

FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos

28 de Abril de 2017 | Volume 4, Número 1
1º Trimestre de 2017

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca dos riscos associados à administração intravenosa ou intramuscular de butilescopolamina, risco de efeito “rebound” após interrupção ou alteração do tratamento na esclerose múltipla. São ainda divulgados alertas de segurança acerca do risco de amputação em doentes tratados com inibidores SGLT2, a suspensão de AIM de agentes de contraste que contêm gadolínio, bem como o início de revisões de segurança para o valproato e ácido valpróico e também para as fluoroquinolonas e quinolonas. São ainda apresentadas as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), referentes ao primeiro trimestre de 2017.

Nesta edição:

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

Pontos de especial interesse:

- ◆ Administração por via intravenosa ou intramuscular de butilescopolamina: risco de eventos adversos graves em doentes com doença cardíaca.
- ◆ Medicamentos indicados na esclerose múltipla: sinal de efeito “rebound” após interrupção ou alteração do tratamento.
- ◆ Inibidores SGLT2 - Recomendações para minimizar o risco de amputação.
- ◆ Suspensão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de agentes de contraste que contêm gadolínio.
- ◆ Valproato e Ácido Valpróico - início da revisão de segurança.
- ◆ Fluoroquinolonas e quinolonas - início da revisão de segurança.

Notas de Segurança

Administração por via intravenosa ou intramuscular de butilescopolamina: risco de eventos adversos graves em doentes com doença cardíaca

Têm sido reportados casos de eventos adversos fatais em doentes que receberam butilescopolamina por via intravenosa ou intramuscular.

A administração de butilescopolamina (Buscopan) por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) está indicada no espasmo muscular agudo, como a cólica renal ou biliar, em radiologia para diagnóstico diferencial de obstrução e para reduzir espasmo e dor em pielografia; e em outros procedimentos de diagnóstico onde o espasmo pode ser um problema (por exemplo, endoscopia gastroduodenal).

Risco de reações adversas

No Reino Unido, foram reportados 8 casos de doentes que morreram após administração de butilescopolamina por via IV ou IM (incluindo um relatório de um médico legista). Na maioria destes casos, a reação adversa fatal foi relatada como infarto agudo do miocárdio ou paragem cardíaca.

A administração de butilescopolamina por via IV ou IM pode causar efeitos adversos incluindo taquicardia, hipotensão e anafilaxia. Estes efeitos podem ser mais graves em doentes com doença cardíaca subjacente (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão). Vários relatórios notaram que a probabilidade dos casos de anafilaxia serem fatais é mais elevada em doentes com doença cardíaca coronária subjacente.^{1,2}

Referências

1. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 337–41.
2. Triggiani M, et al. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 7–11.

Recomendações para o profissional de saúde:

- A administração de butilescopolamina por via IV ou IM pode causar efeitos adversos graves incluindo taquicardia, hipotensão e anafilaxia;
- Estes efeitos adversos podem ser fatais particularmente em doentes com doença cardíaca subjacente, incluindo insuficiência cardíaca, doença cardíaca coronária, arritmia cardíaca ou hipertensão;
- A administração de butilescopolamina por via IV ou IM deve ser feita com precaução em doentes com doença cardíaca;
- Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e deve ser garantida a existência de equipamento de ressuscitação, bem como de pessoal devidamente treinado para utilizar esse equipamento;
- A administração de butilescopolamina por via IV ou IM está contraindicada em doentes com taquicardia;
- Todas as suspeitas de reações adversas a medicamentos devem ser reportadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de *Drug Safety Update* vol 10 número 7, Fevereiro de 2017: 1.

Medicamentos indicados na esclerose múltipla: sinal de efeito “rebound” após interrupção ou alteração do tratamento

Os profissionais de saúde devem reportar todas as suspeitas de reações adversas em doentes tratados com fingolimod ou outros medicamentos utilizados na esclerose múltipla, incluindo aqueles que ocorrem após descontinuação do tratamento.

Dois artigos publicados recentemente^{1,2} descreveram síndrome “rebound” (sinais clínicos e radiológicos de exacerbação severa além do que seria de esperar antes da descontinuação ou alteração de tratamento) em doentes com esclerose múltipla após interrupção do tratamento com fingolimod (Gilenya).

A evidência disponível acerca deste sinal de segurança está a ser avaliada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) em conjunto com outras Autoridades Reguladoras Nacionais.

