



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. Buletinul de Farmacovigilență poate fi accesat on-line la www.cim.umfcluj.ro

Cuprins

Analogii de GLP-1: rapoarte de cetoacidoză diabetică la întreruperea sau reducerea bruscă a insulinei administrate	2
Se contraindică utilizarea de fingolimod la femeile însărcinate: crește riscul de malformații congenitale majore	4
Noi măsuri de minimizare a riscului de erori de dozare cu potențial fatal asociate metotrexatului	6

Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului

are ca obiectiv principal „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.

Analogii de GLP-1: rapoarte de cetoacidoză diabetică la întreruperea sau reducerea bruscă a insulinei administrate concomitent

Agenția Medicamentului din Marea Britanie (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) a publicat o atenționare de siguranță cu privire la rapoarte de cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (DZ2) care utilizează concomitent analogi ai glucagon-like peptide-1 (GLP-1) și insulină¹.

Analogii de GLP-1 (exenatid, liraglutid, dulaglutid) sunt autorizați și în România pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu DZ2. Aceștia acționează prin stimularea secreției pancreatice de insulină într-o manieră dependentă de glucoză. În plus, ei încetinesc și golirea stomacului și inhibă secreția de glucagon¹.

Au fost raportate cazuri grave de cetoacidoză diabetică în cazul pacienților cu DZ2 care au utilizat exenatid, liraglutid sau dulaglutid concomitent cu insulină. Concluzia evaluării Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență din cadrul Agenției Europene a Medicamentului (PRAC) a fost că cetoacidoza diabetică poate fi atribuită scăderii bruște a dozei sau întreruperii insulinei odată cu inițierea analogului GLP-1. PRAC recomandă o scădere treptată a dozei de insulină și monitorizarea atentă a nivelelor glicemiei în cazul introducerii analogilor de GLP-1 în terapia pacientului tratat cu insulină².

Evaluarea PRAC nu a pus în evidență cetoacidoza euglicemică ca problemă de siguranță a analogilor de GLP-1, deși au fost identificate câteva cazuri. Acești pacienți însă au avut asociat un inhibitor ai cotransportorului de sodiu/ glucoză 2 (SGLT2), medicamente cunoscute că prezintă acest risc de cetoacidoză euglicemică. Până la sfârșitul lunii mai a anului 2019 au fost raportate la MHRA 26 de cazuri de cetoacidoză și alte 10 reacții adverse care implică formarea cetonelor (creșterea nivelului sanguin de cetone sau cetonurie) la pacienți care au utilizat exenatid, liraglutid sau dulaglutid. La aproximativ o treime din acești pacienți insulina a fost fie întreruptă, fie redusă brusc la inițierea analogului de GLP-1. În restul cazurilor a fost dificil de stabilit rolul analogilor de GLP-1 datorită altor factori precipitanți pentru cetoacidoză (alte medicamente sau afecțiuni concomitente).

CS III Dr. Camelia

Bucșa

UMF Cluj-Napoca

Multe dintre cele 36 de cazuri au apărut în perioada de 2 săptămâni de la inițierea analogului GLP-1, iar grețurile și vărsăturile au fost de obicei raportate concomitent.

MHRA a emis următoarele recomandări pentru reducerea riscului de cetoacidoză la utilizatorii de agoniști GLP-1:

- ⇒ La introducerea unui analog GLP-1 la pacienți care utilizează insulină se recomandă scăderea dozei de insulină pentru a se reduce riscul de hipoglicemie. Această scădere a dozei de insulină ar trebui făcută treptat și luând în calcul valorile glicemiei și necesarul individual de insulină. Aceste recomandări se regăsesc în rezumatul caracteristicilor produselor pentru analogii de GLP-1.
- ⇒ Informarea pacientului cu privire la semnele și simptomele de cetoacidoză (grețuri, vărsături, dureri abdominale, sete excesivă, creșterea frecvenței urinării, confuzie, oboseală sau somnolență) și de necesitatea consultării de urgență a medicului în cazul în care apar.

Referințe bibliografice

1. MHRA Drug safety update. GLP-1 receptor agonists: reports of diabetic ketoacidosis when concomitant insulin was rapidly reduced or discontinued. Disponibil la <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>
2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 26-29 November 2018. Disponibil la https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-november-2018_en.pdf, p.21

Se contraindică utilizarea de fingolimod la femeile însărcinate: crește riscul de malformații congenitale majore

Șef Lucrări Dr.

