

## Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca das novas medidas de segurança referentes à utilização dos medicamentos posaconazol (Noxafil®), varfarina, riociguat (Adempas®), Idelalisib (Zydelig®) e medicamentos derivados do plasma e urina. São ainda apresentadas, as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC), referentes ao terceiro trimestre de 2016.

### **II Encontro Regional de Farmacovigilância**

A Unidade de Farmacovigilância do Centro vai organizar o II Encontro Regional de Farmacovigilância. Todos os profissionais de saúde estão convidados a participar no encontro a realizar no dia **4 de novembro de 2016, pelas 14 horas no Auditório do IBILI** (FMUC, Polo III, Universidade de Coimbra, Celas, Coimbra).

### **Nesta edição:**

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	5
Atividade científica da UFC	6
Resultados da atividade da UFC	7
Q&A	9

### **Pontos de especial interesse:**

- ◆ Posaconazol (Noxafil®): as formas farmacêuticas comprimidos e suspensão oral não são intercambiáveis;
- ◆ Varfarina: notificações de calcifilaxia;
- ◆ Riociguat (Adempas®): utilização não recomendável em doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática;
- ◆ Idelalisib (Zydelig®): recomendações finais;
- ◆ Vírus Zika: segurança dos medicamentos derivados do plasma e urina.

## II Encontro Regional de Farmacovigilância

**4 de Novembro de 2016 - Auditório do IBILI (Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo das Ciências da Saúde (III), Celas, Coimbra)**

**Organização:** Unidade de Farmacovigilância do Centro, CHAD – Centro de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Investigação do Medicamento, AIBILI – Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) vem, por este meio, agradecer o contributo que os notificadores têm prestado ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) ao colaborar ativamente na identificação e notificação espontânea de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) ao longo dos últimos anos.

À semelhança do I Encontro, esta reunião visa promover um encontro entre a UFC e os profissionais de saúde da região Centro que têm notificado suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) ao longo dos anos. Serão apresentados e discutidos os resultados da atividade da UFC, a gestão do risco clínico e o processo de identificação e documentação da iatrogenia medicamentosa na prática clínica.

Assim, convidamo-lo(a) a participar no encontro a realizar no dia 4 de novembro de 2016 (sexta-feira), pelas 14 horas no Auditório do IBILI (FMUC, Polo III da Universidade de Coimbra, Celas, Coimbra), cujo programa se apresenta.

14:30 - 14:45	<p><b>Sessão de abertura</b>            Prof. Doutor Francisco Batel-Marques            Coordenador da Unidade de Farmacovigilância do Centro</p>
14:45 - 16:15	<p><b>Identificação de iatrogenia medicamentosa grave e desconhecida na prática clínica - contributo dos profissionais de saúde da região Centro</b></p> <p>Hepatite tóxica por metilprednisolona            Dr. Pedro Correia e Dr. Nuno Silva   Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra</p> <p>Glossite migratória benigna e adenopatia cervical por sinvastatina            Dra. Lara Diogo   Centro de Saúde de Celas</p> <p>Alucinações visuais por varfarina            Dra. Ângela Neves   Centro de Saúde de Montemor-o-Velho</p> <p>Psicose por prednisolona            Dr. Paulo Costa   Centro de Saúde da Lousã</p> <p>Coagulação intravascular disseminada por cetorolac            Dra. Teresa Costa   Hospital Distrital da Figueira da Foz</p> <p>Insuficiência renal aguda por rasagilina            Dra. Juliana Pereira de Sá   Centro Hospitalar Cova da Beira</p>
16:15 - 16:45	<p><b>Gestão do risco clínico e integração de um sistema de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos</b>            Dra. Graça Rigueiro            Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra</p>
16:45 - 17:00	<p><b>Coffee-break</b></p>
17:00 - 17:15	<p><b>Apresentação dos resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro</b>            Dr. Diogo Mendes            Unidade de Farmacovigilância do Centro</p>
17:15	<p><b>Sessão de encerramento</b></p>

Agradecemos que confirme a sua presença por correio eletrónico ([ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)) ou por correio postal (AIBILI – Unidade de Farmacovigilância do Centro – Azinha-ga de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra) até dia 31 de outubro de 2016.

