

# FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

12 de fevereiro de 2014 | Volume 1, Número 0  
Publicação trimestral

## Editorial

### Pontos de especial interesse:

- Medicamentos com triângulo invertido: necessidade de monitorização de segurança adicional.
- Clopidogrel: risco de hemofilia adquirida.
- Capecitabina: risco de reações adversas cutâneas severas.
- Revisão da relação benefício/risco dos contraceptivos orais de emergência.



A Farmacovigilância assume uma importância crescente na garantia da segurança dos doentes e na monitorização contínua das relações benefício-risco dos medicamentos. Trata-se de um domínio científico que cresceu e amadureceu, particularmente nas últimas duas décadas, sedimentando-se como componente institucional dos sistemas de saúde quer através de departamentos nas autoridades reguladoras do medicamento, quer através da criação de centros especializados e regionalizados, como é o caso da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC).

Iniciamos em 2014 uma nova fase de contacto, de divulgação e de informação da UFC com a publicação deste número zero do boletim “Farmacovigilância: atualizações de segurança dos medicamentos”, exclusivamente em suporte eletrónico. Pretende-se que de forma progressiva se estimule a cultura de notificação das suspeitas de reações adversas a medicamentos e, simultaneamente, se divulguem os alertas de segurança, com particular preocupação nas atitudes a adotar pelos profissionais de saúde, bem como a divulgação dos resultados de atividade.

Um agradecimento às instituições que colaboram na divulgação deste boletim, designadamente as Ordens Profissionais, permitindo o acesso e sensibilizando os seus membros para este domínio da Farmacologia e Terapêutica medicamentosa.

Francisco Batel Marques e Carlos Fontes Ribeiro  
Coordenadores da Unidade de Farmacovigilância do Centro

### Nesta edição:

Medicamentos com triângulo invertido	2
Notas de segurança	3
Alertas de segurança	5
Resultados da atividade da UFC	5
Q&A	5

## Medicamentos com triângulo invertido

### Necessidade de monitorização de segurança adicional

RAM é uma reação nociva e não intencional a um medicamento.

A RAM pode ser resultante da utilização de um medicamento nos termos da autorização de introdução no mercado (AIM), bem como da utilização fora dos termos da AIM, incluindo:

- Sobredosagem;
- Utilização indevida e abusiva de medicamentos;
- Erros terapêuticos;
- Exposição profissional.

Fonte: *DIR 2001/83/EC Art 1(11)*

O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) é a comissão da Agência Europeia de Medicamentos que é responsável por avaliar e monitorizar as questões de segurança relacionadas com os medicamentos de uso humano.

A listagem de medicamentos aprovados pela EMA com triângulo invertido está disponível em [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852).

A partir de 01 de outubro de 2013 um triângulo preto começou a surgir nos folhetos informativos (FI) incluídos nas embalagens de alguns medicamentos que se encontram sujeitos a monitorização adicional. Este símbolo, introduzido em toda a União Europeia (UE), é uma medida decorrente da nova legislação europeia de Farmacovigilância.

A identificação de um medicamento com um triângulo preto não significa que o medicamento não seja seguro. O objetivo deste símbolo é alertar os profissionais de saúde e os doentes para a importância da notificação de suspeitas de reações adversas observadas com o medicamento, devido ao medicamento ser novo no mercado ou à existência de dados limitados de segurança.

Os FI e os documentos com informação destinada aos profissionais de saúde - Resumo das Características do Medicamento (RCM) - dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional passarão a conter um triângulo preto invertido acompanhado da seguinte frase: "Este medicamento está sujeito a monitorização adicional".

As autoridades reguladoras monitorizam de forma contínua todos os medicamentos autorizados e em especial os medicamentos sujeitos a monitorização adicional, sendo a notificação de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) uma das ferramentas mais eficazes para recolher este tipo de informação.

