

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” **destaca-se a evidência acerca da utilização de hidroxicloroquina no tratamento de doentes com COVID-19 e potencial associação a um risco acrescido de reações adversas cardíacas.** Informa-se também acerca de várias questões relacionadas com a segurança de baricitinib (Olumiant▼), implante contraceptivo de etonogestrel (Implanon NXT®), ondansetrom e mecassermina (Increlex▼). São divulgados alertas de segurança referentes a ciproterona, à utilização combinada de fluorouracilo, capecitabina, tegafur e flucitosina e ao acetato de ulipristal (Esmya®). São ainda apresentados os resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) no primeiro trimestre de 2020.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	9
Atividade científica da UFC	12
Resultados da atividade da UFC	13

Pontos de especial interesse:

- ◆ **Hidroxicloroquina: risco de reações adversas cardíacas em doentes com COVID-19;**
- ◆ Baricitinib (Olumiant ▼): risco de tromboembolismo venoso;
- ◆ Implanon NXT® (etonogestrel): atualização das instruções de inserção e remoção para minimização do risco de lesão neurovascular e migração do implante;
- ◆ Ondansetrom: exposição durante o primeiro trimestre da gravidez e risco de fenda lábio-palatina no recém-nascido;
- ◆ Mecassermina (Increlex ▼): risco de neoplasia benigna e maligna;
- ◆ Ciproterona: restrições de utilização devido ao risco de meningioma;
- ◆ Fluorouracilo, capecitabina, tegafur e flucitosina: novas recomendações de segurança;
- ◆ Recomendação de suspensão temporária da AIM do medicamento Esmya®.

Notas de Segurança

Hidroxicloroquina: risco de reações adversas cardíacas em doentes com COVID-19

A hidroxicloroquina está a ser estudada no tratamento de doentes com COVID-19. Os resultados de estudos preliminares sugerem um aumento do risco cardíaco. Solicita-se a notificação imediata ao Sistema Nacional de Farmacovigilância de todos os casos de suspeita de reação adversa cardíaca associada à utilização de hidroxicloroquina em doentes com COVID-19.

Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina está aprovada na prevenção e tratamento da malária e de doenças reumatológicas e dermatológicas, tais como lúpus eritematoso sistémico, lúpus eritematoso discóide, artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil e distúrbios dermatológicos provocados ou agravados por fotossensibilidade cutânea (1).

São conhecidos casos de cardiomiopatia, alguns fatais, em doentes tratados com hidroxicloroquina, pelo que é recomendada a monitorização de sinais e sintomas de cardiomiopatia, devendo ser interrompido o tratamento caso sejam observados. Deve suspeitar-se de toxicidade crónica se surgirem alterações da condução (bloqueio de ramo/bloqueio AV) ou hipertrofia biventricular (1).

Utilização de hidroxicloroquina em doentes com COVID-19

A utilização da hidroxicloroquina no tratamento de doentes com COVID-19 tem sido estudada (2). Um estudo clínico recente demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre o tratamento com hidroxicloroquina e a redução da carga viral em doentes com COVID-19. Esta associação foi ainda mais significativa quando o tratamento com hidroxicloroquina foi combinado com azitromicina (3).

No entanto, os resultados preliminares de um estudo realizado em França sugeriram que o tratamento com hidroxicloroquina aumenta o risco de reações adversas cardíacas em doentes com COVID-19 (4).

Este estudo avaliou reações adversas associadas a diversos tratamentos utilizados em doentes com COVID-19. Foram identificadas 100 reações adversas, das quais 53 (53%) reações adversas cardíacas. Em 43 dos 53 (81%) casos de reações adversas cardíacas, os doentes tinham sido tratados com hidroxicloroquina, quer em monoterapia quer em combinação, por exemplo com azitromicina (4).

Entre estes casos foram registados casos de morte súbita, alterações do ritmo eletrocardiográfico e alterações na condução elétrica cardíaca, incluindo prolongamento do intervalo QT. Os últimos tiveram evolução favorável após suspensão do tratamento com hidroxicloroquina (4).

Estes dados preliminares parecem indicar que o risco cardíaco já conhecido para a hidroxicloroquina pode aumentar em doentes com COVID-19, que geralmente apresentam fragilidade do músculo cardíaco (4).

