

Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca de vários alertas de segurança a medicamentos: fluoroquinolonas e quinolonas, Xofigo® (dicloreto de rádio (223Ra)) e soluções para perfusão contendo hidroxietilamido. São ainda apresentadas as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), referentes ao terceiro trimestre de 2018.

Pontos de especial interesse:

- ◆ Rivaroxabano (Xarelto ▼) após substituição valvular aórtica transcaterter: aumento de mortalidade por qualquer causa, eventos tromboembólicos e hemorrágicos
- ◆ Fluoroquinolonas e quinolonas – novas restrições de utilização
- ◆ Xofigo® – Restrição de uso no cancro da próstata
- ◆ Soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) – novas medidas de minimização de risco

Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	4
Atividade científica da UFC	9
Resultados da atividade da UFC	10

Notas de Segurança

Rivaroxabano (Xarelto ▼) após substituição valvular aórtica transcater: aumento de mortalidade por qualquer causa, eventos tromboembólicos e hemorrágicos

O tratamento com rivaroxabano deve ser interrompido e substituído pela anticoagulação padrão em doentes sujeitos a substituição valvular aórtica transcater (SVAT)

Contexto

O rivaroxabano (Xarelto ▼) é um inibidor direto do fator Xa da coagulação, com aprovação nas seguintes indicações terapêuticas:

- Xarelto ▼, coadministrado com ácido acetilsalicílico (AAS) isoladamente ou com AAS mais clopidogrel ou ticlopidina, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos após uma síndrome coronária aguda (SCA) com biomarcadores cardíacos elevados.
- Xarelto ▼, coadministrado com AAS, é indicado para a prevenção de acontecimentos aterotrombóticos em doentes adultos com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial periférica (DAP) sintomática com alto risco de acontecimentos isquémicos.
- Prevenção do tromboembolismo venoso (TEV) em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.
- Tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e embolismo pulmonar (EP) e prevenção da TVP recorrente e EP em adultos.
- Prevenção do acidente vascular cerebral e do embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não-valvular com um ou mais fatores de risco, tais como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, idade ≥ 75 anos, diabetes mellitus, antecedentes de acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório.

O rivaroxabano não está aprovado para tromboprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas protésicas, incluindo doentes que foram submetidos a SVAT e, como tal, não deve ser usado nestes doentes.

Estudo GALILEO

O estudo 17938 (GALILEO) é um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aberto, aleatorizado e com controlo ativo que teve como objetivo avaliar os resultados clínicos após SVAT bem-sucedido em doentes a receber terapêutica anticoagulante com rivaroxabano (rivaroxabano 10 mg id e AAS 75-100 mg id durante 90 dias, seguido de rivaroxabano 10 mg id) ou terapêutica antiplaquetária (clopidogrel 75 mg id e AAS 75-100 mg id durante 90 dias, seguido de AAS isoladamente)

O marcador primário de eficácia é um composto de mortalidade por qualquer causa, acidente vascular cerebral, embolia sistémica, enfarte do miocárdio, EP, TVP e trombose valvular sintomática. O marcador primário de segurança é um composto de eventos hemorrágicos. Os doentes com fibrilhação auricular foram excluídos do estudo.

O estudo foi interrompido em agosto de 2018, após uma análise preliminar dos dados disponíveis, uma vez que os resultados sugeriram um desequilíbrio entre os dois grupos de estudo na mortalidade por qualquer causa, eventos tromboembólicos e hemorragias (ver tabela).

Abreviaturas:

AAS: Ácido Acetilsalicílico

DAC: Doença Arterial Coronária

DAP: Doença Arterial Periférica

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EP: Embolismo Pulmonar

SCA: Síndrome Coronária Aguda

SVAT: Substituição Valvular Aórtica Transcater

TEV: Tromboembolismo Venoso

TVP: Trombose Venosa Profunda

Tabela: Resultados preliminares do estudo 17938.