**Notificação de RAM preferencialmente via Portal UFC (<http://ufc.aibili.pt/>)**

- O Portal RAM do INFARMED, I.P. encontra-se com problemas de compatibilidade desde a entrada em vigor das versões mais recentes do Internet Explorer e do Mozilla Firefox. Este facto tem impedido a notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) por parte dos profissionais de saúde e utentes.
- Como tal, recomendamos que utilize preferencialmente o Portal da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) (disponível em <http://ufc.aibili.pt/>) para notificar suspeitas de RAM. O Portal da UFC é compatível com as versões mais recentes dos browsers referidos e também com o Google Chrome.

## Notas de Segurança

### **Posaconazol (Noxafil®): as forma farmacêuticas comprimidos e suspensão oral não são intercambiáveis**

A substituição das formas farmacêuticas comprimidos para suspensão oral de posaconazol tem originado em casos de toxicidade relacionada com a dose, visto que esta substituição resulta numa dosagem inferior à dose ótima da terapia, resultando em falta de eficácia.

O posaconazol (Noxafil®) é um anti-fúngico derivados dos triazóis indicado no tratamento e prevenção de infeções fúngicas.

O posaconazol está disponível na forma farmacêutica de suspensão oral (40 mg/mL), comprimidos (100 mg) e concentrado para solução para perfusão (18 mg/mL).

#### **Erros de Medicação**

As formas farmacêuticas comprimidos e a suspensão oral de posaconazol não são intercambiáveis devido a diferenças entre estas duas formulações na frequência posológica, administração com alimentos e concentração plasmática atingida.

Assim, devem ser seguidas as recomendações posológicas específicas de cada formulação, que variam também de acordo com a indicação terapêutica.

O resumo das características do medicamento posaconazol foi atualizado para clarificar que os comprimidos e a solução oral não são intercambiáveis, na mesma dose.

#### **Recomendações para o profissional de saúde:**

- As formas farmacêuticas comprimidos e suspensão oral não são diretamente intersubstituíveis.
- A substituição de suspensão oral para comprimidos pode originar sobredosagem e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de reações adversas graves; enquanto a substituição de comprimidos pela suspensão oral pode originar uma dosagem inferior à desejada e, conseqüentemente, à falta de eficácia.
- Os prescritores devem especificar a dosagem para cada forma farmacêutica de posaconazol em cada prescrição.
- Os farmacêuticos devem assegurar que a forma farmacêutica correta é dispensada aos doentes.

## Varfarina: notificações de calcifilaxia

A calcifilaxia é uma condição muito rara, mas grave, que causa calcificação vascular e necrose cutânea.

A varfarina é um anticoagulante oral, antagonista da vitamina K, que impede a síntese hepática de vários factores de coagulação (II, VII, IX e X).

### Risco de calcifilaxia

A calcifilaxia é uma condição muito rara, mas grave, que causa calcificação e necrose cutânea. A taxa de mortalidade é elevada.

A condição é mais frequente em doentes com doença renal em último estágio ou em diálise, ou naqueles com factores de risco conhecidos, tais como défice de proteína C ou S, hiperfosfatémia, hipercalcémia ou hipoalbuminemia.

Têm sido reportados casos de calcifilaxia em doentes tratados com varfarina. A doença renal pré-existente foi uma condição verificada na maioria dos casos reportados; contudo, em alguns casos foi verificada uma função renal normal.

Uma revisão europeia recente concluiu que existe uma possibilidade de, em raras ocasiões, o tratamento com varfarina estar associado ao desenvolvimento de calcifilaxia. O resumo das características da varfarina será atualizado com esta nova informação de segurança. O folheto informativo será também atualizado alertando os doentes para o risco de calcifilaxia, aconselhando os doentes a consultar o seu médico caso eles desenvolvam erupção cutânea dolorosa.