No contexto real, o medicamento quando é autorizado fica disponível a um grupo maior e mais diversificado de doentes, onde é possível observar os eventos adversos mais raros. As autoridades reguladoras analisam as notificações de RAM, conjuntamente com toda a informação sobre o medicamento, para garantir que os benefícios são superiores aos riscos e, caso seja necessário, tomar as ações para otimizar o uso seguro e eficaz do medicamento.

Sempre que um medicamento cumpra alguma das seguintes condições estará sujeito a monitorização adicional: contenha uma substância ativa nova autorizada na UE após 1 de janeiro de 2011; seja um medicamento de origem biológica, como vacinas e derivados do plasma; tenha sido concedida uma autorização condicional (quando a empresa que comercializa o medicamento tem de submeter mais dados acerca do mesmo) ou quando o medicamento tenha sido autorizado em situações excecionais (quando há motivos específicos que impedem a empresa de submeter um conjunto completo de dados); quando solicitado à empresa que comercializa o medicamento a realização de estudos adicionais, por exemplo, para obter mais informação sobre a utilização a longo prazo do medicamento ou quando seja observado em ensaios clínicos um evento adverso raro. Adicionalmente, outros medicamentos também podem ser sujeitos a monitorização adicional, após decisão do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

A lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional é revista mensalmente pelo PRAC, encontrando-se publicada no sítio da internet do Infarmed e da EMA, onde mais informação sobre a monitorização adicional de medicamentos pode ser encontrada em todas as línguas oficiais da UE.

## Notas de segurança

### Capecitabina: risco de reações adversas cutâneas severas

Têm sido reportados casos de reações cutâneas severas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas à terapêutica com capecitabina. Alguns casos foram fatais. A capecitabina deve ser descontinuada no caso da ocorrência de reação adversa cutânea grave e a reação deve ser tratada imediatamente

A capecitabina é utilizada como terapêutica adjuvante, ou em combinação, no tratamento de primeira linha no cancro do cólon, cancro colo-retal metastático, cancro gástrico e cancro da mama.

As reações adversas cutâneas associadas à capecitabina incluem eritrodismetisia palmo-plantar (síndrome mão-pé) e dermatite, que ocorrem muito frequentemente. Erupção cutânea, alopecia, eritema e pele seca são reações adversas frequentes. Adicionalmente, a capecitabina tem sido associada a prurido, exfoliação localizada, hiperpigmentação da pele, reações de fotossensibilidade e reações cutâneas severas que ocorrem quando a quimioterapia é administrada após a radioterapia.

Reações adversas cutâneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) têm sido reportadas muito raramente. Entre 2002 e dezembro de 2013, foram reportados 20 casos de SSJ e NET associada à capecitabina, no Reino Unido.

A NET e o SSJ são caracterizadas pela ocorrência de máculas eritematosas, afetando geralmente mucosas (ex.: oral, genital), com formação de bolhas e descolamento epidérmico.

Nota: Utilizam-se os seguintes títulos para classificar as RAMs por frequência:

- ♦ Muito frequente ( $\geq 1/10$ );
- ♦ Frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );
- ♦ Pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );
- ♦ Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );
- ♦ Muito raro ( $< 1/10.000$ ).

#### Recomendações para os profissionais de saúde:

- ♦ Os doentes devem ser informados acerca da possibilidade da ocorrência de tais reações adversas e da necessidade de recorrer com urgência a uma consulta médica quando surgem os primeiros sintomas;
- ♦ A capecitabina deve ser descontinuada de forma permanente em doentes com reações adversas cutâneas graves ocorridas durante o tratamento; a reação deve ser tratada imediatamente;

Adaptado de *Drug Safety Update January 2014 Vol 7, Issue 6: A4*.

## Clopidogrel: risco de hemofilia adquirida

Têm sido reportados casos de hemofilia em associação ao clopidogrel. Este distúrbio da coagulação, muito raro, mas grave, pode não ter sido reconhecido devido ao risco estabelecido de hemorragia associado à terapêutica com clopidogrel.

