- ⇒ în cazul în care o persoană care se află sub tratament cu topiramate planifică o sarcină, sau este însărcinată, trebuie îndrumată de urgență la consiliere de specialitate cu privire la tratamentul antiepileptic.²

Referințe:

1. ***EMA - PRAC starts review of topiramate use in pregnancy and women of childbearing potential. Disponibil la: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-starts-review-topiramate-use-pregnancy-women-childbearing-potential>
2. ***MHRA-Drugs safety update, Topiramate (Topamax): start of safety review triggered by a study reporting an increased risk of neurodevelopmental disabilities in children with prenatal exposure. Disponibil la: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/topiramate-topamax-start-of-safety-review-triggered-by-a-study-reporting-an-increased-risk-of-neurodevelopmental-disabilities-in-children-with-prenatal-exposure>
3. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. 2022: 672-681.

Măsuri de reducere a riscului de reacții adverse grave la utilizarea inhibitorilor kinazei Janus în tratamentul bolilor inflamatorii cronice

Conf. Dr. Cătălin
Araniciu, Prof. Dr.
Mariana Palage

Comitetul pentru medicamente de uz uman din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, (CHMP, EMA), a decis susținerea recomandărilor din raportul întocmit de Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) cu privire la măsurile ce trebuie implementate în vederea reducerii riscului de reacții adverse grave care pot să apară în cazul utilizării inhibitorilor de kinază Janus (JAK) în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice.¹

Conform raportului, comparativ cu utilizarea inhibitorilor TNF-alpha, utilizarea inhibitorilor JAK în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice este asociată cu un risc mai crescut de reacții adverse grave cum ar fi: efecte adverse cardiovasculare majore (MACE), tromboembolism venos, procese maligne, infecții severe și mortalitatea de orice cauză.

Afecțiunile inflamatorii cronice la care se face referire sunt reprezentate de: artrită reumatoidă, artrită psoriazică, artrită idiopatică juvenilă, spondiloartrită axială, colită ulcerativă, dermatită atopică și alopecie areată.

Medicamentele care fac obiectul acestei atenționări sunt:

Tofacitinib - Xeljanz®, Abrocitinib - Cibinqo®, Baricitinib - Olumiant®, Upadacitinib - Rinvoq®, Filgotinib - Jyseleca®

În vederea reducerii riscurilor, aceste medicamente trebuie utilizate doar în cazul în care nu există alternative terapeutice, la următoarele categorii de pacienți: vârstnici, fumători sau foști fumători cronici, pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau cu alți factori de risc cardiovascular, pacienți cu risc de dezvoltare a afecțiunilor maligne sau a tromboembolismului venos. Dacă administrarea acestor medicamente este totuși necesară se recomandă o reducere a dozelor. De asemenea, se impune o monitorizare atentă a factorilor de risc suplimentari și/sau a patologiilor cardiovasculare și maligne, în special cancer de piele.

Noile recomandări de conduită terapeutică nu se aplică în cazul inhibitorilor JAK (Jakavi, Inrebic) utilizați în tratamentul tulburărilor mieloproliferative, deoarece aceștia nu au făcut obiectul prezentei investigații. De asemenea, acest raport nu a analizat utilizarea pe termen scurt a Olumiant în tratamentul COVID-19.

Prezentele recomandări au fost formulate prin extrapolarea unor date obținute în cadrul unui studiu clinic asupra inhibitorului JAK Xeljanz (tofacitinib)², dar și a unui studiu observațional asupra Olumiant (baricitinib). Utilizând aceste date, EMA a concluzionat că creșterea riscurilor de reacții adverse poate să apară la toate medicamentele inhibitoare JAK indicate în afecțiunile inflamatorii cronice.

Referințe

1. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Agenția Europeană a Medicamentului. Accesat la 12 decembrie 2022. Disponibil la: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-en-0.pdf>

2. Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927

Dupilumab: risc de reacții adverse la nivel ocular care necesită gestionare promptă

CS III Dr. Camelia Bucșa

Dupilumab este un anticorp monoclonal care inhibă semnalizarea IL-4 și IL-13 și este utilizat în tratamentul dermatitei atopice moderate și severe la adulți și adolescenți peste 12 ani și de asemenea în dermatita atopică severă sau astm sever la copiii peste 6 ani și astm sever la adulți.

Riscul de apariție a reacțiilor adverse la nivel ocular a fost identificat încă din studiile clinice inițiale, iar mai multe efecte adverse la nivel ocular au fost identificate după autorizarea pe piață. Cele mai multe reacții adverse la nivel ocular sunt ușoare însă unele cazuri se pot agrava, Agenția Medicamentului din Marea Britanie (MHRA) primind rapoarte de cazuri de cheratită ulcerativă cu afectare corneană gravă.