### Potenciais mecanismos

A fisiopatologia da calcifilaxia é ainda desconhecida. A calcifilaxia e a necrose cutânea induzida pela varfarina podem apresentar achados clínicos semelhantes, mas podem ser diferenciados por achados histopatológicos. O mecanismo pode ser mediado através da proteína da matriz Gla, que é dependente da vitamina K, envolvendo a inibição da calcificação. A varfarina inibe a protéina Gla e pode, conseqüentemente, promover a calcificação vascular em indivíduos suscetíveis.

### Recomendações para o profissional de saúde:

- A calcifilaxia é uma condição muito rara, mas grave, que é mais frequente em doentes com factores de risco conhecidos, tais como doença renal em último estágio.
- Têm sido reportados casos de calcifilaxia em doentes que tomaram varfarina, incluindo doentes com a função renal normal.
- Se for diagnosticado calcifilaxia, deve ser iniciado tratamento apropriado e deve ser ponderada a suspensão do tratamento com varfarina.

## **Riociguat (Adempas®): utilização não recomendável em doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática**

Os doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática não devem ser tratados com riociguat, como demonstrado nos resultados interinos de um estudo recentemente interrompido por questões de segurança.

### **Indicações Terapêuticas**

O riociguat (Adempas®) está indicado para o tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais II e III (da Organização Mundial de Saúde) com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica inoperável ou persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico e em doentes com hipertensão arterial pulmonar com Classes Funcionais II e III (da Organização Mundial de Saúde).

### **Ensaio Clínico RISE-IIP**

O ensaio clínico RISE-IIP foi um ensaio clínico aleatorizado, duplamente oculto, controlado com placebo, multicêntrico, de fase II, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de riociguat em 145 doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática (nova indicação terapêutica). O endpoint primário foi a alteração no teste de caminhada de distância de 6 minutos após 26 semanas de tratamento.

### **Término precoce do ensaio clínico**

O ensaio clínico terminou mais cedo devido uma vez que os resultados interinos revelaram mortalidade acrescida e um risco acrescido de eventos adversos graves no grupo de doentes tratados com riociguat comparativamente ao grupo de doentes que recebiam placebo.

Adicionalmente, dados preliminares indicavam que o tratamento com riociguat não se traduzia em benefícios significativos nestes doentes.

Até à avaliação interina, tinham sido registadas 21 mortes: em 17 doentes tratados com riociguat e em 4 doentes a receber placebo. A frequência de eventos adversos graves, que na sua maioria foram doenças respiratórias e infeções pulmonares, foi também superior no grupo de doentes tratados com riociguat comparativamente ao grupo de doentes que receberam placebo.

Face a estes resultados, o resumo das características de riociguat será atualizado, passando a ser contraindicado em doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática. Os benefícios de riociguat continuam a ser superiores aos riscos, nas indicações terapêuticas anteriormente aprovadas.

### **Recomendações para o profissional de saúde:**

- Os doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática não devem ser tratados com riociguat.
- O tratamento com riociguat deve ser descontinuado em qualquer doente com hipertensão pulmonar associada a pneumonia intersticial idiopática. O estado clínico do doente deve ser monitorizado atentamente após a suspensão de riociguat.
- Os benefícios de riociguat nas indicações terapêuticas atualmente aprovadas continuam a ser superiores aos riscos.

## Alertas de Segurança

### Idelalisib (Zydelig®): recomendações finais

Na sequência da revisão de segurança efetuada ao medicamento Zydelig (idelalisib), foi concluído que os seus benefícios no tratamento de leucemia linfocítica crónica (LLC) e linfoma folicular são superiores aos riscos.

No entanto, após esta revisão foram atualizadas as recomendações de modo a minimizar o risco de infeções graves em doentes tratados com este medicamento.