Recomendações

A *American College of Cardiology* publicou orientações sobre o tratamento de doentes com COVID-19 e os riscos cardíacos associados, nomeadamente como “estratificar o risco, monitorizar, prevenir e tratar” (5-7).

Uma vez que a utilização em doentes com COVID-19 se verifica fora das condições de AIM (i.e. em indicações diferentes daquelas que foram aprovadas), recomenda-se que a hidroxicloroquina seja apenas utilizada em ambiente hospitalar sob supervisão médica rigorosa, cumprindo com os critérios recomendados pela DGS e Infarmed.

Todos os casos de suspeita de reação adversa cardíaca associada à utilização de hidroxicloroquina em doentes com COVID-19 devem ser imediatamente notificados no [Portal RAM](#).

Referências

- 1) Resumo das Características do Medicamento. Plaquinol. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6931&tipo_doc=rcm.
- 2) Infarmed. Terapêuticas Experimentais no tratamento de COVID-19 –infeção pelo SARS-CoV-2. 25-03-2020. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3584301/Terap%C3%AAuticas+Experimentais+no+tratamento+de+COVID-19+%C2%BFine%C3%A7%C3%A3o+pelo+SARS-CoV-2/5f8f5e54-e482-31f3-3b8a-ff862fe96dd9>.
- 3) Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>.
- 4) ANSM. Médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19: une surveillance renforcée des effets indésirables - Point d'information. Disponível em: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>.
- 5) Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Associação Hidroxicloroquina / azitromicina e intervalo QT. Disponível em <https://spc.pt/2020/04/08/covid-19-e-doenca-cardiovascular-farmacologia/>.
- 6) Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. 29-03-2020. Disponível em <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>.
- 7) Roden et al. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 10.1161/circulationaha.120.047521. Disponível em <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>.

Baricitinib (Olumiant ▼): Risco de tromboembolismo venoso

O baricitinib (Olumiant ▼) está associado a um risco acrescido de tromboembolismo venoso. O tratamento deve ser descontinuado em doentes com manifestações clínicas de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar.

Revisão do risco de tromboembolismo venoso

O baricitinib (Olumiant ▼) está indicado no tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença.

De acordo com os resultados de ensaios clínicos controlados por placebo, disponíveis em abril de 2017, a taxa de incidência de tromboembolismo venoso (TEV) ajustada à exposição foi estimada em zero para placebo e 1,3 eventos por 100 doentes/ano de exposição para baricitinib 4 mg. No entanto, não foi possível estabelecer um nexo de causalidade inequívoco devido à presença de fatores de confundimento. À data foi incluída uma advertência no Resumo das Características do Medicamento (RCM) Olumiant ▼ (baricitinib), que referia que o medicamento deveria ser usado com precaução em doentes com fatores de risco para trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) e, também, que o tratamento deveria ser interrompido temporariamente e os doentes prontamente avaliados caso ocorressem manifestações clínicas de TVP/EP.

Monitorização pós-comercialização

De acordo com as conclusões expressas no relatório de avaliação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) sobre o Relatório Periódico de Segurança (RPS) para baricitinib, a “taxa de notificação de TEV está a aumentar. Em julho de 2019, a taxa de notificação de TEV foi de 0,13%, em comparação com 0,09% em fevereiro de 2019. A 01 de julho de 2019, 114 TEVs foram reportados em 102 casos de pós-comercialização. Adicionalmente, a TVP recorrente e a EP subsequente observada em setembro de 2018, em doentes que mantiveram o tratamento com baricitinib após a primeira TVP, também confirmam uma possível relação entre o uso de baricitinib e a ocorrência de TEV”(1).

Na sequência desta avaliação, a secção 4.4 do RCM sobre “Tromboembolismo venoso” foi atualizada para indicar que, se ocorrerem características clínicas de TVP/EP, o tratamento com baricitinib deve ser descontinuado; a secção 4.8 do RCM também foi atualizada para adicionar a reação adversa TVP e EP com frequência desconhecida.

Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EP: Embolia pulmonar

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

RCM: Resumo das características do medicamento

RPS: Relatório Periódico de Segurança

TEV: Tromboembolismo venoso

TVP: Trombose venosa profunda

Referências

European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Olumiant®. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pt.pdf

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O baricitinib deve ser usado com precaução em doentes com fatores de risco para TVP/TEP, tais como idade avançada, obesidade, história clínica de TVP/TEP ou doentes submetidos a cirurgia e imobilização.
- ◆ No caso de ocorrerem manifestações clínicas de TVP/TEP, o tratamento com baricitinib deve ser descontinuado e os doentes devem ser avaliados prontamente e logo depois tratados em conformidade.
- ◆ Informe o doente sob terapêutica com baricitinib que deve procurar assistência médica imediata no caso de apresentar uma perna inchada dolorosa, dor no peito ou falta de ar.
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Fonte: Adaptado de *Drug Safety Update volume 13, issue 8: March 2020: 3*.

Implanon NXT® (etonogestrel): atualização das instruções de inserção e remoção para minimização do risco de lesão neurovascular e migração do implante

As instruções de inserção e remoção do implante foram atualizadas após casos de lesão neurovascular e migração do implante do local de inserção dentro do próprio braço ou para a artéria pulmonar.

Risco de lesão neurovascular e migração do implante

O Implanon NXT® é um contraceptivo hormonal de longa duração. É inserido subcutaneamente um único implante e pode ser utilizado durante 3 anos. A segurança e eficácia foram estabelecidas em mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos de idade. O Implanon NXT® deve ser inserido e removido apenas por profissionais de saúde que tenham concluído o treino relativo à utilização do aplicador do implante e às técnicas de inserção e remoção do implante.

Risco de lesão neurovascular e migração do implante

Embora este risco tenha sido identificado em 2016, continuam a ser notificados casos de lesão neurovascular e migração do implante do local de inserção dentro do próprio braço ou, em casos raros, para a artéria pulmonar. Caso o implante seja inserido mais profundamente do que subcutaneamente (“inserção profunda”) pode ocorrer lesão nervosa ou muscular. Inserções profundas ou incorretas têm sido associadas a parestesias (devido a lesão nervosa) e a migração do implante (devido a inserções intramusculares ou fasciais). Globalmente, foram identificados, pelo titular de autorização de introdução no mercado (AIM), um total de 107 casos de migração do implante para a artéria pulmonar ou tórax desde o início da comercialização de Implanon NXT® (28 de agosto de 1998) até 3 de setembro de 2019.

Atualização das instruções de inserção e remoção do implante

- Posição do braço: durante a inserção e remoção do implante, o braço da mulher deve estar fletido ao nível do cotovelo, com a mão por baixo da cabeça (ou o mais próximo possível). Este aumento da flexão deve desviar o nervo ulnar do local de inserção, o que potencialmente reduzirá mais o risco de lesão do nervo ulnar durante a inserção e remoção do implante.
- Local de inserção do implante: o implante deve ser inserido subcutaneamente, imediatamente sob a pele, no lado interno da parte superior do braço não dominante. O local de inserção atualizado é sobre o músculo tricípite a cerca de 8-10 cm do epicôndilo interno do úmero e 3-5 cm posteriormente (abaixo) ao sulco entre os músculos bicípite e tricípite (uma localização é habitualmente livre de grandes vasos e nervos).

O Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Folheto Informativo (FI) e Cartão de Alerta da Doente de Implanon NXT® foram atualizados em conformidade. Os vídeos para demonstração da inserção e remoção de Implanon NXT® estão disponíveis em www.implanonnxtvideos.eu.

Abreviaturas:

AIM: Autorização de Introdução no Mercado.

RCM: Resumo das Características do Medicamento

FI: Folheto Informativo

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O Implanon NXT® deve ser inserido e removido apenas por profissionais de saúde devidamente qualificados e familiarizados com os procedimentos;
- ◆ No sentido de minimizar o risco de inserção profunda e as suas potenciais consequências, a localização correta do implante (subcutaneamente) deve ser confirmada por palpação, quer pelo profissional de saúde, quer pela mulher, no momento da inserção;
- ◆ O profissional de saúde deve palpar o implante em cada consulta de seguimento. É recomendado que a mulher tenha uma consulta a cada três meses após a inserção de Implanon NXT®;
- ◆ O profissional de saúde deve instruir a mulher a palpar ocasionalmente e de forma cuidadosa o implante, para se certificar de que este se mantém na localização correta. Caso o implante deixe de ser palpável, a mulher deve contactar o médico o mais rapidamente possível. O profissional de saúde tem de entregar à mulher o Cartão de Alerta da Doente, no qual esta informação se encontra refletida;
- ◆ Os implantes não palpáveis devem ser removidos por um profissional de saúde experiente na remoção de implantes localizados profundamente e familiarizado com a localização de implantes e anatomia do braço;
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Fonte: Adaptado de “*Drug Safety Update volume 13, issue 7: February 2020: 4*” e de “Comunicação dirigida aos profissionais de saúde: “Implanon NXT® - implante para via subcutânea, etonogestrel 68 mg – Atualização das instruções de inserção e remoção para minimização do risco de lesão neurovascular e migração do implante” (21-01-2020). Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/material_educacional.php?med_id=10036&tipo=101,102”.

