

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se sobre as novas recomendações a adotar quando do tratamento com interferões beta e com a utilização de ivabradina. Duas novas revisões alertam para o risco, e os seus fatores preditivos, associado ao tratamento com isotretinoína, boceprevir e telaprevir. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) avaliou a relação benefício-risco do ponatinib (Iclusig®). De igual modo, a EMA recomenda o uso restrito do basiliximab. São ainda apresentadas, as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) referentes ao quarto trimestre de 2014.

Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de Segurança	6
Atividade científica da UFC	7
Resultados da atividade da UFC	8
Q&A	9

Pontos de especial interesse:

- ◆ Isotretinoína: possível risco de doenças psiquiátricas – alertar doentes e família; monitorizar sinais de depressão
- ◆ Ponatinib (Iclusig® ▼): risco de eventos vasculares oclusivos
- ◆ Interferões beta: risco de microangiopatia trombótica e risco de síndrome nefrótica
- ◆ A ivabradina (Procoralan®) no tratamento sintomático da angina: risco de eventos adversos cardíacos – novas recomendações para minimizar o risco
- ◆ O Basiliximab está indicado apenas para transplantação renal; a sua eficácia e segurança não foram demonstradas na transplantação cardíaca
- ◆ Boceprevir (Victrelis®) e telaprevir (Incivo®): fatores preditivos para sepsis, agravamento da função hepática e mortalidade

Notas de Segurança

Isotretinoína: possível risco de doenças psiquiátricas – alertar doentes e família; monitorizar sinais de depressão

Na sequência de uma revisão sobre a associação entre o tratamento com isotretinoína e o desenvolvimento de doenças psiquiátricas, relembra-se a necessidade de monitorizar sinais de depressão e administrar tratamento adequado, quando necessário. Os doentes e família devem ser alertados para o facto de a isotretinoína poder causar doenças psiquiátricas e para a vigilância dos sintomas.

A isotretinoína (cápsulas) está indicada no tratamento de formas graves de acne resistente a ciclos adequados de terapêutica convencional com antibioterapia sistémica e terapêutica tópica.

Têm sido notificados casos de doenças psiquiátricas em doentes tratados com isotretinoína (ex.: depressão, ansiedade e, muito raramente, ideação suicida e suicídio).

A **MHRA** (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) é a agência responsável pela regulamentação dos medicamentos e dispositivos médicos no Reino Unido.

A MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) conduziu uma revisão da evidência disponível na literatura e dos casos de reações adversas reportados. Tendo em conta os resultados conflituosos dos estudos e das limitações dos dados, não foi possível identificar inequivocamente um risco acrescido de doenças psiquiátricas em doentes tratados com isotretinoína, comparativamente a doentes sem esta terapêutica. Adicionalmente, não existe um mecanismo biológico claro pelo qual possa ser explicado que a isotretinoína cause doenças psiquiátricas; a acne, em si, está associada a doenças psiquiátricas; e a idade da maioria dos doentes coincide com a idade em que as doenças psiquiátricas são normalmente diagnosticadas.

Para informação adicional poderá consultar:
Revisão da MHRA: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con491147.pdf>

Apesar de a revisão ser inconclusiva, a MHRA considerou que os dados são suficientes para corroborar as atuais advertências descritas no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo.

Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ A isotretinoína deve apenas ser prescrita por médicos com experiência na administração de retinoides para o tratamento da acne grave, com conhecimento dos riscos da terapêutica e dos requisitos de monitorização.
- ◆ Alertar os doentes e família que a isotretinoína pode causar doenças psiquiátricas, tais como depressão, ansiedade e, em casos raros, ideação suicida. Alertar também para a monitorização de sinais.
- ◆ Quando prescrever isotretinoína a doentes com história de depressão, ponderar cuidadosamente os benefícios do tratamento e o risco de doenças psiquiátricas.
- ◆ Monitorizar todos os doentes com sinais de depressão e prescrever tratamento adequado, se necessário. A suspensão de isotretinoína pode não ser suficiente no alívio dos sintomas. Poderá, ainda, ser necessária uma avaliação psicológica ou psiquiátrica.

Adaptado de *Drug Safety Update* October 2014 vol 8, issue 3: A1.

Ponatinib (Iclusig®▼): risco de eventos vasculares oclusivos

A relação benefício-risco do ponatinib (Iclusig®▼) foi revista devido ao risco de eventos vasculares oclusivos.