Os profissionais de saúde devem permanecer vigilantes em relação a estes eventos e reportar todas as suspeitas de reações adversas em doentes tratados com fingolimod ou outros medicamentos utilizados na esclerose múltipla, através do sistema de notificação espontânea.

Os profissionais de saúde devem fornecer o máximo de detalhes possíveis nas notificações de suspeitas de efeito “rebound”, incluindo o resultado de testes clínicos, de imagem ou outros. Adicionalmente é importante descrever o nível de atividade de doença antes e durante a terapia.

Referências

1. Hatcher SE et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73: 790–94.
2. Willis M et al. An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 4: e320.

Adaptado de *Drug Safety Update* vol 10 número 9, Abril de 2017: 3.

Alertas de Segurança

Inibidores SGLT2 - Recomendações para minimizar o risco de amputação

PRAC recomenda a inclusão de uma advertência sobre o risco de amputação dos membros inferiores no resumo das características destes medicamentos, destacando-se a importância dos cuidados preventivos com os pés.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu a avaliação do risco de amputações associado ao uso dos medicamentos antidiabéticos orais inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) - canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.

Os inibidores SGLT2 são utilizados para o tratamento da diabetes tipo 2 por aumentarem a eliminação de glucose na urina e, conseqüentemente, diminuírem os níveis de glicemia.

Em Portugal encontram-se comercializados os medicamentos Forxiga (dapagliflozina) e Xigduo (dapagliflozina+metformina).

Os doentes com diabetes tipo 2 (especialmente com diabetes não controlada, problemas cardíacos e/ou vasculares) têm maior risco de desenvolver infeção e úlceras que podem levar a amputações dos membros inferiores.

Em ensaios clínicos foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) em doentes que tomaram canagliflozina em comparação com aqueles que tomaram placebo. Contudo, o mecanismo pelo qual a canagliflozina pode aumentar este risco não é conhecido.

Uma vez que os inibidores SGLT2 têm o mesmo mecanismo de ação, o risco de aumento de amputações pode também existir para a dapagliflozina e a empagliflozina, apesar de tal risco não ter sido observado, mas os dados disponíveis ainda são limitados. Aguardam-se os dados de estudos a decorrer com canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.

Com base nos dados disponíveis, o PRAC recomenda a inclusão de uma advertência sobre o risco de amputação dos membros inferiores no resumo das características destes medicamentos, destacando-se a importância dos cuidados preventivos com os pés. Para a canagliflozina, a amputação dos membros inferiores deve ser listada como um efeito secundário pouco frequente (ocorrendo entre 1 e 10 doentes em 1.000).

As recomendações do PRAC serão remetidas ao Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA (CHMP) para a adoção de uma opinião.

Adaptado de Circular Informativa N.º 016/CD/550.20.001 de 13/02/2017

Inibidores SGLT2 - Risco potencial de amputação dos dedos dos pés

O Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) confirmou as recomendações para minimização do risco de amputações dos membros inferiores associadas ao uso dos medicamentos antidiabéticos orais inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2) - canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina divulgadas na Circular informativa 016/CD/550.20.001 de 13/02/2017.

Recomendações para o profissional de saúde:

- Em dois ensaios clínicos de longa duração (CANVAS e CANVAS-R), envolvendo doentes com elevado risco cardiovascular, foi observado um aumento dos casos de amputação de membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) em doentes que tomaram canagliflozina em comparação com aqueles que tomaram placebo.
- Embora não tenha sido observado um aumento nas amputações em estudos com outros inibidores de SGLT2, dapagliflozina e empagliflozina, os dados disponíveis até à data são limitados.
- O mecanismo pelo qual a canagliflozina pode aumentar este risco não é conhecido. Não foram identificados outros fatores de risco para além dos conhecidos, como infeções e úlceras, que podem levar à amputação.
- Como precaução, os doentes que estejam a tomar um inibidor de SGLT2 devem ser aconselhados sobre a importância da rotina de cuidados preventivos com os pés.
- Será incluída uma advertência sobre este risco nos resumos das características destes medicamentos.

Recomendações para os doentes:

- Se estiver a tomar algum destes medicamentos para o tratamento da diabetes, deve verificar regularmente os seus pés e seguir os conselhos do seu médico sobre a ingestão de água e cuidados preventivos com os pés.
- Caso tenha qualquer problema nos seus pés, como feridas, descoloração ou dor, deve informar o seu médico.

