

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca de vários alertas de segurança a medicamentos tais como denosumab, pembrolizumab, atezolizumab, acetato de ulipristal, dolutegravir e implante em seringa pré-cheia de goserrelina. São ainda apresentadas as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), referentes ao segundo trimestre de 2018.

Pontos de especial interesse:

- ◆ Denosumab (Xgeva ▼) para tumor de células gigantes do osso: risco de hipercalcemia clinicamente relevante após descontinuação do tratamento
- ◆ Denosumab (Xgeva ▼) para doenças malignas avançadas que envolvem o osso: aumento de frequência de novas malignidades primárias comparativamente a ácido zoledrónico
- ◆ Keytruda (pembrolizumab) e Tecentriq (atezolizumab) - Restrição de utilização
- ◆ Esmya (acetato de ulipristal) - Novas recomendações para minimizar o risco de lesões hepáticas
- ◆ Dolutegravir - risco de defeitos à nascença
- ◆ Recolha voluntária de lotes dos medicamentos Goserrelina Teva, 3,6 mg, implante em seringa pré-cheia e Goserrelina Teva LA, 10,8 mg, implante em seringa pré-cheia

Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	4
Atividade científica da UFC	8
Resultados da atividade da UFC	9

Notas de Segurança

Denosumab (Xgeva ▼) para tumor de células gigantes do osso: risco de hipercalcemia clinicamente relevante após descontinuação do tratamento

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipercalcemia após a descontinuação do tratamento com denosumab no tumor de células gigantes do osso. Foram reportados casos de hipercalcemia “rebound” até 9 meses após descontinuação do tratamento.

Casos de hipercalcemia “rebound”

Foram reportados casos de hipercalcemia clinicamente relevantes, com necessidade de hospitalização e com agravamento por lesão renal aguda, num ensaio clínico com adultos e adolescentes, com esqueletos maduros, com tumor de células gigantes do osso.^[1] Foram reportados casos de hipercalcemia “rebound” até 9 meses após descontinuação do tratamento.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Xgeva ▼ foi atualizado de forma incluir o risco de hipercalcemia após descontinuação do tratamento de tumor de células gigantes do osso. Estima-se que este evento ocorra em menos de 1 por cada 100 doentes tratados com denosumab.

Os sintomas de hipercalcemia podem incluir sede excessiva, fadiga, sonolência, confusão, perda de concentração, depressão, náusea, vômito, obstipação e dor muscular e/ou óssea.

Referências:

[1] Uday S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 596-603.

Abreviaturas:

RCM: Resumo das Características do Medicamento

EMA: Agência Europeia do Medicamento

O risco de ocorrência de hipercalcemia clinicamente relevante após descontinuação do tratamento com denosumab é conhecido no caso de doentes que se encontram em fase de crescimento ósseo; o denosumab não está recomendado nestes doentes.

Sobre o denosumab 120 mg (Xgeva ▼)

O denosumab 120 mg (Xgeva ▼) está indicado na “prevenção de acontecimentos ósseos (fraturas patológicas, radiação óssea, compressão medular ou cirurgia óssea) em adultos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso”; e no “tratamento de adultos e de adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso que é irresssecável ou quando a ressecção cirúrgica é passível de resultar em morbidade grave”.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Foram notificados casos de hipercalcemia clinicamente relevantes (hipercalcemia “rebound”) até 9 meses após a descontinuação do tratamento com denosumab no tumor de células gigantes do osso;
- ◆ Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipercalcemia após a descontinuação, deve ser considerada a avaliação periódica dos níveis séricos de cálcio e as necessidades de suplementação de cálcio e vitamina D do doente devem ser reavaliadas;
- ◆ Os doentes devem ser aconselhados a relatar sintomas de hipercalcemia;
- ◆ O tratamento com denosumab pode comprometer o crescimento ósseo e não está recomendado em doentes que se encontrem nessa situação;
- ◆ Todas as suspeitas de reações adversas associadas ao denosumab devem ser reportadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de *Drug Safety Update volume 11, issue 11; June 2018: 2.*

Denosumab (Xgeva ▼) para doenças malignas avançadas que envolvem o osso: aumento de frequência de novas malignidades primárias comparativamente a ácido zoledrónico

De acordo com os resultados de uma análise combinada (“*pool analysis*”) de 4 ensaios clínicos, a taxa de novas malignidades primárias em doentes que receberam Xgeva ▼ (incidência cumulativa a 1 ano de 1,1%) é superior comparativamente àqueles que receberam ácido zoledrónico (0,6%) para prevenção de acontecimentos ósseos em adultos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso.