Evento	Grupo de rivaroxabano (n=826)	Grupo da terapêutica antiplaquetária (n=818)
Morte ou primeiros eventos tromboembólicos	117 (11%)	87 (9%)
Morte por qualquer causa	56 (7%)	27 (3%)
Eventos hemorrágicos primários	36 (4%)	21 (2%)

Esses resultados são preliminares e baseados numa recolha incompleta de dados. Os resultados finais serão avaliados pelas autoridades reguladoras assim que os mesmos estiverem disponíveis, incluindo uma avaliação de possíveis implicações sobre as indicações aprovadas.

Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ A análise preliminar de um ensaio clínico de fase 3 (GALILEO) revelou que o risco de morte por qualquer causa e de hemorragia pós-SVAT foi aproximadamente o dobro em doentes tratados com rivaroxabano comparativamente àqueles que receberam uma estratégia antiplaquetária (clopidogrel e aspirina);
- ◆ O rivaroxabano não está aprovado para trombopprofilaxia em doentes com válvulas cardíacas prostéticas, incluindo doentes que foram submetidos a SVAT e, como tal, não deve ser usado nestes doentes;
- ◆ O tratamento com rivaroxabano em doentes submetidos a SVAT deve ser interrompido e substituído pela terapêutica padrão;
- ◆ Os anticoagulantes orais de ação direta apixabano e edoxabano não foram estudados em doentes com válvulas cardíacas prostéticas; o uso de dabigatrano está contraindicado nestes doentes;
- ◆ Todas as suspeitas de reações adversas associadas ao rivaroxabano devem ser reportadas à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Adaptado de *Drug Safety Update volume 12, issue 3: October 2018: 1.*

Alertas de Segurança

Fluoroquinolonas e quinolonas – novas restrições de utilização

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou a restrição do uso de antibióticos das classes das fluoroquinolonas¹ e quinolonas² (de administração por via oral, injetável ou inalatória). Esta recomendação decorreu da conclusão de uma revisão de segurança dos efeitos indesejáveis muito raros, mas incapacitantes e de longa duração, nos músculos, tendões, ossos e o sistema nervoso.

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

Profissionais de saúde

Os antibióticos da classe das fluoroquinolonas não devem ser utilizados:

- No tratamento de infeções de menor gravidade ou autolimitadas;
- Na prevenção da diarreia do viajante ou de infeções recorrentes do trato urinário inferior;
- No tratamento de doentes que já tiveram efeitos indesejáveis graves com antibióticos desta classe;
- No tratamento de infeções ligeiras ou moderadamente graves (a não ser que os de primeira escolha não possam ser utilizados).

Os antibióticos da classe das fluoroquinolonas devem ser utilizados com precaução, especialmente em idosos, em doentes com problemas renais, em doentes transplantados ou em doentes em tratamento com corticosteróides sistémicos, por apresentarem um risco mais elevado de lesões no tendão;

Os doentes devem ser alertados para os sintomas que determinam a interrupção de tratamento: efeitos nos músculos, tendões ou ossos (tendão inflamado ou rasgado, dor ou fraqueza muscular, dor ou inchaço nas articulações) ou envolvendo o sistema nervoso (sensação de picada, cansaço, depressão, confusão, pensamentos suicidas, distúrbios do sono, problemas de visão e audição e paladar e olfato alterados).

A informação dos medicamentos contendo fluoroquinolonas será atualizada por forma a refletir estas novas restrições de utilização.

No seguimento desta revisão de segurança, o PRAC recomendou ainda que fossem retirados do mercado os medicamentos contendo quinolonas, os quais não se encontram autorizados em Portugal.

- As recomendações do PRAC serão agora enviadas ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano da EMA (CHMP), que irá adotar uma opinião final.

[1] Incluem-se nesta classe os medicamentos contendo ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina e prulifloxacina, bem como flumequina, lomefloxacina, pefloxacina e rufloxacina, os quais não estão autorizados em Portugal.