Ondansetrom: exposição durante o primeiro trimestre da gravidez e risco de fenda lábio-palatina no recém-nascido

Os estudos epidemiológicos recentes sugerem que a exposição ao ondansetrom durante o primeiro trimestre da gravidez está associada a um risco acrescido de fenda lábio-palatina no recém-nascido.

O ondansetrom está indicado no controlo de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia citotóxica e pela radioterapia (em adultos e crianças com mais de 6 meses) e está também indicado na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório (em adultos e crianças com mais de 1 mês). O ondansetrom também é usado em “*off-label*” como segunda linha no tratamento de mulheres com hiperémese gravídica, uma condição grave e potencialmente fatal.

Os estudos em animais não apontam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva. A evidência disponível sobre o uso do ondansetrom na gravidez sugere que não existe um risco acrescido no conjunto de malformações congénitas (1-3).

Resultados dos estudos clínicos

Um estudo observacional avaliou 1.8 milhões de gestações nos Estados Unidos da América (EUA), das quais 88.467 (4,9%) estiveram expostas a ondansetrom, por via oral, durante o primeiro trimestre de gravidez. A exposição ao ondansetrom durante as primeiras 12 semanas de gravidez foi associada a um ligeiro aumento do risco, estatisticamente significativo, de malformações congénitas orofaciais (risco relativo ajustado [RRa] 1,24; IC 95% 1,03-1,48). O uso do ondansetrom esteve associado a um acréscimo de 3 casos de fenda labial por cada 10.000 nascimentos (14 casos por 10.000 nascimentos versus 11 casos por 10.000 nascimentos na população não exposta) (1).

Um estudo de casos e controlos, realizado também nos EUA, que considerou 864.083 pares mãe-filho (entre 2000 e 2014), identificou uma tendência de risco acrescido de fenda lábio-palatina em recém-nascidos expostos a ondansetrom durante o primeiro trimestre de gestação comparativamente aos não expostos (*odds ratio* ajustada [OR] 1,30; IC 95% 0,75-2,25), embora sem significância estatística (4).

Os estudos observacionais têm algumas limitações inerentes ao seu delineamento e fontes de informação. No entanto, os resultados são considerados suficientemente robustos para indicar que o uso de ondansetrom durante o primeiro trimestre da gravidez está associado a um ligeiro aumento do risco de fenda lábio-palatina no recém-nascido. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) recomendou a alteração dos resumos das características dos medicamentos que contem ondansetrom de forma a refletirem esta informação, bem como o desaconselhamento do uso do ondansetrom durante o primeiro trimestre da gravidez (5).

Se a decisão médica for indicar ondansetrom na gravidez, as mulheres devem ser informadas acerca dos possíveis benefícios e riscos, tanto para ela como para o bebé, pelo que a decisão final deve ser tomada em conjunto.

Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Abreviaturas:

EUA: Estados Unidos da América

IC: Intervalo de Confiança

RRa: Risco Relativo Ajustado

OR: Odds Ratio

Referências:

(1) Huybrechts KF, et al. JAMA 2018; 320: 2429–37.

(2) Lavecchia M, et al. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40: 910–18.

(3) Kaplan YC, et al. Reprod Toxicol 2019; 86: 1–13.

(4) Zambelli-Weiner A, et al. Reprod Toxicol 2019; 83: 14–20.

(5) European Medicines Agency PRAC. Updated signal assessment report on birth defects following in-utero exposure during the first trimester of pregnancy arising from recent publications with ondansetrom. EMA/PRAC/347675/2019

Mecassermina (Increlex ▼): risco de neoplasia benigna e maligna

Foram observados casos de neoplasias benignas e malignas em crianças e adolescentes tratadas com mecassermina. Não administre mecassermina em crianças ou adolescentes com neoplasia suspeita ou ativa, ou com qualquer condição ou historial médico que aumente o risco de neoplasia benigna ou maligna.