Irina Cazacu

UMF Cluj-Napoca

Fingolimod (Gilenya®) face parte din terapiile care modifică evoluția unei boli, fiind un modulator al receptorilor sfinгоzin-1-fosfat. Este indicat în scleroza multiplă recidivantă/remitentă extrem de activă la adulți și copii cu vârsta ≥ 10 ani, la care afecțiunea nu a răspuns la cel puțin o terapie care modifică evoluția bolii sau la care afecțiunea este severă și evoluează rapid. În România, este disponibil din anul 2011, sub formă de capsule de 0,25 și 0,5 mg. La momentul autorizării medicamentului, datele clinice despre siguranța utilizării în sarcină erau limitate. Informațiile despre produs menționau un risc fetal în urma studiilor pe animale, pe baza cărora a rezultat recomandarea de atunci de evitare a sarcinii în timpul tratamentului cu fingolimod.

Contraindicarea utilizării fingolimodului în sarcină apare în prezent ca urmare a unei analize a datelor de siguranța post-marketing recent publicate, inclusiv din registrul inițiat după autorizarea medicamentului pentru a colecta prospectiv informații despre sarcinile expuse la fingolimod. Analiza a concluzionat ca expunerea la fingolimod a fost asociată cu un risc de două ori mai ridicat de malformații congenitale (2–3 cazuri adiționale de malformații congenitale majore la 100 de nașteri), în comparație cu rata de 2-3% observată la populația generală, raportată de rețeaua europeană a registrelor populaționale pentru supravegherea epidemiologică a anomaliilor congenitale (EUROCAT).

Recomadările pentru profesioniștii în domeniul sănătății sunt următoarele:

- ⇒ administrarea de fingolimod se contraindică la femeile însărcinate sau la femeile de vârstă fertilă care nu folosesc metode contraceptive corespunzătoare;
- ⇒ pacientele trebuie informate despre riscul de malformații congenitale asociat cu utilizarea fingolimodului în sarcină și să li se pună la dispoziție noul card de reamintire privind acest risc;
- ⇒ prezența unei sarcini trebuie exclusă la inițierea tratamentului cu fingolimod și trebuie repetate testele de sarcină la anumite intervale în timpul tratamentului;
- ⇒ este importantă verificarea folosirii de către paciente a unei metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și la două luni după întrerupere;

- ⇒ tratamentul cu fingolimod trebuie întrerupt cu 2 luni înainte de planificarea unei sarcini, fiind necesară considerarea unor alternative terapeutice;
- ⇒ tratamentul trebuie oprit imediat dacă o pacientă aflată sub tratament cu fingolimod rămâne însărcinată, iar aceasta trebuie monitorizată atent de către un obstetrician în timpul sarcinii;
- ⇒ după oprirea tratamentului, pacientele trebuie monitorizate din cauza riscului de reactivare a afecțiunii, deoarece au fost raportate astfel de situații până la 6 luni după oprirea tratamentului;
- ⇒ sarcinile expuse la fingolimod trebuie înregistrate în registrul prospectiv pentru urmărirea evoluției acestora;
- ⇒ este esențială raportarea reacțiilor adverse suspectate către autoritățile competente.

Referințe bibliografice:

1. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România - Agenția Europeană a Medicamentului. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Gilenya®. Accesat 25.09.2019. Disponibil la adresa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_ro.pdf
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug safety Update. Fingolimod (Gilenya▼): increased risk of congenital malformations; new contraindication during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception. Accesat 25.09.2019. Disponibil la adresa: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-increased-risk-of-congenital-malformations-new-contraindication-during-pregnancy-and-in-women-of-childbearing-potential-not-using-effective-contraception>

Noi măsuri de minimizare a riscului de erori de dozare cu potențial fatal asociate metotrexatului

CS II Dr. Andreea
Farcaș-Călugăr
UMF Cluj-Napoca

La nivelul lunii august 2019, în urma unei proceduri de sesizare, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a emis recomandări asupra unor noi măsuri pentru prevenirea erorilor grave și potențial fatale relaționate cu dozarea metotrexatului în tratamentul bolilor inflamatorii, precum artrita reumatoidă, psoriazisul și boala Crohn.