Risco de novas malignidades primárias

O titular de autorização de introdução no mercado (TAIM) do Xgeva ▼ emitiu uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC – *Direct Healthcare Professional Communication*) a informar do risco de ocorrência de novas malignidades primárias em associação com a utilização de denosumab na prevenção de acontecimentos ósseos em adultos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso.^[1]

De acordo com os resultados de uma análise combinada (“*pool analysis*”) de 4 ensaios clínicos de fase III, a taxa de novas malignidades primárias em doentes que receberam Xgeva ▼ (120 mg de denosumab uma vez por mês) (incidência cumulativa a 1 ano de 1,1%) é superior comparativamente àqueles que receberam ácido zoledrónico (4 mg uma vez por mês) (0,6%) para prevenção de acontecimentos ósseos em adultos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso.

Ocorreram casos de novas malignidades primárias em 54/3691 (1,5%) dos doentes tratados com Xgeva ▼ (exposição mediana de 13,8 meses; intervalo: 1,0-51,7 meses) e em 33/3688 (0,9%) doentes tratados com ácido zoledrónico (exposição mediana de 12,9 meses intervalo: 1,0-50,8 meses). Não foi identificado nenhum padrão de tratamento que se relacionasse com um determinado tipo de cancro ou grupo de cancros.

Abreviaturas:

DHPC: Direct healthcare professional communication

TAIM: Titular de autorização de introdução no mercado

Referências:

[1] Direct Healthcare Professional Communication. Risk of New Primary Malignancy with Xgeva (denosumab). Date: 7th May 2018. Disponível [aqui](#).

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Todas as suspeitas de reações adversas associadas ao denosumab devem ser reportadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de *Drug Safety Update volume 11, issue 11; June 2018: 3*.

Alertas de Segurança

Keytruda (pembrolizumab) e Tecentriq (atezolizumab) - Restrição de utilização

Na sequência da divulgação dos dados preliminares de dois ensaios clínicos, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou a restrição da utilização dos medicamentos Keytruda (pembrolizumab) e Tecentriq (atezolizumab) em doentes com carcinoma urotelial e com expressão baixa do ligando da proteína da morte celular programada 1 (PD-L1).

Os dados preliminares destes ensaios demonstraram uma redução da sobrevivência destes doentes quando os medicamentos Keytruda e Tecentriq foram utilizados como primeira linha de tratamento.

Assim, no caso do carcinoma urotelial, as indicações terapêuticas destes medicamentos passam a ser as seguintes:

Keytruda

- Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que receberam tratamento prévio com quimioterapia contendo platina.
- Keytruda em monoterapia está indicado para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático em adultos, que não são elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujos tumores expressam PD-L1 com uma marcação combinada positiva (CPS) ≥ 10 (...).

Tecentriq

- Tecentriq em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático:
 - o Após quimioterapia prévia contendo platina;
 - o Considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina e cujos tumores tenham expressão de PD-1 $\geq 5\%$ (...).

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

Profissionais de saúde:

- Os dados preliminares dos ensaios Keynote-361 e IMvigor130 demonstraram uma redução da sobrevivência com Keytruda e Tecentriq em comparação com a quimioterapia em doentes com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático que não receberam tratamento prévio e cujos tumores têm baixa expressão de PD-L1.
- Com base nestes dados, as indicações dos medicamentos Keytruda e do Tecentriq foram revistas. Mantêm-se as indicações em doentes com quimioterapia prévia para o carcinoma urotelial ou para outros tipos de cancro.

Doentes:

- Os estudos que se encontram a decorrer demonstraram que os medicamentos Keytruda e o Tecentriq não estão indicados para todos os doentes com carcinoma urotelial (bexiga e vias urinárias), devendo apenas ser usados caso os doentes tenham uma quantidade suficiente de uma proteína (PD-L1) ou já tenham feito quimioterapia.
- Estes medicamentos podem continuar a ser utilizados para outros tipos de cancro.

Abreviaturas:

CPS: Marcação combinada positiva

EMA: Agência Europeia do Medicamento

PD-L1: Ligando da proteína da morte celular programada 1

Esmya (acetato de ulipristal) - Novas recomendações para minimizar o risco de lesões hepáticas

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) finalizou a revisão de segurança do medicamento Esmya e concluiu que este medicamento não deve ser utilizado em mulheres com problemas hepáticos e que antes de cada novo ciclo de tratamento deverão ser realizados testes da função hepática.