A mecassermina é um fator de crescimento-1 *insulin-like* (IGF-1) humano, recombinante. Está indicada para o tratamento a longo prazo de deficiências do crescimento em crianças e adolescentes dos 2 aos 18 anos de idade com deficiência primária grave de fator de crescimento-1 *insulin-like* (IGFD primária) confirmada. A dose máxima recomendada é de 0,12 mg/kg, administrada duas vezes ao dia.

Revisão de casos de neoplasia

Uma revisão da União Europeia (UE) identificou um aumento da incidência de neoplasias benignas e malignas em doentes tratados com mecassermina, comparativamente à incidência de base nessa população de doentes.

Estes casos representavam uma multiplicidade de neoplasias diferentes e incluíam neoplasias malignas raras, que geralmente não se verificam em crianças. A maioria dos casos ocorreu em doentes tratados fora da indicação aprovada ou que excediam a dose máxima, porém outros cumpriam a indicação e a posologia aprovadas da mecassermina.

O conhecimento atual do IGF-1 sugere que este pode promover o desenvolvimento de neoplasias em todos os órgãos e tecidos. O papel da família IGF na génese de neoplasias benignas e malignas humanas tem sido observado em vários estudos epidemiológicos e pré-clínicos.

A mecassermina já estava contraindicada em neoplasia suspeita ou ativa. Após a revisão, a contraindicação foi estendida a crianças ou adolescentes com qualquer condição ou historial clínico que aumente o risco de neoplasia benigna ou maligna. Esta informação foi inserida no folheto informativo, no resumo das características do medicamento e divulgada através de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (disponível [aqui](#)).

Nas situações excecionais em que o médico considera que existe uma necessidade clínica que requiere o uso de mecassermina fora da indicação terapêutica aprovada ou da posologia recomendada, essa decisão deve ser tomada durante a consulta com o doente e os seus cuidadores, depois de terem sido totalmente informados dos potenciais benefícios e riscos. Neste caso, o médico deve estar particularmente vigilante de possíveis alterações cancerígenas.

Abreviaturas:
IGF-1: fator de crescimento-1 *insulin-like*

UE: União Europeia

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ A mecassermina apenas deve ser utilizada para o tratamento de deficiência primária grave de IGF-1 confirmada, e a dose máxima (0,12 mg/kg, duas vezes por dia) não deve ser ultrapassada;
- ◆ O médico prescritor deve estar atento a possíveis alterações cancerígenas;
- ◆ O tratamento com mecassermina deve ser descontinuado permanentemente se se desenvolver uma neoplasia benigna ou maligna;
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à [Unidade de Farmacovigilância de Coimbra](#).

Fonte: Adaptado de *Drug Safety Update volume 13, issue 6: January 2020: 3*.

Alertas de Segurança

Ciproterona - Restrições de utilização devido ao risco de meningioma

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda que os medicamentos com doses diárias de 10 mg ou superiores de ciproterona apenas devem ser usados em doenças androgênio-dependentes, tais como hirsutismo, alopecia, acne e seborreia, quando outras opções de tratamento, incluindo tratamento com doses mais baixas, falharam.

A dose de ciproterona deve ser gradualmente reduzida para a menor dose efetiva, quando as doses mais altas começarem a resultar. Os medicamentos de ciproterona indicados para a redução do impulso sexual em desvios sexuais masculinos, apenas devem ser usados quando outras opções de tratamento não forem adequadas. Não há alteração na utilização destes medicamentos para o cancro da próstata inoperável.

A ciproterona é um antiandrogénio, ou seja, atua através do bloqueio da ação dos androgénios, uma hormona existente tanto nos homens como nas mulheres. Os medicamentos contendo ciproterona são utilizados para o tratamento de várias patologias dependentes da ação dos androgénios, como hirsutismo, alopecia, acne, cancro na próstata e redução do impulso sexual em homens com desvios sexuais. Estes medicamentos podem também ser usados como contraceptivos ou na terapêutica de substituição hormonal.