[2] Incluem-se nesta classe os medicamentos contendo cinoxacina, ácido nalidíxico e ácido pipemídico, os quais não estão autorizados em Portugal

Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

Fonte: Circular Informativa n.º 144/CD/550.20.001, de 11/10/2018.

Xofigo® – Restrição de uso no cancro da próstata

O CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) adotou a recomendação do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) de restrição o uso do medicamento Xofigo (dicloreto de rádio-223) apenas a doentes com dois tratamentos prévios para o cancro da próstata com metástases nos ossos ou a doentes que não têm alternativa de tratamento, devido a um risco aumentado de morte e fraturas ósseas (divulgada na [Circular Informativa n.º 101/CD/550.20.001 de 18/07/2018](#)). A recomendação será enviada à Comissão Europeia para uma decisão juridicamente vinculativa aplicável a todos os Estados-Membros da União Europeia.

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam:

Profissionais de saúde

- O uso de Xofigo está associado a um aumento do risco de fraturas. Foi também observado um possível aumento do risco de morte num ensaio clínico que estudou o Xofigo em associação com o acetato de abiraterona e prednisona / prednisolona em doentes com cancro da próstata resistente à castração, assintomático ou pouco sintomático.
- O Xofigo só deve ser utilizado em monoterapia ou em associação com um análogo da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastizado resistente à castração (mCRPC), metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, que estão em progressão após, pelo menos, dois tratamentos prévios de terapia sistémica para mCRPC (que não os análogos da LHRH) ou sem indicação para qualquer tratamento de mCRPC sistémico disponível.
- O Xofigo está contraindicado em associação com o acetato de abiraterona e prednisona / prednisolona. Além disso, o Xofigo não deve ser iniciado nos primeiros 5 dias após a última dose de abiraterona e prednisona / prednisolona. O tratamento subsequente do cancro sistémico não deve ser iniciado durante, pelo menos, 30 dias após a última administração de Xofigo.
- A utilização de Xofigo não é recomendada em doentes com um baixo nível de metástases ósseas osteoblásticas e em doentes que apenas tenham metástases ósseas assintomáticas. Também não é recomendado em associação com outras terapêuticas sistémicas contra o cancro que não sejam os análogos de LHRH.
- Em doentes pouco sintomáticos, o benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado relativamente aos riscos, considerando-se que a alta atividade osteoblástica provavelmente será necessária para o benefício do tratamento.
- Antes e durante o tratamento com Xofigo, deve ser realizada uma avaliação do estado ósseo dos doentes (por exemplo, por cintigrafia, medição da densidade mineral óssea) e risco de fraturas (por exemplo, osteoporose, menos de 6 metástases ósseas, medicação que aumente o risco de fratura, baixo índice de massa corporal). A monitorização deve continuar por, pelo menos, 24 meses.
- Em doentes com alto risco de fratura, o benefício relativamente ao risco deve ser cuidadosamente considerado.

Abreviaturas:

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano

EMA: Agência Europeia do Medicamento

LHRH: Hormona Libertadora Da Hormona Luteinizante

mCRPC: Cancro Da Próstata Metastizado Resistente À Castração

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

- O uso concomitante de bifosfonatos ou denosumab reduz a incidência de fraturas em doentes tratados com Xofigo. Por conseguinte, tais medidas preventivas devem ser consideradas antes de iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo.

Doentes

- O medicamento contra o cancro da próstata Xofigo pode aumentar o risco de fraturas. Além disso, o Xofigo em associação com o Zytiga e um medicamento corticosteróide (prednisona ou prednisolona) pode aumentar o risco de morte.
- Antes, durante e após o tratamento com Xofigo, o médico irá realizar testes para verificar o estado dos ossos. Dependendo dos resultados destes testes, o tratamento pode ser suspenso e pode ser prescrito um tratamento alternativo.
- Se sentir dor nos ossos ou tiver inchaços antes, durante ou após o seu tratamento com Xofigo, deve consultar o seu médico.

