

## Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca de vários alertas de segurança a medicamentos tais como eritropoietina humana recombinante, sistema de libertação vaginal contendo misoprostol, paracetamol, flupirtina, acetato de ulipristal. São ainda apresentadas as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), referentes ao primeiro trimestre de 2018.

### Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	4
Atividade científica da UFC	6
Resultados da atividade da UFC	7

### Pontos de especial interesse:

- ◆ Eritropoietina humana recombinante: risco de reações adversas cutâneas graves;
- ◆ Sistema de libertação vaginal contendo misoprostol (Misodel®): risco de contrações uterinas excessivas (taquissistolia);
- ◆ Suspensão da AIM dos medicamentos com paracetamol de libertação modificada e prolongada;
- ◆ Metanor® (flupirtina), cápsulas, 100 mg: retirada do mercado;
- ◆ Esmya® (acetato de ulipristal): restrições à utilização e novas advertências.

## Notas de Segurança

### Eritropoietina humana recombinante: risco de reações adversas cutâneas graves (SCARs)

O tratamento com eritropoietina humana recombinante tem sido associado a casos muito raros de reações adversas cutâneas graves (SCARs) com risco de vida, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET).

As eritropoietinas humanas recombinantes estimulam a eritropoiese e são indicadas para o tratamento da anemia sintomática em doentes com insuficiência renal crónica. Algumas eritropoietinas estão também autorizadas para o tratamento de anemia após quimioterapia; em bebés prematuros; e em adultos que necessitam de transfusão sanguínea autóloga durante a cirurgia.

#### Risco muito raro de reações adversas cutâneas graves

A metoxipolietilenoglicol-epoetina beta de ação prolongada (Mircera®) tem sido associada a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), após uma notificação, em 2014, sobre um doente com anemia e insuficiência renal crónica que apresentou erupções graves nas mucosas, cinco dias após a primeira utilização de Mircera®.<sup>[1]</sup> O doente melhorou após administração de tratamento, mas os sintomas reapareceram após uma segunda utilização. Os avisos para a ocorrência de reações adversas cutâneas graves (SCARs) estão presentes no Resumo de Características do Medicamento (RCM) e no Folheto Informativo (FI) de Mircera® desde 2015. Uma revisão europeia realizada em 2017, após várias notificações espontâneas pós-comercialização de suspeitas de reações adversas, permitiu concluir pela existência de uma associação entre a exposição a eritropoietinas e a ocorrência de SCARs, incluindo SSJ e NET. Estima-se que a frequência destes casos seja muito rara.

#### Resumo da revisão

A revisão avaliou todas as notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas reportadas até fevereiro de 2017 a nível mundial. Foram identificadas 23 casos de SJS e 14 de NET em associação com a utilização de eritropoietinas. A revisão concluiu que oito casos de SJS e um de NET foram casualmente atribuídas a eritropoietinas. Os casos mais graves foram observados com eritropoietinas de ação prolongada. A epoetina zeta não esteve implicada em nenhum dos casos. No entanto, a revisão concluiu que o risco SCARs é um efeito de classe de todas as eritropoietinas.

#### Abreviaturas:

NET: Necrólise Epidérmica Tóxica

SCARs: Reações adversas cutâneas graves

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

#### Referências:

[1] Mesonjesi E, et al. *Allergy* 2014; 69 (suppl): abstract 1594.

#### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ É importante estar alerta e reconhecer o risco de ocorrência de SCARs, incluindo SJS e NET, em doentes sob tratamento com eritropoietinas humanas recombinantes;
- ◆ Os casos mais graves foram notificados em associação com eritropoietinas de ação prolongada;
- ◆ Os doentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas de SCARs e instruídos a interromper o tratamento e procurar ajuda médica no caso de desenvolverem erupções cutâneas generalizadas; estas erupções ocorrem geralmente após episódios de febre e/ou de outros sintomas semelhantes aos da gripe;
- ◆ O tratamento com eritropoietinas deve ser imediatamente interrompido caso ocorram SCARs, tais como SSJ ou NET.

Adaptado de *Drug Safety Update* volume 11, issue 6; January 2018: 2.