Em Portugal, o medicamento Esmya, contendo acetato de ulipristal, está indicado para o tratamento pré-operatório e intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva.

Em fevereiro de 2018, após a análise preliminar dos dados disponíveis à data, o PRAC recomendou temporariamente a suspensão do Esmya em novas doentes. Com a finalização da avaliação, o PRAC concluiu que o medicamento pode ser iniciado em novas doentes, desde que implementadas novas medidas de segurança.

Assim, foram atualizadas as recomendações efetuadas na Circular Informativa Nº 028/CD/550.20.001, pelo que a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

- O medicamento Esmya não deve ser utilizado em mulheres com problemas hepáticos conhecidos;
- Antes de se iniciar cada ciclo de tratamento deverá ser realizado um teste de função hepática;
- O tratamento não deve ser iniciado se os níveis de enzimas hepáticas forem superiores ao dobro do limite normal;
- Os testes de função hepática devem ser realizados uma vez por mês durante os primeiros dois ciclos de tratamento e duas a quatro semanas após a interrupção do tratamento. Se o resultado do teste não for normal (níveis de enzimas hepáticas mais de três vezes superiores ao limite normal), o médico deve parar o tratamento e monitorizar a doente;
- O medicamento Esmya só deve ser utilizado em mais de um ciclo de tratamento em mulheres sem indicação para cirurgia. Em mulheres que aguardam a cirurgia o tratamento com Esmya deverá ser de apenas um ciclo;
- As doentes devem ser informadas para a necessidade de monitorização da função hepática e a de contactar o médico caso desenvolvam sintomas de lesão hepática (tais como cansaço, amarelecimento da pele, escurecimento da urina, náuseas e vómitos).

Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

Fonte: Circular Informativa N.º 077/CD/550.20.001, de 22/05/2018

Dolutegravir - risco de defeitos à nascença

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou a avaliação dos resultados preliminares de um estudo em que foram identificados 4 casos de defeitos à nascença, como espinha bífida em bebés nascidos de mães que engravidaram enquanto tomavam o dolutegravir.

O dolutegravir é usado para o tratamento da infeção por VIH (vírus da imunodeficiência humana). Em Portugal, existem dois medicamentos contendo dolutegravir: Tivicay (contém apenas a dolutegravir) e Triumeq (que contém dolutegravir, abacavir e lamivudina).

O estudo, cujos resultados finais deverão ser apresentados daqui a um ano, analisou bebés nascidos de 11.558 mulheres do Botswana infetadas pelo VIH. Os resultados preliminares mostram que 0,9% dos bebés (4 em 426) cujas mães engravidaram enquanto tomavam dolutegravir apresentavam um defeito no tubo neural, em comparação com 0,1% dos bebés (14 de 11.173), cujas mães tomavam outros medicamentos para o VIH.

Enquanto decorre a avaliação, e como precaução, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

Profissionais de saúde

- O Tivicay e o Triumeq não devem ser prescritos a mulheres em idade fértil que estejam a tentar engravidar.
- Antes do início do tratamento com o Tivicay ou o Triumeq deve ser excluída a possibilidade de existência de gravidez.
- As mulheres em idade fértil devem ser alertadas sobre a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes durante todo o tratamento com o Tivicay ou o Triumeq.
- Em mulheres a tomar Tivicay ou Triumeq, caso seja confirmada a gravidez no decurso do primeiro trimestre de gestação, deverá ser considerado um tratamento alternativo.

Informação para os doentes

- Tomar dolutegravir para o VIH durante a gravidez pode aumentar o risco de defeitos à nascença, como espinha bífida (malformação da coluna vertebral).
- As mulheres em idade fértil devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com dolutegravir.
- Se está grávida e a tomar dolutegravir, não interrompa o uso do medicamento sem consultar o médico.
- Se pensa que poderá estar grávida ou se planeia engravidar e está a tomar dolutegravir informe o médico, para que este possa rever o seu tratamento.

Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

Fonte: Circular Informativa N.º 079/CD/550.20.001 Data: 22/05/2018.