A opinião do CHMP será agora enviada para a Comissão Europeia, a quem compete emitir uma decisão vinculativa.

Adaptado de Circular Informativa N.º 022/CD/550.20.001 de 01/03/2017

Suspensão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de agentes de contraste que contêm gadolínio

Os quatro agentes de contraste cuja suspensão é recomendada apresentam uma estrutura molecular linear que aumenta a possibilidade de libertação de gadolínio e, conseqüentemente, a sua acumulação nos tecidos humanos.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) efetuou uma revisão dos agentes de contraste que contêm gadolínio na sua composição. Esta revisão iniciou-se a 17 de março de 2016, a pedido da Comissão Europeia (CE).

O gadolínio é utilizado como agente de contraste para melhorar a qualidade das imagens obtidas com recurso à utilização de meios auxiliares de diagnóstico de imagiologia por ressonância magnética (MRI).

Foram analisados estudos sobre a acumulação de gadolínio no cérebro e em zonas cuja intensidade do sinal, visualizado através da utilização de MRI, se verificava estar aumentado meses depois da sua última administração.

A revisão efetuada permitiu identificar evidências sobre a acumulação de gadolínio no cérebro. Apesar de não terem sido notificados sintomas ou doenças relacionadas com a deposição do mesmo no cérebro, e dado que a informação disponível sobre os seus efeitos a longo prazo é limitada, o PRAC recomendou, como medida de precaução, a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) dos seguintes agentes de contraste utilizados na obtenção de imagens aquando da realização de uma MRI: ácido gadobénico, gadodiamida (Omniscan), ácido gadopentético (Magnevist) e gadoversetamida (Optimark).

Os quatro agentes de contraste cuja suspensão é recomendada apresentam uma estrutura molecular linear que aumenta a possibilidade de libertação de gadolínio e, conseqüentemente, a sua acumulação nos tecidos humanos.

A deposição de gadolínio noutros órgãos e tecidos tem sido associada a efeitos adversos raros, nomeadamente, fibrose sistémica nefrogénica¹ (condição grave em doentes com insuficiência renal) e placas cutâneas. Estudos laboratoriais não-clínicos revelaram ainda que a deposição de gadolínio nos tecidos é prejudicial.

Apesar de terem também uma estrutura linear, podem continuar a ser utilizados, nas doses mais baixas possíveis para a obtenção do diagnóstico, o ácido gadoxético na realização de MRI do fígado (pelo facto dos doentes que necessitam deste tipo de exame terem, habitualmente, poucas opções disponíveis) e o ácido gadopentético (Magnevist), para administração direta, por injeção, nas articulações (pelo facto da concentração necessária ser muito baixa).

Por serem mais estáveis e menos propensos a libertarem gadolínio, o PRAC recomenda que sejam utilizados agentes de contraste que apresentem uma estrutura molecular macrocíclica, na dose mais baixa possível que permita obter o diagnóstico e apenas se não for possível a obtenção do mesmo sem a utilização de agentes de contraste.

As empresas envolvidas podem solicitar uma reavaliação das referidas recomendações de suspensão de AIM. A suspensão poderá vir a ser retirada caso apresentem evidências que o medicamento não liberta gadolínio, que este não se acumula nos tecidos ou que os seus benefícios superam os riscos da sua utilização.

As recomendações finais do PRAC serão ainda avaliadas pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA (CHMP), cuja opinião será publicada e enviada para a Comissão Europeia, a quem compete emitir uma decisão vinculativa.

Adaptado de Circular Informativa N.º 029/CD/550.20.001 de 16/03/2017

Valproato e Ácido Valpróico - início da revisão de segurança

A EMA iniciou a revisão de segurança destes medicamentos para avaliar a efectividade das medidas de minimização de risco em vigor e ponderar a necessidade de outras ações que minimizem os riscos desta utilização, designadamente o risco de malformações e problemas de desenvolvimento em bebés expostos a estes fármacos.

A utilização de medicamentos contendo valproato e ácido valpróico na gravidez e em mulheres em idade fértil tem conduzido a diferentes medidas para reforçar as advertências e restrições devido ao risco de malformações e problemas de desenvolvimento em bebés expostos a estes fármacos.

Neste âmbito, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou a revisão de segurança destes medicamentos para avaliar a efetividade das medidas em vigor e ponderar a necessidade de outras ações que minimizem os riscos desta utilização.