O ponatinib (Iclusig®▼) está indicado em adultos com leucemia mieloide crónica ou leucemia linfoblástica aguda de cromossoma Filadélfia positivo (LLA Ph+). A sua utilização está restrita a doentes com opções de tratamento limitadas com inibidores da tirosina quinase.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) decidiu rever a relação benefício-risco do ponatinib uma vez que foram notificados vários casos de eventos vasculares oclusivos. A EMA concluiu que os benefícios do ponatinib continuam a superar os riscos. A evidência disponível demonstrou que o risco de bloqueio dos vasos sanguíneos com o ponatinib parece ser dependente da dose. Contudo, os dados são insuficientes para recomendar a redução da dose de ponatinib. Adicionalmente existe o risco de que uma dose inferior não seja tão efetiva como a dose atualmente autorizada, em todos os doentes, no tratamento a longo-prazo. Deste modo, a dose inicial recomendada de ponatinib mantém-se, isto é, 45 mg uma vez por dia.

A informação do produto sobre o ponatinib será atualizada com especial atenção nas advertências sobre os riscos associados a este tratamento. Está também planeada a condução de um estudo em doentes com leucemia mieloide crónica para determinar a dose inicial ótima do medicamento e caracterizar a segurança e eficácia associadas à redução da dose.

Informação sobre o produto atualizada

Os Resumos das Características do Medicamento e os Folhetos Informativos foram atualizados, refletindo as atuais interpretações da mais recente evidência: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf

Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ A relação benefício-risco do ponatinib continua positiva para todas as indicações terapêuticas aprovadas, devendo manter-se a dose inicial (45 mg uma vez por dia).
- ◆ A função cardiovascular do doente deve ser avaliada antes do início do tratamento e ser frequentemente monitorizada durante o tratamento.
- ◆ O tratamento com ponatinib deve ser interrompido nos doentes que não apresentam resposta ao fim de três meses. Nos casos em que haja evidência de toxicidade, devem ser ponderadas alterações na dose ou a interrupção do tratamento.
- ◆ Se for efetuada uma redução na dose, os médicos devem monitorizar a resposta terapêutica.

Adaptado de *Drug Safety Update* volume 8 issue 4, November 2014: S2 e *EMA Recommendations*: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Iclusig/human_referral_prac_000033.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Interferões beta: risco de microangiopatia trombótica e risco de síndrome nefrótica

Têm sido notificados casos de microangiopatia trombótica e síndrome nefrótica associados ao tratamento com interferões beta. Os profissionais de saúde e os doentes devem manter-se vigilantes aos sinais e sintomas precoces destas condições e tratá-las atempadamente.

O interferão beta-1a e o interferão beta-1b são medicamentos imunomoduladores indicados no tratamento da esclerose múltipla surto-remissão.

No seguimento da notificação espontânea de vários casos de microangiopatia trombótica e síndrome nefrótica foi realizada uma revisão da literatura que sugeriu poder existir uma associação entre o tratamento com interferões beta e o desenvolvimento daqueles eventos.

Microangiopatia trombótica

A microangiopatia trombótica é uma patologia grave caracterizada por trombose microvascular oclusiva e hemólise secundária. As manifestações clínicas iniciais incluem trombocitopenia, hipertensão e alteração da função renal. Os resultados laboratoriais sugestivos de microangiopatia trombótica incluem diminuição da contagem plaquetária, aumento dos níveis séricos de lactato desidrogenase e esquizócitos (fragmentação dos eritrócitos) no esfregaço de sangue.

Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica é uma doença renal caracterizada por proteinúria, hipoalbuminemia e edema.

Têm sido notificados casos de síndrome nefrótica com diferentes nefropatias subjacentes, durante o tratamento com interferões beta. Estas nefropatias incluem glomeruloesclerose segmentar focal colapsante, doença de lesão mínima, glomerulonefrite membranoproliferativa e glomerulopatia membranosa. A síndrome nefrótica pode ocorrer semanas ou anos após o início do tratamento com interferões beta.

Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ Microangiopatia trombótica:
 - Mantenha-se vigilante aos sinais e sintomas de microangiopatia trombótica. As manifestações clínicas incluem: trombocitopenia, hipertensão, febre, sintomas do sistema nervoso central (ex.: confusão e parestias) e alteração da função renal.
 - Se observar manifestações clínicas de microangiopatia trombótica, deve analisar os níveis de plaquetas, níveis séricos de lactato desidrogenase e a função renal. Deve também pesquisar esquizócitos no esfregaço de sangue.
 - Se diagnosticar microangiopatia trombótica, deve iniciar imediatamente o seu tratamento (considere transfusão de plasma) e suspender o tratamento com interferão beta.
- ◆ Síndrome nefrótica:
 - Monitorize periodicamente a função renal.
 - Mantenha-se vigilante aos sinais e sintomas precoces de síndrome nefrótica, tais como edema, proteinúria e função renal alterada especialmente em doentes com elevado risco de desenvolver doença renal.
 - Se ocorrer síndrome nefrótica, deve iniciar imediatamente o seu tratamento e considerar a suspensão do tratamento com o interferão beta.

A ivabradina (Procoralan®) no tratamento sintomático da angina: risco de eventos adversos cardíacos – novas recomendações para minimizar o risco

A ivabradina pode estar associada ao risco de bradicardia, fibrilhação auricular e outros eventos cardiovasculares. O tratamento com ivabradina apenas deve ser iniciado se a frequência cardíaca for, pelo menos, de 70 batimentos por minuto. Não deve ser prescrita ivabradina conjuntamente com outros medicamentos que causem bradicardia. A fibrilhação auricular deve ser monitorizada regularmente e a suspensão da ivabradina deve ser considerada caso os sintomas apenas tiverem melhorado ligeiramente após 3 meses de tratamento.

A ivabradina (Procoralan®) está indicada no tratamento de insuficiência cardíaca crónica e no tratamento sintomático de angina do peito em doentes com intolerância ou contra-indicação do uso de bloqueadores beta, ou ainda em combinação com estes fármacos, em doentes controlados inadequadamente com um bloqueador beta na dose ótima.

O ensaio clínico SIGNIFY1 analisou um subgrupo com 12.049 participantes com angina sintomática. Neste subgrupo, verificou-se um ligeiro aumento do risco combinado de morte cardiovascular ou ataque cardíaco não fatal com ivabradina, comparativamente a placebo (3,4% vs. 2,9% por ano, respetivamente). O risco de bradicardia (17,9% vs. 2,1%) e fibrilhação auricular (5,3% vs. 3,8%) verificou-se igualmente acrescido para os doentes que receberam ivabradina comparativamente aos que receberam placebo.

Aos doentes do estudo foram administradas doses de ivabradina superiores às recomendadas atualmente na prática clínica. Contudo, este facto não explica os resultados do estudo.

Para informação adicional poderá consultar:

Press release da Agência Europeia do Medicamento (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002217.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Artigo “Ivabradina: risco de bradicardia” do “Boletim FARMACOVIGILÂNCIA: atualizações de segurança de medicamentos” Volume 1, n.º2, de Julho de 2014. Disponível em: http://www.aibili.pt/ficheiros/Boletim_de_farmacovigilancia_n2_Julho_2014_vFINAL_rev1.pdf

Novas Recomendações para o profissional de saúde:

- ◆ No tratamento sintomático de doente com angina crónica:
 - ◆ Apenas inicie o tratamento com ivabradina se a frequência cardíaca em repouso for igual ou superior a 70 batimentos por minuto.
 - ◆ Não deve prescrever ivabradina conjuntamente a outros medicamentos que causem bradicardia, tais como verapamil, diltiazem ou inibidores potentes da CYP3A4.
 - ◆ Monitorize regularmente os doentes para fibrilhação auricular. Se a fibrilhação auricular se desenvolver, deve reavaliar-se o benefício que o doente poderá retirar da continuação do tratamento com ivabradina.
 - ◆ Considere suspender a ivabradina se não se verificarem melhorias nos sintomas de angina ao fim de 3 meses de tratamento.

Adaptado de *Drug Safety Update* volume 8 issue 5, December 2014: A1.

Alertas de Segurança

O Basiliximab está indicado apenas para transplantação renal; a sua eficácia e segurança não foram demonstradas na transplantação cardíaca

O basiliximab (Simulect®) está indicado na profilaxia da rejeição aguda de órgãos na transplantação renal alogénica de novo em doentes adultos e pediátricos.

Uma revisão da Agência Europeia do Medicamento investigou a segurança e eficácia de basiliximab na utilização *off-label* na transplantação cardíaca. Esta revisão foi conduzida após a morte de três doentes que receberam basiliximab para transplantação cardíaca na Suécia. Os três doentes apresentavam sinais e sintomas de eventos tromboembólicos e potenciais doenças cardíacas.