Fonte: Circular Informativa N.º 109/CD/550.20.001 de 02/08/2018

Soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) – novas medidas de minimização de risco

O Grupo de Coordenação (CMDh) decidiu que os medicamentos contendo hidroxietilamido (HES) devem manter-se no mercado desde que sejam implementadas novas medidas de minimização de risco para proteção dos doentes.

As soluções para perfusão contendo HES, designadas por coloides, são utilizadas no tratamento da hipovolemia causado pela perda aguda de sangue, em que o tratamento com as alternativas conhecidas (soluções para perfusão "cristaloides") não seja considerado suficiente.

Em janeiro de 2018, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) recomendou a suspensão da comercialização destes medicamentos, devido ao facto de estes continuarem a ser utilizados em doentes em estado crítico e com sépsis, apesar das restrições de utilização introduzidas em 2013 devido ao risco de lesão renal e morte.¹

O CMDh concordou com a avaliação efetuada pelo PRAC sobre os riscos da sua utilização em doentes em estado crítico e doentes com sépsis. No entanto, atendendo ao papel que os medicamentos contendo HES representam na prática clínica de alguns países e que as medidas de minimização de risco previamente existentes produziram algum efeito, o CMDh considerou que as novas medidas de minimização do risco acordadas irão garantir, de forma eficaz, que as soluções para perfusão HES não sejam utilizadas em doentes em risco.

As novas medidas introduzidas pelo CMDh incluem:

- A realização de um programa de acesso controlado, a ser implementado pelos titulares da autorização de introdução no mercado (AIM), para garantir que apenas os hospitais acreditados possam utilizar soluções para perfusão contendo HES. A acreditação irá exigir que os profissionais que prescrevam ou administrem estes medicamentos recebam formação específica sobre a sua utilização segura.
- A inclusão de advertências na rotulagem dos medicamentos e no resumo das características do medicamento (RCM) para lembrar que estes medicamentos não devem ser usados em doentes com sépsis, lesão renal ou em estado crítico.
- O envio de uma carta aos profissionais de saúde para garantir que estes se encontram plenamente conscientes das condições de utilização destes medicamentos.
- A elaboração de estudos por parte dos titulares de AIM para garantir que estes medicamentos apenas sejam utilizados por doentes elegíveis.

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

Profissionais de Saúde

- As soluções para perfusão contendo HES estão contraindicadas em doentes com sépsis, em estado crítico, com insuficiência renal ou com terapêutica de substituição renal.

Referências:

[1] Circular Informativa N.º 235/CD/8.1.7 de 25/10/2013

Abreviaturas:

Grupo de Coordenação (CMDh)

EMA: Agência Europeia do Medicamento

PRAC: Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

- As soluções para perfusão contendo HES encontram-se também contraindicadas na coagulopatia grave, doentes desidratados e hiperhidratados, doentes com hemorragia intracranial ou cerebral, doentes com queimaduras, hipercaliemia grave, hipernatremia, hiperclorémia, insuficiência cardíaca congestiva, doentes transplantados e doentes com insuficiência hepática.
- As soluções para perfusão contendo HES só devem ser utilizadas para tratamento da hipovolemia, devida a perda agudas de sangue, quando a utilização de cristaloides por si só não for considerada suficiente. Estes medicamentos não devem ser utilizados para a manutenção de fluidos.
- A função renal nos doentes deve ser monitorizada após a administração destes medicamentos. Aos primeiros sinais de lesão renal, a utilização de soluções para perfusão contendo HES deve ser descontinuada.
- Os parâmetros de coagulação sanguínea devem ser cuidadosamente monitorizados em caso de utilização prolongada. Aos primeiros sinais de coagulopatia, o tratamento deve ser descontinuado.
- O uso de soluções para perfusão contendo HES deve ser restrito à fase inicial de reanimação volêmica com um intervalo máximo de 24 horas. O tratamento deverá ser efetuado sob uma monitorização hemodinâmica contínua, por forma a parar a perfusão assim que tiverem sido atingidos os objetivos hemodinâmicos.
- O benefício do tratamento deve ser cuidadosamente ponderado tendo em conta as incertezas no que diz respeito à segurança de uma utilização prolongada.
- Existem alternativas terapêuticas para a prática clínica de rotina de acordo com as guidelines clínicas.
- Encontram-se em curso estudos com as soluções para perfusão contendo HES em doentes com traumatismo e com cirurgia eletiva para investigar a segurança de uma utilização prolongada, prescrita de acordo com as recomendações de utilização (dose menor que 30 ml/Kg e duração menor que 24h).