## Sistema de libertação vaginal contendo misoprostol (Misodel): contrações uterinas excessivas (taquissistolia)

**As doentes devem ser monitorizadas e deve-se remover imediatamente o sistema de libertação vaginal em caso de contrações uterinas excessivas ou prolongadas, no início do trabalho de parto ou se houver preocupação clínica com a mãe ou o bebé.**

O sistema de libertação vaginal do misoprostol (Misodel®) está indicado para a indução do parto em mulheres com colo uterino desfavorável, a partir de 36 semanas de gestação, nas quais a indução é clinicamente indicada.

Uma revisão europeia que analisou os dados de um ensaio clínico concluiu que 13% (n=90/678) das mulheres sob tratamento com 200-mcg misoprostol desenvolveram taquissistolia uterina, com necessidade de intervenção médica para reverter. Em cinco casos (0,7% das mulheres) a taquissistolia uterina não reverteu apesar do tratamento tocolítico.<sup>[1]</sup>

A taquissistolia uterina tem sido associada à má perfusão placentária uterina, levando a uma diminuição da oxigenação fetal e, conseqüentemente, ao comprometimento do feto. No estudo supracitado, os resultados neonatais não difeririam significativamente entre os grupos de intervenção apesar da incidência de taquissistolia uterina ter sido mais elevada no grupo alocado a um sistema de libertação vaginal de misoprostol do que no grupo de doentes que receberam um sistema de libertação vaginal de dinoprostona (13% versus 4%, respetivamente).<sup>[1]</sup>

A revisão europeia sobre estes casos concluiu que a taquissistolia uterina não respondedora ao tratamento tocolítico pode ser causada por Misodel®, mesmo quando utilizado de acordo com as recomendações de utilização do medicamento. O RCM e o FI foram atualizados de forma a refletir essa informação, com referência às ações que devem ser implementadas para minimizar o risco de ocorrência de taquissistolia uterina.

### Abreviaturas:

FI: Folheto informativo

RCM: Resumo das Características do Medicamento

### Referências:

[1] Wing DA, et al. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 201-209.

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ O Misodel® pode causar taquissistolia uterina que pode não responder ao tratamento tocolítico. Deve monitorizar as doentes e remover o sistema de libertação vaginal imediatamente se ocorrer:
  - Taquissistolia: mais de 5 contrações numa janela de 10 minutos, em média numa janela de 30 minutos;
  - Contrações prolongadas: contrações únicas com duração de 2 minutos ou mais;
  - Contrações hipertónicas: contrações muito frequentes e um alto tom de repouso no útero.
- ◆ Deve remover o sistema de libertação vaginal nos seguintes casos:
  - Se existir risco para a grávida e/ou para o feto;
  - Início do trabalho de parto: contrações rítmicas e firmes de qualidade adequada associadas a alteração cervical e/ou o mais tardar quando a dilatação cervical é de 4 cm;
  - Quando se passarem 24 horas desde a inserção do sistema de libertação vaginal;
- ◆ Deve estar preparado para administrar tratamento tocolítico; se isso for necessário, pode ser administrado imediatamente após a remoção de Misodel®.

Adaptado de *Drug Safety Update volume 11 issue 7; February 2018:1.*

## Alertas de Segurança

### Suspensão da AIM dos medicamentos com paracetamol de libertação modificada e prolongada

**A avaliação de segurança dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada efetuada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que a relação benefício-risco deixou de ser favorável.**

A avaliação de segurança dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada efetuada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que a relação benefício-risco deixou de ser favorável, pelo que a Comissão Europeia proferiu a Decisão de Execução n.º CE C(2018) 1151 de 19/02/2018 que determina a suspensão das autorizações de introdução no mercado (AIM) destes medicamentos.

Em Portugal, os medicamentos suspensos são os seguintes:

- Panadol Prolong, 665 mg, comprimido de libertação prolongada, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene Lda.
- Diliban Retard, 15 mg + 650 mg, comprimido de libertação prolongada, Labopharm Europe Ltd.
- Tramadol + Paracetamol Krka, 75 mg + 650 mg, comprimido de libertação prolongada, KRKA.
- Tramadol + Paracetamol Verum Pharma LP, 75 mg + 650 mg, comprimido de libertação prolongada, Verum Pharma – Produtos Farmacêuticos – Unipessoal, Lda.