MHRA a revizuit recent riscul de xeroftalmie și de efecte oculare grave asociate cu utilizarea dupilumabului și a recomandat includerea xeroftalmiei ca și reacție adversă în informațiile produsului, subliniind de asemenea nevoia de a gestiona prompt orice reacție la nivel ocular. Până la acest moment nu s-au putut identifica factori de risc pentru reacțiile adverse rare și grave, precum cheratita ulcerativă.¹

Au fost de asemenea atenționați profesioniștii medicali din Marea Britanie și cu privire la tralokinumab, autorizat recent pentru tratamentul dermatitei atopice moderate și severe la adulți, moleculă care acționează prin inhibarea semnalizării IL-13. Până acum au fost identificate cazuri de cheratită, conjunctivită și conjunctivită alergică în studiile clinice, dar nu au fost încă raportate cazuri după autorizarea din iunie 2021.

Profesioniștii medicali sunt sfătuiți să discute cu pacienții despre posibilitatea apariției reacțiilor adverse la nivel ocular și să se asigure că eventualele reacții la nivel ocular sunt gestionate prompt, în special în cazul pacienților care experimentează dureri oculare sau alterarea vederii.

Frecvența reacțiilor adverse la nivel ocular

Informațiile despre produs menționează, pe baza tuturor indicațiilor produsului, conjunctivita și conjunctivita alergică ca și reacții cu o frecvență de până la 1 din 10 pacienți; xeroftalmia, blefarita, pruritul ocular și cheratita ca fiind mai puțin frecvente (afectează până la 1 din 100 de pacienți și cheratita ulcerativă ca fiind rară (afectează până la 1 din 1.000 de pacienți). În studiile care au inclus pacienți cu dermatită atopică pruritul ocular, xeroftalmia și blefarita sunt frecvente (1 din 10 pacienți) și keratita ulcerativă mai puțin frecventă (1 din 100 de pacienți).

Până la 7 septembrie 2022, MHRA a primit 479 de rapoarte din Marea Britanie care includ reacții adverse oculare suspectate la dupilumab. 111 dintre aceste

rapoarte au fost considerate grave.* Dintre ele, 5 cazuri au fost de cheratită ulcerativă, dintre care 2 cazuri au implicat perforarea corneei. 18 rapoarte au implicat copii cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani. Utilizarea estimată a dupilumabului în Marea Britanie de la autorizarea din Septembrie 2017 este de 6.940 patient-years.²

Caracteristicile reacțiilor adverse la nivel ocular

Pacienții cu dermatită atopică prezintă frecvent afecțiuni oculare, cum ar fi conjunctivita alergică, blefarita și keratita, precum și conjunctivita infecțioasă și keratoconus (modificări ale formei corneei).

Mecanismele prin care dupilumab sau tralokinumab pot crește frecvența sau pot exacerba evenimentele adverse oculare nu sunt pe deplin înțelese. Cazurile publicate în literatură despre pacienții cu reacții adverse oculare suspectate la dupilumab prezintă variabilitate cu privire la momentul debutului și progresiei afectării, a modului de prezentare al afectării și sechele. În majoritatea rapoartelor primite de MHRA, reacțiile adverse la nivel ocular la dupilumab nu au fost considerate a fi grave de către raportor, cu excepția celor 5 cazuri în care cheratita ulcerativă a condus la perforarea corneei fiind nevoie de lipirea corneei sau cheratoplastie tectonică. Detaliile oferite în rapoartele grave precum și sfaturile experților, indică faptul că revizuirea și intervenția timpurie sunt benefice pentru pacient.

Experiența clinică din Marea Britanie arată că de obicei tratamentul cu dupilumab nu se întrerupe din cauza reacțiilor oculare. Este important ca pacientul să primească îngrijirea potrivită la timp și de asemenea ca pacientul și medicul să recunoască reacțiile adverse grave atunci când consultul oftalmologic este necesar.

Referințe

1. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1120736/Nov-2022-DSU-PDF.pdf
2. Pe baza analizei interne a MHRA din următoarele surse: IQVIA MIDAS®Quarterly Sales Audit from Q3 2017 to Q2 2022 reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved. The patient years estimate is based on the WHO Defined Daily Dose of 21.4mg

*Conform definiției CIOMS / ICH E2D a cazului grav (rezultă în deces; pune viața în pericol; necesită spitalizare sau duce la prelungirea spitalizării existente; are ca rezultat dizabilitate/incapacitate persistentă sau semnificativă; este o anomalie congenitală/defect congenital; este un eveniment sau o reacție importantă din punct de vedere medical)

Comunicări ANMDM privind siguranța medicamentelor

CS III Dr Bucșa Camelia

În perioada noiembrie-decembrie 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:

[11.11.2022 EMA confirmă recomandarea de retragere a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin amfepramonă](#)

[11.11.2022 EMA confirmă măsurile pentru reducerea riscului de apariție a unor reacții adverse grave la inhibitorii kinazei Janus utilizați în tratamentul unor afecțiuni inflamatorii cronice](#)

[2.12.2022 EMA recomandă retragerea la nivel UE a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin folcodină](#)

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