Doentes

- As soluções para perfusão contendo HES são utilizadas para substituir os fluidos corporais após uma perda aguda de sangue.
- Estes medicamentos não devem ser usados em doentes com sépsis, problemas renais ou em estado crítico, devido ao risco de lesão renal ou morte.
- Se estiver a ser tratado com estes medicamentos, o seu médico irá monitorizar a função renal e esclarecer qualquer dúvida.

O parecer do CMDh será enviado à Comissão Europeia, à qual compete emitir uma decisão vinculativa a aplicar a todos os Estados Membros da União Europeia.

Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

Congressos científicos



International Society for Pharmacoepidemiology

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) apresentaram, no último trimestre, um estudo de investigação na *International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*, que decorreu em Praga (República Checa) entre 22 e 26 de Agosto de 2018. Em baixo apresenta-se o resumo do referido estudo.

Inês Ribeiro, Francisco Batel Marques, Carlos Alves. A systematic review of the methodological quality of economic studies evaluating ophthalmic drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018. doi: 10.1002/pds.4629.

Background: Innovative drugs have been approved in ophthalmology. Pharmacoeconomics aims to support the decision making process in the financing of therapeutic options.

Objectives: To assess the methodological quality of pharmacoeconomic studies of ophthalmic drugs.

Methods: Full economic evaluation studies were identified through a systematic search conducted in Medline and Embase from its inception until June 2017. The assessment of their methodological quality was based on the British Medical Journal (BMJ) checklist with 35 items, grouped in 10 sections under three headings, with four possible answers: "Yes", "No", "Not clear" or "Not appropriate". A score of 0 was assigned to each "Yes" answer, a score of 1 to "No", a score of 0.5 to "Not clear" and also a score of 0 to "Not appropriate" answers. The maximum score is 35 points. Higher scores represent poorer methodological quality.

Results: Eighty-six pharmacoeconomic studies were included. The median score was 9 and the minimum and maximum scores observed were 3 and 22, respectively. The majority of the studies (n=46; 53.5%) scored between 5 and 9.5 points. Only six (7.0%) studies scored between 0 and 5 points. All studies presented, at least, three methodological limitations. Only 21 (24.4%) studies justified the choice of type of analysis. The design and results of the effectiveness source were reported by 38 (44.2%) economic studies. Only 38 (44.2%) and 18 (20.9%) economic studies reported details of the study population and on the productivity changes, respectively. The justification for the discount rate applied and for the variables used in the sensitivity analysis were reported by 38 (44.2%) and 30 (34.9%) studies, respectively.

Conclusion: Pharmacoeconomic studies in ophthalmology demonstrated several methodological limitations, which can diminish its reliability.