As recomendações do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA surgem na sequência da revisão do risco de meningioma. Este efeito é raro e é dependente da dose e da duração do tratamento: é observado com a utilização de doses de 25 mg de ciproterona ou superiores, por períodos prolongados, sendo que o risco aumenta com o aumento da dose cumulativa.

Os dados disponíveis não indicam a existência de risco para medicamentos contendo doses baixas de ciproterona (1 ou 2 mg), em combinação com etinilestradiol ou valerato de estradiol, e usados para acne, hirsutismo, contraceção ou terapêutica de substituição hormonal, no entanto, como medida de precaução estes medicamentos passam a ser contraindicados em pessoas com meningioma ou história de meningioma.

Os sintomas indicativos de meningioma devem ser vigiados, em linha com a prática clínica. Estes podem ser inespecíficos e podem incluir alterações na visão, perda auditiva ou zumbido, perda de olfato, dores de cabeça que pioram com o tempo, perda de memória, convulsões ou fraqueza nas extremidades.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) aprovados para os medicamentos contendo ciproterona, serão atualizados com a inclusão destas novas informações e será enviada uma comunicação detalhada a todos os profissionais de saúde.

Relembra-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do [Portal RAM](#).

Para informações adicionais consulte: [Press release da EMA](#).

Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

FI: Folheto Informativo

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

RCM: Resumo das Características do Medicamento

Fluorouracilo, capecitabina, tegafur e flucitosina - novas recomendações de segurança

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed recomendam que, antes de iniciar o tratamento com medicamentos contendo fluorouracilo, capecitabina e tegafur, seja efetuado o rastreio da deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), através de análise sanguínea ou genética, para evitar o aparecimento de efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais.

Os medicamentos contendo fluorouracilo, capecitabina e tegafur (profármacos que são convertidos em fluorouracilo no organismo através da ação da enzima DPD) são utilizados no tratamento do cancro. Em doentes que apresentem deficiência de DPD, estes medicamentos podem desencadear efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais como neutropenia, neurotoxicidade, diarreia e estomatite.

No tratamento das infeções fúngicas graves com medicamentos contendo flucitosina (outro profármaco do fluorouracilo), a terapêutica deverá ser instituída de imediato, mesmo antes de testar a deficiência de DPD. De igual forma, não há necessidade de realizar este teste previamente ao tratamento tópico de doenças da pele com fluorouracilo.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA avaliou os dados disponíveis e recomendou as seguintes medidas para garantir a segurança de uso de fluorouracilo e substâncias relacionadas:

Fluorouracilo, capecitabina ou tegafur:

Os doentes com deficiência completa de DPD não devem ser tratados por via intravenosa ou por perfusão com medicamentos contendo fluorouracilo, capecitabina ou tegafur devido ao maior risco de desenvolvimento de efeitos indesejáveis graves e fatais.

Nos doentes com deficiência parcial de DPD, deve ser ponderada a utilização de uma dose inicial reduzida; atendendo a que a eficácia de uma dose reduzida não foi determinada, as doses seguintes podem ser aumentadas desde que não se verifiquem efeitos indesejáveis. A monitorização regular dos níveis sanguíneos de fluorouracilo, administrado por perfusão contínua, pode melhorar o resultado do tratamento.

Não é necessária a realização de testes de pré-tratamento ou ajustes de dose nos doentes em tratamento com fluorouracilo tópico, uma vez que a absorção tópica é extremamente baixa e a segurança não será alterada em doentes com deficiência parcial ou completa de DPD.

Relembra-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do [Portal RAM](#).

Para informações adicionais consulte: [Press release da EMA](#)

Fonte: Circular Informativa N.º 072/CD/550.20.001 Data:18/03/2020.

Abreviaturas:

DPD:
dihidropirimidina
desidrogenase

EMA: Agência
Europeia do
Medicamento

PRAC: Comité de
Avaliação do Risco
em
Farmacovigilância

Recomendação de suspensão temporária da AIM do medicamento Esmya®

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda a suspensão temporária da autorização de introdução no mercado (AIM) dos medicamentos contendo acetato de ulipristal, indicados para o tratamento de miomas uterinos, devido ao risco de lesão hepática grave, potencialmente fatal.

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.

Após conhecimento de um caso recente de lesão hepática que levou ao transplante hepático, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA está a rever os dados disponíveis, a pedido da Comissão Europeia.