Não foram identificados estudos aleatorizados adequados sobre a utilização de basiliximab na transplantação cardíaca. Os ensaios clínicos realizados no transplante cardíaco não demonstraram a efetividade de basiliximab. Adicionalmente, eventos adversos cardíacos graves, tais como paragem cardíaca (2,2%), *flutter* auricular (1,9%) e palpitações (1,4%) foram observados mais frequentemente com basiliximab comparativamente a outros agentes indutores. Deste modo, foi incluída uma nova advertência na informação do produto sobre o basiliximab relativamente à falta de dados acerca da sua segurança e eficácia na transplantação cardíaca (ver *link* à direita).

Informação sobre o produto atualizada

O Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo foram atualizados refletindo as atuais interpretações da mais recente evidência: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000207/WC500053543.pdf

Adaptado *Drug Safety Update* October 2014 vol 8, issue 3: S1

Boceprevir (Victrelis®) e telaprevir (Incivo®): fatores preditivos para sepsis, agravamento da função hepática e mortalidade

O boceprevir (Victrelis®) e telaprevir (Incivo®) são inibidores da protease indicados para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (HCC), genótipo1, em associação com peginterferão alfa e ribavirina, em doentes adultos, com doença hepática compensada, não tratados previamente ou com falência do tratamento prévio.

Uma revisão da literatura permitiu identificar os seguintes marcadores como fatores preditivos de morbilidade, requerendo hospitalização (ex.: sepsis, agravamento da função hepática) e mortalidade em doentes cirróticos tratados com boceprevir e telaprevir em combinação com peginterferão alfa e ribavirina: Contagem de plaquetas baixa; Hipoalbuminemia; e Coagulopatia (apenas para boceprevir).

O tratamento com boceprevir e telaprevir não é recomendado em doentes com contagem de plaquetas baixa ou hipoalbuminemia verificadas antes do tratamento com estes medicamentos. O boceprevir não está, ainda, recomendado em doentes com coagulopatia. Caso o tratamento seja iniciado, é necessário monitorizar rigorosamente sinais de infeção, agravamento da função hepática e anemia, como descrito na informação do produto sobre estes medicamentos (ver *link* à direita).

Resumo das Características do Medicamento Victrelis:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf

Resumo das Características do Medicamento Incivo:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

Congressos Científicos

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) apresentou 8 resumos referentes aos trabalhos desenvolvidos na UFC em 2014, no decorrer do mês de Outubro. No 14º congresso da Sociedade Internacional de Farmacovigilância, foram apresentadas 2 comunicações orais e 3 posters. No 30º congresso da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia foram apresentados 3 posters. Os títulos dos respectivos resumos são descritos em baixo.

ISOP 2014, 14th International Society of Pharmacovigilance, Tianjin, China 19-22 October 2014



Comunicação Oral. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. “Quantitative benefit-risk assessment of rosiglitazone: number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed”. *Drug Safety*. 2014; 37(10): 859.

Comunicação Oral. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. “Adverse events associated with canagliflozin mechanism of action: a meta-analysis of randomized clinical trials”. *Drug Safety*. 2014; 37(10): 861.

Poster. Alves C, Macedo AF, Mendes D, Batel Marques F. “Drug-safety alerts issued by regulatory authorities: usefulness of meta-analysis in predicting earlier risks”. *Drug Safety*. 2014; 37(10): 861-862.

Poster. Dias P, Penedones A, Mendes D, Fontes-Ribeiro C, Batel Marques F. “Drug safety signals generation using disproportionality analysis of spontaneous reporting databases – a systematic review”. *Drug Safety*. 2014; 37(10): 862.

Poster. Penedones A, Mendes D, Alves C, Batel Marques F. “Safety monitoring of ophthalmic biologics: a systematic review of pre and post-marketing safety data”. *Drug Safety*. 2014; 37(10): 862-863.

ICPE 2014, 30th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Taipe, TW, 24-27 October 2014



Poster. Alves C, Macedo AF, Batel Marques F. “The timing of safety regulatory decisions compared with cumulative meta-analysis’ risk estimates”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014; 23(S1): 240.