Embora nem sempre exista alternativa à utilização do valproato ou ácido valpróico, as medidas visam garantir que as mulheres estejam cientes dos riscos da sua utilização e que apenas seja utilizado quando claramente necessário.

Os medicamentos contendo valproato ou ácido valpróico autorizados em Portugal estão indicados para o tratamento da epilepsia e do transtorno bipolar e são: Ácido Valpróico Generis, Ácido Valpróico Ratiopharm, Ácido Valpróico Sandoz, Depakine, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, Diplexil, e Diplexil-R (também na prevenção da enxaqueca).

No âmbito desta revisão, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA irá avaliar todos os dados disponíveis e realizar uma audiência pública sobre o assunto.

Até que esteja concluída a avaliação, os doentes devem continuar a tomar os medicamentos de acordo com as indicações do seu médico, a quem devem recorrer em caso de dúvida.

Adaptado de Circular Informativa N.º 031/CD/550.20.001 de 17/03/2017

Fluoroquinolonas e quinolonas - início da revisão de segurança

A EMA iniciou a revisão de segurança das quinolonas e fluoroquinolonas, utilizados pela via sistêmica e inalatória, para avaliar a duração dos efeitos adversos graves, em particular os que afetam os músculos, as articulações e o sistema nervoso.

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) iniciou a revisão de segurança dos antibióticos denominados quinolonas e fluoroquinolonas, utilizados pela via sistêmica e inalatória, para avaliar a duração dos efeitos adversos graves, em particular os que afetam os músculos, as articulações e o sistema nervoso.

Estes medicamentos pertencem a uma classe de antibióticos de largo espectro, ativos contra infecções causadas por bactérias Gram positivas e Gram negativas, e são utilizados para tratar infecções bacterianas graves.

Esta revisão foi desencadeada pela Agência alemã, com base nas notificações de efeitos adversos de longa duração e na literatura publicada, e inclui os medicamentos administrados por via sistêmica (oral ou injetável) ou por via inalatória que contêm diversas substâncias ativas, estando comercializadas em Portugal as seguintes: ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina e prulifloxacina.

Os medicamentos que são aplicados diretamente na pele, olhos ou ouvidos não estão incluídos nesta revisão.

Os efeitos adversos em causa já são conhecidos e constam no resumo das características (RCM) destes medicamentos. Contudo, adquirem uma importância especial quando os medicamentos são utilizados em infecções menos graves.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA irá avaliar todos os dados disponíveis. O objetivo desta revisão é determinar se há necessidade de introduzir medidas adicionais para minimização dos riscos ou de modificar o modo de utilização destes medicamentos. Até que esteja concluída esta avaliação, estes medicamentos devem continuar a ser utilizados de acordo com o respetivo RCM aprovado.

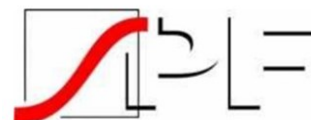
Adaptado de Circular Informativa N.º 015/CD/550.20.001 de 10/02/2017

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Congressos Científicos

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) apresentaram, no último trimestre, quatro estudos de investigação em farmacovigilância e segurança de medicamentos na Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia. Os títulos dos estudos são apresentados em baixo.

XLVII Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia, Coimbra, Portugal, 2-4 de Fevereiro de 2017



Comunicação Oral. Penedones, A. Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. *Systematic Reviews In Ophthalmology: Methodological Considerations.*

Comunicação Oral. Correia, C. Alves, C. Batel Marques, F. *Patient Reported Outcomes Measures (PROMs) In Ophthalmic Research: A Systematic Review.*

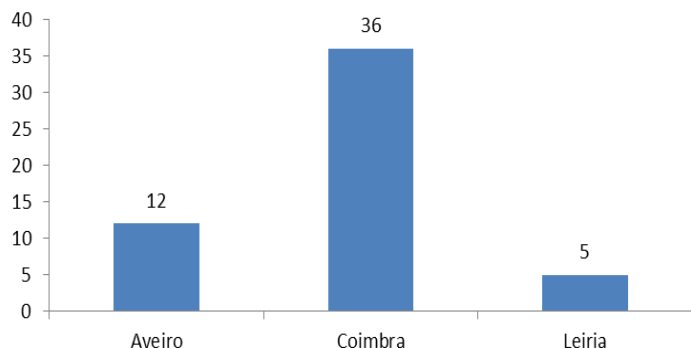
Comunicação Oral. Alves, C. Mendes, D. Batel Marques, F. *Statins Use And Development Of Cataract: A Systematic Review And Cumulative Meta-Analysis.*