O paracetamol é um dos compostos mais frequentemente utilizados a nível mundial, sendo o medicamento antipirético e analgésico mais utilizado desde 1955.

Esta suspensão apenas se aplica aos medicamentos com libertação modificada ou prolongada contendo paracetamol e que se destinam a ter uma ação mais prolongada, por se ter verificado que estes medicamentos apresentam toxicidade hepática, após ingestão de doses elevadas, que pode ser fatal se não for adequadamente tratada.

A Decisão refere ainda a seguinte condição:

"Para o levantamento da suspensão dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada, as autoridades competentes devem garantir que as seguintes condições foram satisfeitas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado.

Os titulares das autorizações de introdução no mercado devem fornecer provas em suporte de medidas proporcionais, viáveis e eficazes para prevenir o risco de sobredosagem e minimizar o risco de lesões hepáticas após sobredosagens intencionais ou acidentais com medicamentos que contenham paracetamol de libertação modificada."

Salienta-se que esta Decisão não se aplica aos restantes medicamentos contendo paracetamol, os quais podem continuar a ser utilizados.

#### Abreviaturas:

AIM: Autorização de introdução no mercado

CE: Comissão Europeia

EMA: Agência Europeia do Medicamento

**Metanor®, flupirtina, cápsula, 100 mg – retirada do mercado**

**Os medicamentos contendo flupirtina, destinados ao tratamento da dor aguda, podem causar lesões hepáticas graves, pelo que os seus riscos são superiores aos seus benefícios.**

Em Portugal, existe apenas um medicamento contendo flupirtina – Metanor®, 100 mg, cápsulas – o qual está indicado para o tratamento da dor aguda em adultos, devendo apenas ser utilizado se estiver contraindicado o tratamento com outros analgésicos.

Devido ao risco de problemas hepáticos associados à utilização deste medicamento, foram implementadas, em 2013, várias restrições e advertências, das quais se destacam:

- Duração de tratamento ser inferior a 2 semanas;
- Necessidade de realização de testes da função hepática, antes e durante o tratamento;
- Utilização restrita em doentes com contraindicação à utilização de outros analgésicos.

No entanto, estudos recentes sugerem que o medicamento continua a ser utilizado sem o cumprimento das referidas restrições e continuam a ser notificadas lesões hepáticas graves associadas a este medicamento.

Os profissionais de saúde devem considerar as alternativas terapêuticas disponíveis e irão receber uma comunicação com informação detalhada sobre as ações a desencadear; os utentes que tenham este medicamento não o devem utilizar devido aos problemas hepáticos que este pode causar. Para auxílio na identificação de alternativas devem contactar o médico.

Fonte: Circular Informativa Nº 055/CD/550.20.001 de 29/03/2018

**Esmya® (acetato de ulipristal): Restrições à utilização e novas advertências**

**A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) iniciou uma revisão de segurança do medicamento Esmya® após a notificação de casos de lesões hepáticas graves, incluindo casos de insuficiência hepática aguda que necessitaram de transplante.**

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. O tratamento com Esmya® não deve ser iniciado em novas doentes ou reiniciado em doentes que tenham terminado um ciclo de tratamento.

A função hepática deve ser monitorizada, no mínimo mensalmente, em doentes em tratamento com Esmya®.

As doentes que, durante o tratamento, tenham um aumento dos níveis de transaminases para valores superiores ao dobro do limite máximo devem interromper o tratamento e ter vigilância apropriada. Os testes de função hepática devem ser repetidos 2-4 semanas após a interrupção do tratamento.

Se uma doente manifestar sinais ou sintomas sugestivos de lesão hepática (tais como náuseas, vómitos, dor no hipocôndrio direito, anorexia, astenia, icterícia), deve ser imediatamente avaliada e verificados os níveis de transaminases. As doentes devem ser informadas sobre os sinais e sintomas indicativos de lesão hepática.