Recolha voluntária de lotes dos medicamentos Goserrelina Teva, 3,6 mg, implante em seringa pré-cheia e Goserrelina Teva LA, 10,8 mg, implante em seringa pré-cheia

A empresa Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. procedeu à recolha voluntária de vários lotes dos medicamentos Goserrelina Teva, 3,6 mg, 1 implante em seringa pré-cheia e Goserrelina Teva LA, 10,8 mg, 1 implante em seringa pré-cheia, na sequência de terem sido notificadas ao INFARMED, I.P., por profissionais de saúde, dificuldades na administração destes medicamentos.

- Assim, o Infarmed determina a suspensão imediata da comercialização dos lotes abaixo identificados:

N.º de registo	Nome do medicamento	Apresentação	Lote	Prazo de validade
5668520	Goserrelina Teva, 3, 6 mg, Implante em seringa pré-cheia	1 implante em seringa pré-cheia	17284007	09/2021
			17317008	10/2021
5668546	Goserrelina Teva LA, 10, 8 mg, Implante em seringa pré-cheia	1 implante em seringa pré-cheia	17296005	09/2020
			17213003	07/2021
			18051002	01/2022

As entidades que disponham destes lotes em stock não os poderão dispensar, vender ou administrar, devendo proceder à sua devolução.

Fonte: Circular Informativa N.º 091/CD, de 20/06/2018

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Artigos científicos



Foi aceite para publicação na revista “*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*” um estudo que resultou do trabalho conjunto entre a Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) e o Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E. (CHEDV), no contexto da rede de colaboração para investigação de segurança e efetividade de medicamentos “*DruSER.Net – Drug Safety and Effectiveness Research Network*”. Este estudo teve como objetivo identificar e caracterizar reações adversas de hipersensibilidade a medicamentos reportadas ao longo dos últimos 5 anos (2013-2017) nos registos clínicos eletrónicos do CHEDV.

Diogo Mendes, Carlos Alves, Márcia Loureiro, Ana Fonte, Francisco Batel Marques. Drug-induced hypersensitivity: a 5-year retrospective study in a hospital electronic health records database. J Clin Pharm Ther. 2018. doi: 10.1111/jcpt.12752.

What is known and Objective: Hypersensitivity adverse drug reactions (HADR) are associated with considerable morbidity and mortality. The aim of this study was to identify cases of HADR within a hospital electronic health records (EHR) database.

Methods: Data were extracted from EHR through the Portuguese catalogue of allergies and other adverse reactions (CPARA). This registry allows the collection and sharing of information on HADR in a structured and harmonized way across the healthcare system. This module is used by healthcare professionals to record HADR within the EHR of each patient. It applies to patients admitted to hospital because of HADR and also to inpatients developing such reactions during hospitalization. Data recorded from 2013 to 2017 within the Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV) hospital (397 beds; ≈20 300 inpatients/year) were considered. The MedDRA® classification was used to codify HADR. The ATC classification system was used to codify drugs. The concept of individual case safety report (ICSR) was considered for performing analyses.

Results and discussion: The database contained 464 valid cases (severe, n = 330; 71.1%), corresponding to 380 patients and 559 HADR. Most patients were female (n = 254; 66.8%); the median age was 55 years. Approximately 0.1% local inhabitants and ≈0.4% inpatients have experienced HADR over the study period. Most cases (n = 245; 52.8%) were associated with systemic antibacterials. Most HADR were skin and subcutaneous tissue disorders (n = 266; 47.6%) and immune system disorders (n = 231; 41.3%). The pattern of suspected drugs implicated in anaphylactic reactions was the same as those involved in other HADR.

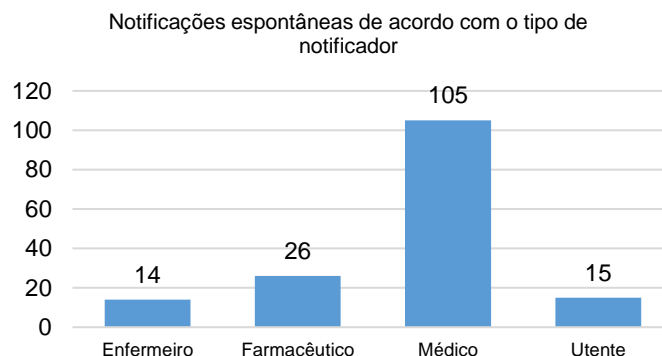
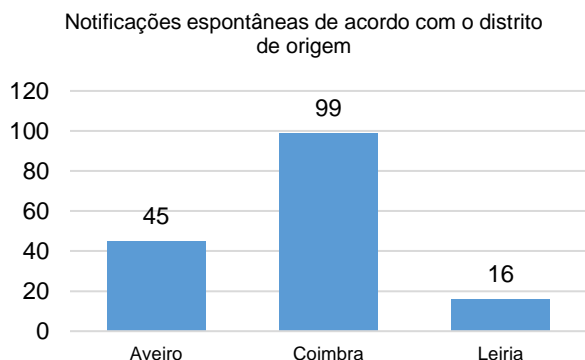
What is new and conclusion: This registry contains HADR that are relevant for the pharmacovigilance system, but none was spontaneously reported. The responsible authorities should address this problem. The results also reinforce the association between systemic antibacterials and HADR.