Comunicação Oral. Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. *The Use Of The Number Needed To Treat (NNT) In Clinical Research And Practice.*

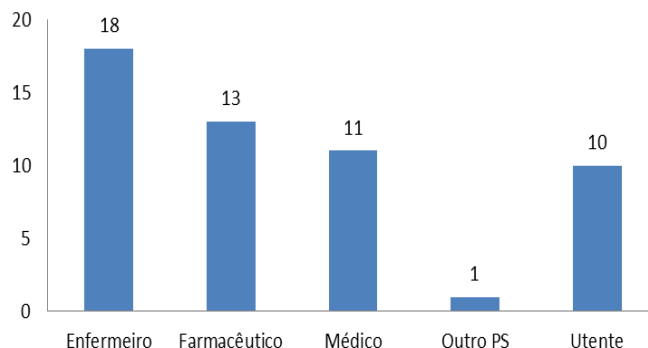
Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 53 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Janeiro e 31 de Março de 2017. As Figuras dispostas na página seguinte apresentam a distribuição das notificações espontâneas.

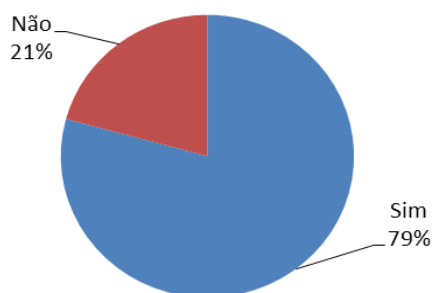
Notificações espontâneas (n) de acordo com o distrito de origem



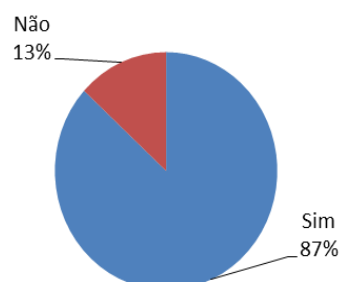
Notificações espontâneas (n) de acordo com o tipo de notificador



Notificações espontâneas (n) de acordo com a gravidade

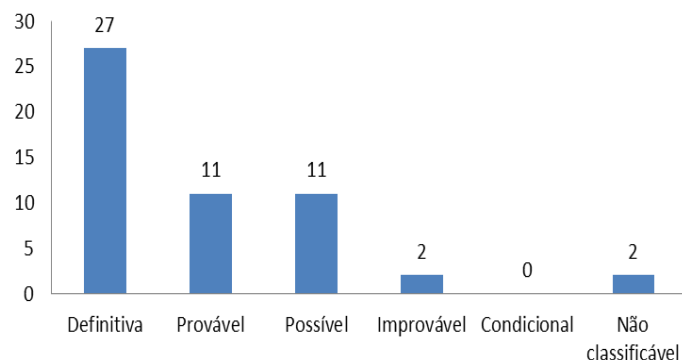


Notificações espontâneas (n) de acordo com o conhecimento prévio

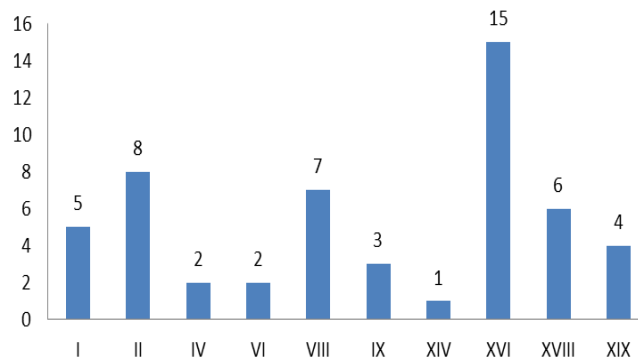


Grave—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

Notificações espontâneas (n) de acordo com o nível de causalidade



Notificações espontâneas (n) de acordo com o grupo terapêutico



I: Medicamentos anti-infecciosos; **II:** Sistema Nervoso Central; **IV:** Sangue; **VI:** Aparelho digestivo; **VIII:** Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas; **IX:** Aparelho locomotor; **XIV:** Medicamentos usados em afecções otorrinolaringológicas; **XVI:** Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores; **XVIII:** Vacinas e imunoglobulinas; **XIX:** 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](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM)

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: Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Ricardo Correia de Matos, Tice Macedo.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.