Assim, e enquanto decorre a revisão de segurança deste medicamento, o PRAC recomendou a suspensão da autorização de introdução no mercado (AIM) como medida de precaução, tendo em conta que o novo caso de lesão hepática grave ocorreu apesar de terem sido cumpridas as medidas de minimização do risco anteriormente adotadas.

Esta medida não abrange os medicamentos contendo ulipristal utilizados na contraceção de emergência em dose única.

Profissionais de saúde:

- Devem prescrever opções de tratamento alternativas ao medicamento Esmya®.
- Devem contactar as doentes para interromper o tratamento e aconselhá-las a estarem atentas e a relatar imediatamente o desenvolvimento de sinais e sintomas de lesão hepática (como náuseas, vómitos, dor hipocondrial direita, anorexia, astenia e icterícia).
- Devem solicitar a realização de um teste da função hepática 2 a 4 semanas após a interrupção do tratamento, conforme descrito nas informações do medicamento.

A EMA e o Infarmed continuarão a acompanhar este assunto e divulgarão nova informação quando for concluída a revisão de segurança e for adotada pela Comissão Europeia uma decisão aplicável em todos os Estados-Membros da EU.

Relembra-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do [Portal RAM](#).

Para informações adicionais consulte: [Press release da EMA](#).

Abreviaturas:

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

EMA: Agência Europeia do Medicamento

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

Fonte: Circular Informativa N.º 069/CD/550.20.001 Data: 16/03/2020.

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Publicações científicas

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) publicaram um trabalho em revista científica durante o primeiro trimestre de 2020.



Spontaneous reports of hypersensitivity adverse drug reactions in Portugal: a retrospective analysis.

Mendes D, Oliveira AR, Alves C, Batel Marques F

Expert Opin Drug Saf. 2020 Mar 25:1-7. doi: 10.1080/14740338.2020.1743262.

Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD), AIBILI, Coimbra, Portugal. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Background: Hypersensitivity adverse drug reactions (ADRs) are usually serious, unpredictable, and associated with high morbidity and mortality. This study describes cases of hypersensitivity ADRs spontaneously reported in Central Portugal.

Methods: Spontaneous reports (SRs) of ADRs received between 2010 and 2017 were reviewed to identify cases of hypersensitivity reactions, using a Standardized MedDRA Query (SMQ). Seriousness, expectedness, and causality were assessed. Descriptive statistics were used to analyze data.

Results: Among 2050 SRs, 598 (29.2%) contained 726 hypersensitivity ADRs: 657 (90.5%) serious, 569 (78.4%) unexpected, and 469 (64.6%) certainly related to drug exposure. Anaphylactic reactions (n = 93; 12.8%), rash maculopapular (n = 82; 11.3%), rash (n = 67; 9.2%) and DRESS (n = 54; 7.4%) were the most common reactions. Frequently implicated drug classes comprised antibiotics (n = 150; 23.0%), antineoplastic agents (n = 124; 19.0%), antigout preparations (n = 54; 8.3%), and anti-inflammatories (n = 44; 6.8%). Top-causative drugs were allopurinol (n = 54; 8.3%), docetaxel (n = 46; 7.1%), and trimethoprim/sulfamethoxazole (n = 26; 4.0%).

Conclusions: Most hypersensitivity ADRs were serious, unexpected, and with strong causal relationship with suspected drugs. Allopurinol was the top-causative drug. Besides antibiotics and anti-inflammatories, antineoplastic agents were frequently cited. These results deserve further investigation.

Congressos científicos

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) apresentaram, no último trimestre, dois estudos na “L Reunião da Sociedade Portuguesa de Farmacologia”, que decorreu nos dias 05 a 07 de fevereiro de 2020, em Coimbra (Portugal).

A comparison between the effectiveness in clinical practice versus the efficacy in clinical trials of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: protocol for systematic review

Batel Marques F, Pereira D, Mendes D, Alves C, Penedones A.

AIBILI—Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image; Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

To conduct and report systematic reviews on drug's safety: comparison between two recommendations.

Penedones A, Alves C, Batel Marques F.