Pentru tratamentul bolilor inflamatorii metotrexatul trebuie administrat o dată pe săptămână, în timp ce pentru unele tipuri de cancer, doza este mai mare și medicamentul este utilizat mai frecvent. Riscul de erori de dozare este recunoscut de mai mulți ani și măsuri de minimizare a acestui risc, precum atenționări vizuale pe ambalajul secundar al medicamentului, sunt deja în vigoare în unele țări ale UE. Cu toate acestea, o evaluare recentă a constatat că evenimentele adverse grave asociate cu supradozajul metotrexatului continuă să fie raportate, inclusiv cazuri de deces datorate acestor erori. Prin urmare, autoritatea competentă din Spania (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS) a inițiat o procedură de sesizare la nivel European solicitând EMA a efectua, prin Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscurilor (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), o revizuire a tuturor datelor disponibile la ora actuală și recomandarea unor noi măsuri de minimizare a riscul de erori de dozare, în cazul în care acestea sunt necesare.

PRAC a examinat dovezile disponibile și a recomandat măsuri suplimentare de reducere a erorilor de dozare, astfel încât beneficiile medicamentelor care conțin metotrexat să depășească riscurile. Măsurile au fost convenite după consultarea pacienților și a personalului medical.

Noile măsuri de prevenire a erorilor includ:

- ⇒ limitarea personalului medical care poate prescrie metotrexat la personalul cu experiență în prescrierea acestuia,
- ⇒ furnizarea de materiale educaționale pentru pacienți și cadrele medicale,
- ⇒ adăugarea unor avertismente proeminente pe ambalajul și prospectul medicamentelor ce conțin metotrexat pentru utilizarea o dată pe săptămână.

În plus, pentru a ajuta pacienții să urmeze administrarea metotrexatului doar o dată pe săptămână, comprimatele de metotrexat vor trebui ambalate de către producătorii de medicamente în blistere și nu în flacoane.

Concret, recomandările emise de EMA pentru profesioniștii din domeniul sănătății care prescriu sau eliberează metotrexat pentru afecțiuni inflamatorii sunt:

- ⇒ să citească materialele educaționale pentru medicamentele ce conțin metotrexat oral;
- ⇒ să se asigure că sunt familiarizați cu ultimele modificări ale rezumatelor caracteristicilor produsului pentru medicamentele cu metotrexat utilizate pentru afecțiuni inflamatorii;
- ⇒ să ofere instrucțiuni clare pacientului (sau îngrijitorului) cu privire la administrarea o dată pe săptămână;
- ⇒ să verifice cu atenție că pacientul (sau îngrijitorul) înțelege că medicamentul trebuie utilizat o dată pe săptămână, de fiecare dată când se eliberează o rețetă nouă sau se eliberează medicamentul din farmacie;
- ⇒ să decidă împreună cu pacientul (sau îngrijitorul) în ce zi a săptămânii se administrează metotrexat;
- ⇒ să consilieze pacientul (sau îngrijitorul) cu privire la semnele supradozajului cu metotrexat (dureri în gât, febră, ulcere bucale, diaree, vărsături, erupții cutanate, sângerare sau slăbiciune neobișnuită) și să recomande pacientului a solicita imediat sfaturi medicale în caz de supradozaj.

Referințe bibliografice:

European Medicines Agency. Methotrexate containing medicinal products. Disponibil la: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products> Accesat la data de 26 Septembrie 2019.

Manifestări științifice viitoare

11-13 Octombrie 2019 – ISPE's 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiology, Kyoto, Japan
26-29 Octombrie 2019 – ISOP Annual Meeting, Bogota, Colombia

Link-uri utile

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale 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 Farmacoepidemiologie www.pharmacoepi.org

Food and Drug Administration www.fda.gov

Echipa de redacție

CENTRUL DE CERCETĂRI PRIVIND INFORMAREA ASUPRA MEDICAMENTULUI

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

Șef lucrări Dr. Anamaria Cozma

Șef lucrări Dr. Cătălin Araniciu

Asist.Univ. Dr. Irina Cazacu

Asist. Univ. Dr. Sînziana Gheorghe-Cetean

Asist. Univ. Drd. Anamaria Cristina

Vă stă la dispoziție cu informații obiective despre medicamente pe adresa de e-mail cim@umfcluj.ro sau la rubrica "Adresează o întrebare" de pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro

Încurajează raportarea de reacții adverse la rubrica "Raportează o reacție adversă" pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro

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

Tel/fax: 0264 430368

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