KEYWORDS

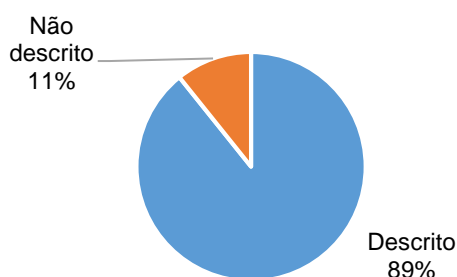
drug hypersensitivity, drug-related side effects and adverse reactions, electronic health records, retrospective studies

Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

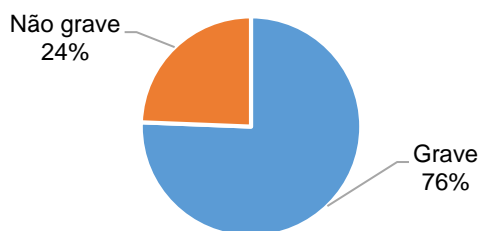
A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 160 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Abril e 30 de Junho de 2018. As Figuras dispostas a seguir apresentam a distribuição das notificações espontâneas.



Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

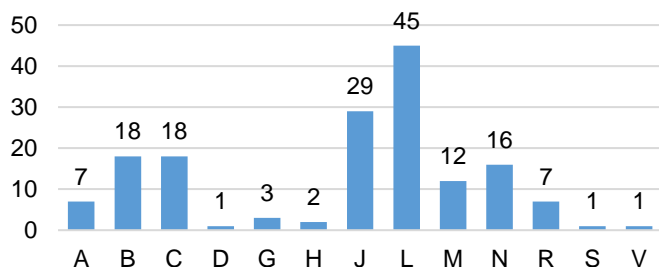


Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

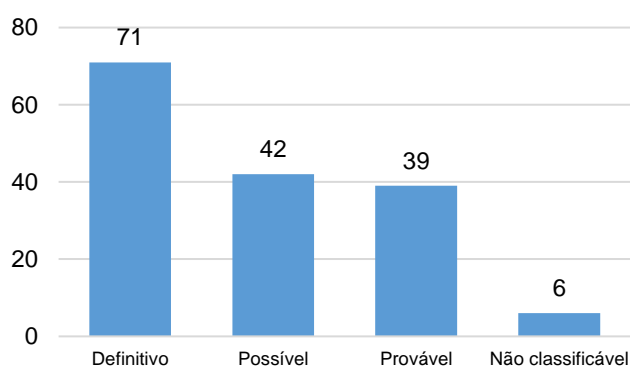


Grave: uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja descrição não está incluída no resumo das características do medicamento suspeito.

Notificações espontâneas de acordo com Classificação ATC (1º nível)



Notificações espontâneas de acordo com causalidade



ATC: Classificação Anatómica Terapêutica e Química. A - Aparelho digestivo e metabolismo; B - Sangue e órgãos hematopoiéticos; C - Aparelho cardiovascular; D - Medicamentos dermatológicos; G - Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais; H - Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas; J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M - Sistema músculo-esquelético; N - Sistema nervoso; R - Aparelho respiratório; S - Órgãos dos sentidos; V - Vários.

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 do INFARMED (online)

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

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

Boletins de notificação para imprimir

<http://www.infarmed.pt/documents/15786/2367458/Ficha+de+notifica%C3%A7%C3%A3o+para+profissionais+de+sa%C3%BAde/9b1d80a5-b3d0-41f8-a905-58538bad0ea0>

Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (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 de Coimbra (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 de Coimbra (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: Alexandra Escada, Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Natália António, Patrícia Dinis Dias, Ricardo Correia de Matos, Tice Macedo.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.