AIBILI—Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image; Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

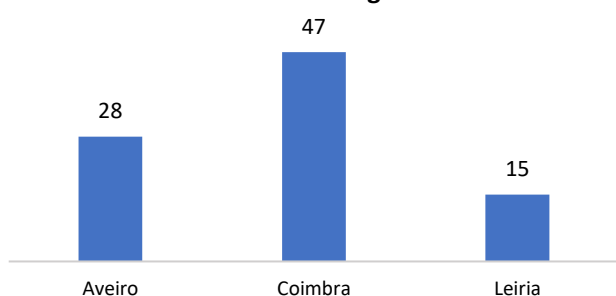
Texto integral disponível em <http://www.spfarmacologia.pt/index.php/reunioes-anuais-2/reunioes-anuais/19-spf-meeting-2021>.



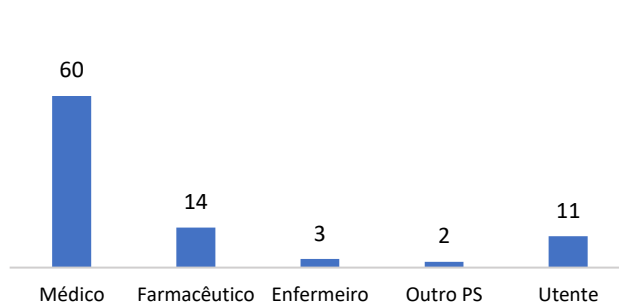
Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 90 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de janeiro e 31 de março de 2020. As Figuras dispostas a seguir apresentam a distribuição das notificações espontâneas.

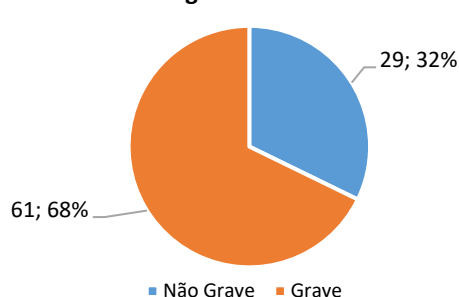
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



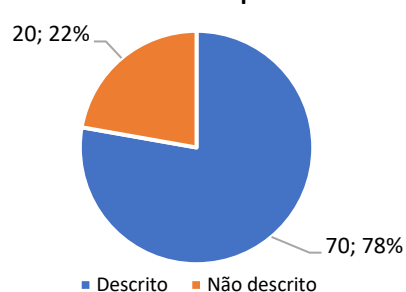
Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

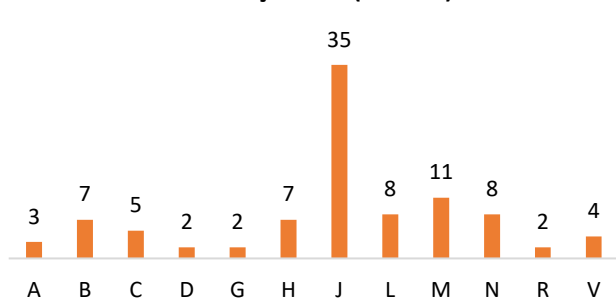


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

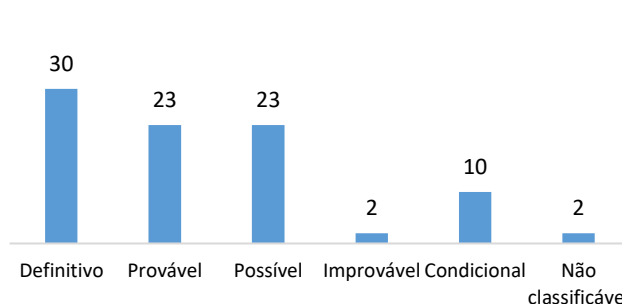


Grave: uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa cuja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

Notificações espontâneas de acordo com a classificação ATC (1º nível)*



Notificações espontâneas de acordo com a 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 sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas; J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M - Sistema músculo-esquelético; N - Sistema nervoso; R - Sistema Respiratório; V - Vários. *Uma notificação pode reportar mais do que um medicamento suspeito.

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/web/infarmed/portalam>

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.

Produção: Ana Penedones, Diogo Mendes, Carlos Alves, Joana Abrantes.

Coordenação da UFC: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

Conselho Científico da UFC: Alexandra Escada, Carlos Fontes Ribeiro, Catarina Alves e Cunha, Francisco Batel Marques, Maria Angelina Martins, Natália António, Ricardo Correia de Matos.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.