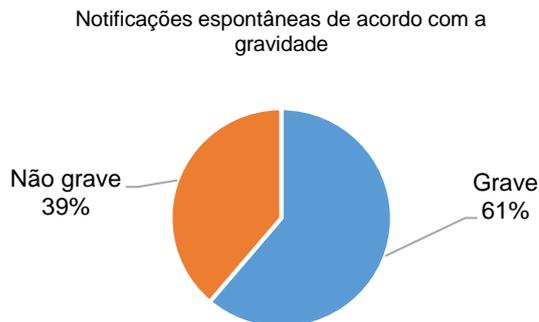
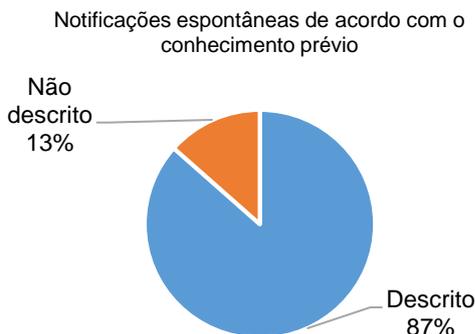
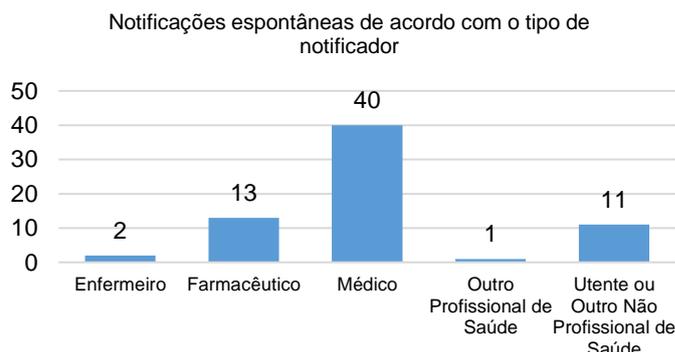
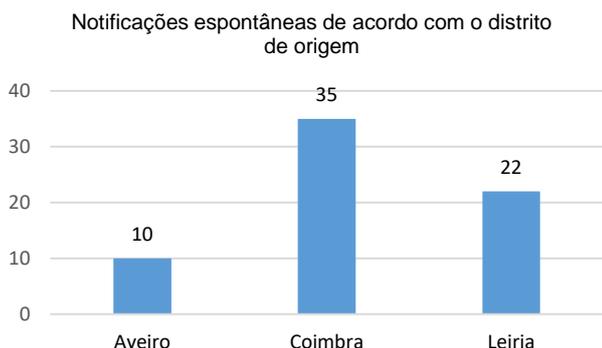
Funding: This study was partially financed by the AIBILI (Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image), Coimbra, Portugal.

KEYWORDS

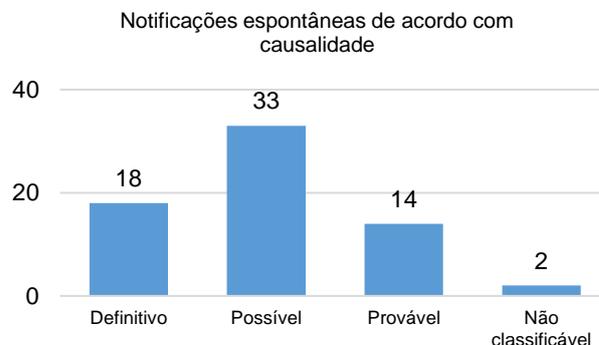
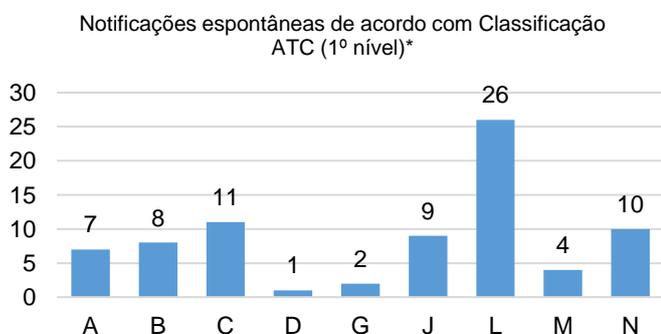
methodological quality, economic evaluation studies, ophthalmic drugs.

Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 67 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Julho e 30 de Setembro de 2018. As Figuras dispostas a seguir apresentam a distribuição das notificações espontâneas.



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.



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; J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M - Sistema músculo-esquelético; N - Sistema nervoso; *Existem notificações espontâneas com 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/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

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: Alexandra Escada, Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Natália António, Ricardo Correia de Matos, Tice Macedo.

Apoio técnico: Daniel Sanches Fernandes.

ISSN: 2183-2056.