**Abreviaturas:**  
EMA: Agência Europeia do Medicamento

Fonte: Circular Informativa Nº 055/CD/550.20.001 de 29/03/2018

# Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

## Congressos científicos



Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) apresentaram, no último trimestre, dois estudos de investigação na Reunião anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia. Em baixo apresentam-se os resumos dos estudos.

### **Ana Penedones, Carlos Alves, Francisco Batel Marques. Recommendations to conduct and report systematic reviews in medical literature: systematic review.**

**Introduction:** A Systematic Review aims to collect evidence from the research literature, using systematic, explicit and accountable methods. This research methodology stands as a useful tool as a summary of efficacy and/or safety of a medical intervention, in the clinical decision processes, to support regulatory decisions and to develop clinical guidelines. This systematic review aims to identify, review and characterize the published recommendations to conduct and/or to report a systematic review in medical interventions area.

**Material and Methods:** A search was carried out in MEDLINE and EMBASE databases, using systematic reviews search filters. The search comprised all recommendations to conduct and/or report a systematic review. Data on methods were extracted from each recommendation. Descriptive analysis was performed.

**Results:** Fifty recommendations were identified. Almost 60% of retrieved references were published in the last 4 years. Recommendations to both conduct and report a systematic review were issued in 42% studies. A total concordance on the methods to conduct and/or report a systematic review was not observed among the recommendations. Literature search and data assessment were recommended in more than 90% of recommendations. An a priori protocol was only recommended in 54% of recommendations. Forty-two percent of recommendations endorsed their methods to any subject related with medical interventions. Half of the studies did not specify the study designs to be included on systematic reviews.

**Conclusion:** Several recommendations to conduct and/or report a systematic review were published. Such heterogeneity can have methodological implications on the results and their interpretation.

### **Inês Ribeiro, Carlos Alves, Francisco Batel Marques. A systematic review of economic evaluation studies of ophthalmic medicines.**

**Introduction:** Over the last years, the number and the importance of economic evaluation studies of ophthalmic drugs have been growing. This study aims to review pharmacoeconomic studies conducted to evaluate ophthalmic drugs and identify the outcome measures used.

**Material and Methods:** A systematic search was conducted in Medline and Embase from its inception until June 2017. Full economic evaluation studies evaluating ophthalmic drugs were included. Therapeutic area (according to "High Level Group Term" (HLGT) of MedDRA dictionary), interventions (according to Anatomical Therapeutic Chemical, 3rd level pharmacological sub-group), type of analysis and outcome measure were extracted. The methodological quality was evaluated according to the British Medical Journal (BMJ) checklist.

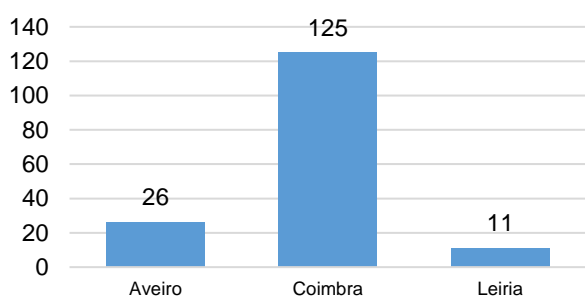
**Results:** Eighty-six studies were included, 43 (50%) cost-utility, 28 (33%) cost-effectiveness and 15 (17%) simultaneously cost-effectiveness/cost-utility. Age-related macular degeneration (n=35; 40.7%), glaucoma/ocular hypertension (n= 19; 22.1%) and conjunctivitis (n=7; 8.1%) were the main therapeutic indications of pharmacoeconomic studies. Biologic agents (n = 46; 31,7%), verteporfin (n=11; 7,6%), bevacizumab (n=11; 7,6%) and bimatoprost (n=11; 7,6%) were the most evaluated drugs. Quality-adjusted-life-years was estimated in 57 studies (66.3%), followed by the reduction in intraocular pressure (n= 10; 11.6%). Although utility measures were used in the majority of studies, natural measures were the most reported in glaucoma/ocular hypertension (n = 16; 84.2%). Based on BMJ checklist, all studies showed quality limitations in reporting.

**Conclusion:** Cost-utility analysis was the most frequent technique used of pharmacoeconomic evaluations. Quality adjusted-life-years were the outcome measure mostly used.