A hemofilia adquirida<sup>1,2</sup> é um distúrbio da coagulação muito raro que afeta entre um e quatro pessoas por milhão por ano, ocorrendo geralmente na população idosa. Cerca de metade dos casos são de origem idiopática, estando outra metade associada a doenças, como a artrite reumatoide ou o cancro. Ocasionalmente podem ocorrer casos de hemofilia em associação com a terapêutica medicamentosa. A morbidade e mortalidade associadas à hemofilia adquirida são altas.

Em todo o mundo, foram reportados 11 casos de hemofilia A adquirida e um caso de hemofilia B adquirida em associação ao clopidogrel, dos quais 4 publicados na literatura.<sup>2-5</sup> Deve ter-se em consideração que o clopidogrel é utilizado por mais de 153 milhões de doentes em todo o mundo.

Os casos reportados referiam-se a doentes com idades compreendidas entre os 65 e os 81 anos de idade, sem história prévia de hemostase anormal. Em seis casos foi reportado que os sintomas de hemofilia adquirida reverteram após a interrupção do clopidogrel e a administração de tratamento. Apesar de nenhum caso ter sido fatal, dois colocaram em risco a vida dos doentes. Apesar de muito raro, é importante ter em consideração a possibilidade de um doente desenvolver hemofilia adquirida, como um evento distinto do risco de hemorragia associado ao clopidogrel.

1 – Franchini M, et al. Am J Hematol 2005; 80: 55-63.

2 – Delgado J, et al. Br J Haematol 2003; 121: 21-35.

3 – Hwang HW, et al. Korean J Hematol 2012; 47: 80-82.

4 – Haj M, et al. BMJ 2004; 329:323.

5 – Foley PW, et al. J R Soc Med 2004; 97: 542-

### Recomendações para os profissionais de saúde:

- ◆ Os profissionais de saúde devem estar informados do risco de hemofilia adquirida associada ao clopidogrel;
- ◆ O diagnóstico imediato é necessário para minimizar o tempo durante o qual o doente está em risco de hemorragia e para evitar o risco de hemorragia *major*;
- ◆ A hemofilia adquirida deve ser considerada no caso de evento isolado de prolongamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa);
- ◆ Doentes com confirmação de hemofilia adquirida devem ser consultados por especialistas e o clopidogrel deve ser descontinuado. Devem ser evitados procedimentos invasivos.

Adaptado de *Drug Safety Update December 2013 vol 7, issue 5: A2.*

## Alertas de segurança

### Revisão da relação benefício/risco dos contraceptivos orais de emergência

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou a revisão dos contraceptivos de emergência com o objetivo de avaliar se o elevado peso dos doentes reduz a eficácia destes medicamentos na prevenção da gravidez indesejada.

A revisão destes medicamentos iniciou-se a pedido da agência reguladora sueca (Läkemedelsverket) ao abrigo do Artigo 31 da Diretiva 2001/83/EC. Os resultados de ensaios clínicos demonstraram que a eficácia de levonorgestrel foi menor em mulheres que pesavam 75 kg ou mais.

Mais informação sobre a reavaliação do contraceptivo de emergência pode ser consultada em:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/01/news\\_detail\\_002010.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002010.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

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

A partir da próxima edição deste boletim serão apresentados os resultados da atividade da UFC referentes ao trimestre anterior à data da publicação.

## Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail [ufc@aibili.pt](mailto: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

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

### Boletins de notificação para imprimir

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

[MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM](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](mailto:ufc@aibili.pt)

[http://www.aibili.pt/ufc\\_about.php](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](mailto: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 de Macedo.

**Coordenação:** Francisco Batel Marques, Carlos Fontes Ribeiro.

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

**Apoio técnico:** Daniel Sanches Fernandes.

**ISSN:** a aguardar atribuição.