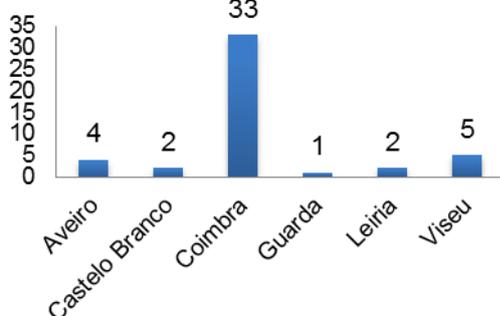
Poster. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. “Cases of anaphylaxis associated with the use of drugs: analysis of a Pharmacovigilance database”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014; 23(S1): 286.

Poster. Penedones A, Alves C, Batel Marques F. “Safety profile of ophthalmic biologics: review of safety data”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014; 23(S1): 470.

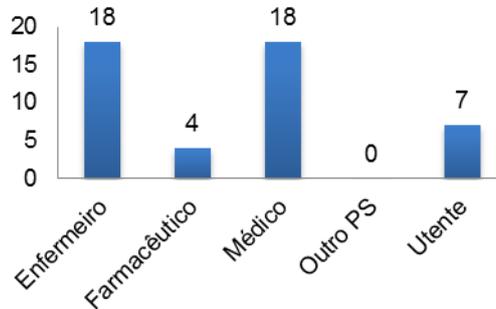
Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 47 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de outubro e 31 de dezembro de 2014. A Figura seguinte apresenta a distribuição das notificações espontâneas de acordo com o local de origem, o tipo de notificador, a gravidade, o conhecimento prévio, a imputação de causalidade atribuída à relação entre a ocorrência da reação adversa e a exposição ao medicamento suspeito e o grupo terapêutico do medicamento suspeito.

Notificações espontâneas (n) por distrito de origem



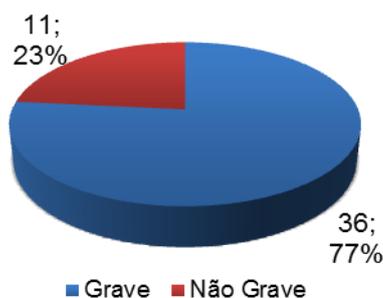
Notificações espontâneas (n) por tipo de notificador



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.

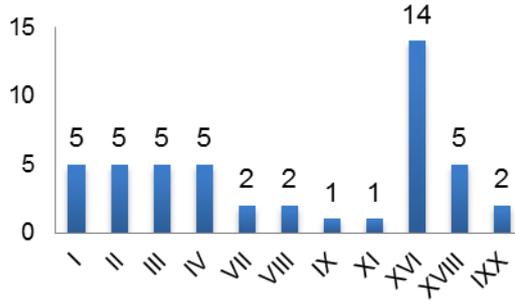
Notificações espontâneas (n) de acordo com gravidade



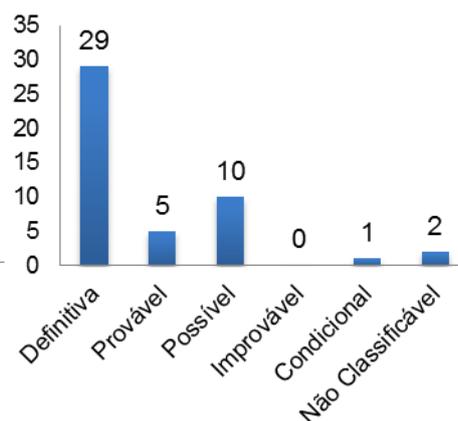
Notificações espontâneas (n) de acordo com conhecimento prévio



Notificações espontâneas (n) por grupo terapêutico do medicamento suspeito



Notificações espontâneas (n) por causalidade



- I Medicamentos Anti-infecciosos
- II Sistema Nervoso Central
- III Aparelho Cardiovascular
- IV Sangue
- VII Aparelho Geniturinário
- Hormonas e Medicamentos
- VIII Usados no Tratamento das Doenças Endócrinas
- IX Aparelho Locomotor
- XI Nutrição
- XVI Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores
- XVIII Vacinas e Imunoglobulinas
- IXX Meios de diagnóstico

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 (online)

<https://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)

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

Boletins de notificação para imprimir

<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/>

[MEDICAMENTOS USO HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO DE RAM](#)

Unidade de Farmacovigilância do Centro (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 do Centro (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 do Centro (UFC), AIBILI - Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Conselho Científico da UFC: Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Isabel Jesus Oliveira, José Cunha-Vaz, Luiz Miguel Santiago, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Tice Macedo.

Coordenação: Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

Produção/Edição: Diogo Mendes, Carlos Alves, Ana Penedones.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.