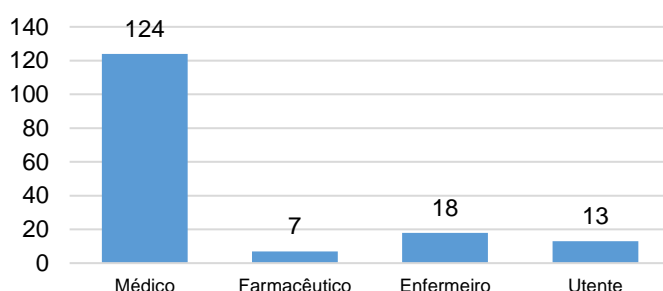
## Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 162 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Janeiro e 31 de Março de 2018. As Figuras dispostas a seguir apresentam a distribuição das notificações espontâneas.

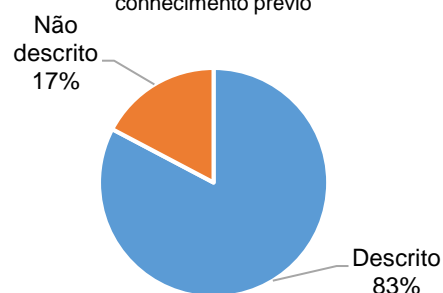
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



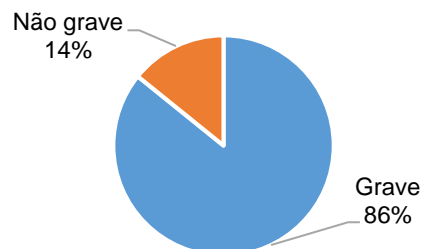
Notificações espontâneas de acordo com o tipo de notificador



Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

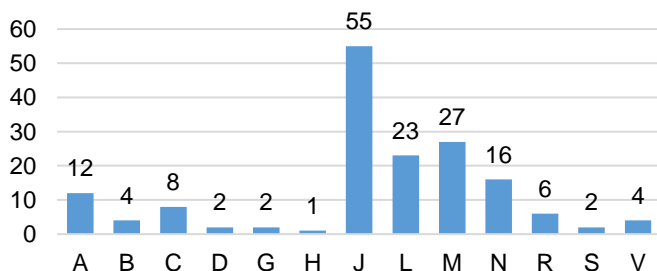


Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

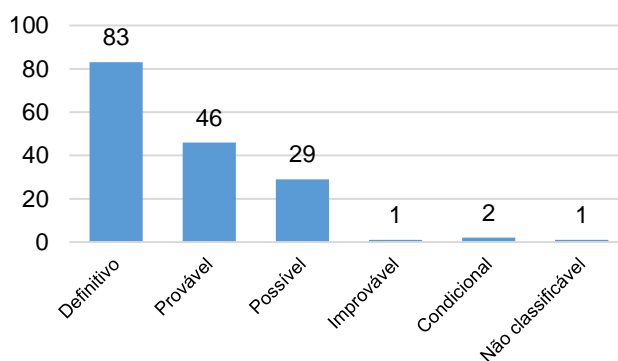


**Grave:** uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa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

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



Notificações espontâneas de acordo com causalidade



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



## Q&A

Todos os profissionais de saúde e utentes/consumidores podem utilizar o e-mail [ufc@aibili.pt](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 do INFARMED (online)**

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

#### **UFC, AIBILI—Notificação de reações adversas (online)**

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

#### **Boletins de notificação para imprimir**

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

#### **Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)**

Tel: +351 239 480 138 | Fax: +351 239 480 117

e-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

[http://www.aibili.pt/ufc\\_about.php](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](mailto:ufc@aibili.pt)

## Ficha Técnica

**Título:** FARMACOVIGILÂNCIA - Atualizações de segurança de medicamentos

**Editor:** Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), AIBILI – Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

**Diretor:** Tice Macedo

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

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

**Conselho Científico da UFC:** Alexandra Escada, Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Natália António, Patrícia Dinis Dias, Ricardo Correia de Matos, Tice Macedo.

**Apoio técnico:** Daniel Sanches Fernandes.

**ISSN:** 2183-2056.