#### Recomendações para o profissional de saúde:

- ♦ A terapêutica com Zydelig não deve ser iniciada em doentes com evidências de infeção sistémica.
- ♦ Todos os doentes que estejam a ser tratados com Zydelig:
  - \* devem iniciar também tratamento profilático da pneumonia por *Pneumocystis. jirovecii*, que se deve manter até 2 a 6 meses após conclusão da terapêutica e ser monitorizados para os sintomas e sinais respiratórios;
  - \* deve ser monitorizada regularmente a infeção por citomegalovírus, por meios clínicos e laboratoriais, de acordo com o que está descrito no resumo das características do medicamento (RCM) atualizado;
  - \* devem ser regularmente monitorizados para detetar neutropenia. No caso de o doente apresentar uma neutropenia grave, o tratamento com Zydelig deve ser interrompido, de acordo com o RCM atualizado.
- ♦ O Zydelig pode continuar a ser utilizado em:
  - \* combinação com o rituximab em doentes com LLC que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia;
  - \* combinação com o rituximab, como tratamento de primeira linha em doentes com LLC cujas células cancerígenas tenham deleção em 17p ou mutação da TP53, desde que não existam alternativas terapêuticas e que sejam seguidas as medidas de minimização do risco de infeções;
  - \* monoterapia em doentes com linfoma folicular que sejam refratários a duas linhas de tratamento, desde que sejam seguidas as medidas de minimização do risco de infeções.
- ♦ Os doentes devem ser informados do risco de infeções graves com Zydelig.

Adaptado de Circular Informativa N.º 109/CD/550.20.001.

### Vírus Zika: segurança dos medicamentos derivados do plasma e urina

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) confirmou que não há um risco aumentado de contaminação pelo vírus Zika em doentes em tratamento com medicamentos derivados do plasma e urina.

Os medicamentos derivados do plasma e urina são produzidos a partir de fluidos corporais que podem ter origem em países com prevalência do vírus Zika.

Após avaliação, concluiu-se que o processo de fabrico inativa ou remove o vírus Zika do medicamento final, pelo que estes medicamentos não acarretam risco de contaminação, nem há necessidade de medidas de segurança adicionais, como testes ou exclusão de dadores.

## Atividade científica da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

### Congressos Científicos

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) apresentaram, no último trimestre, dois estudos de investigação em farmacovigilância e segurança de medicamentos na *International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management*. Os títulos dos estudos e as ligações ao texto integral são apresentadas em baixo.



### 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, August 25-28, 2016, Dublin, Ireland

**Poster.** Alves C, Ribeiro I, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. Ophthalmic Adverse Effects In Cancer Patients Treated With MEK Inhibitors: A Meta-Analysis. 32nd ICPE Annual Meeting. August 2016. Dublin, Ireland.

**Poster.** Mendes, D. Alves, C. Batel Marques, F. Applying the number needed to harm (NNH) to benefit-risk (BR) assessments of drugs withdrawn from the market due to safety reasons. 32nd ICPE Annual Meeting. August 2016. Dublin, Ireland.

### Publicações

O jornal *ClinicoEconomics and Outcomes Research* publicou um estudo realizado por colaboradores da UFC, sobre os custos das reações adversas a medicamentos, utilizando a técnica da revisão sistemática de estudos observacionais. O resumo do estudo encontra-se descrito abaixo. Para aceder ao estudo completo, pode aceder [aqui](#).

ClinicoEconomics and Outcomes Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

## A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions

Francisco Batel Marques<sup>1,2</sup>

Ana Penedones<sup>1,2</sup>

Diogo Mendes<sup>1,2</sup>

Carlos Alves<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CHAD – Centre for Health Technology Assessment and Drug Research, AIBILI – Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image, <sup>2</sup>School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

**“Introduction:** The growing evidence of the increased frequency and severity of adverse drug events (ADEs), besides the negative impact on patient’s health status, indicates that costs due to ADEs may be steadily rising. Observational studies are an important tool in pharmacovigilance. Despite these studies being more susceptible to bias than experimental designs, they are more competent in assessing ADEs and their associated costs.

**Objective:** To identify and characterize the best available evidence on ADE-associated costs.

**Methods:** MEDLINE, Cochrane Library, and Embase were searched from 1995 to 2015. Observational studies were included. The methodological quality of selected studies was assessed by Cochrane Collaboration tool for experimental and observational studies. Studies were classified according to the setting analyzed in “ambulatory”, “hospital”, or both. Costs were classified as “direct” and “indirect”. Data were analyzed using descriptive statistics. The total incremental cost per patient with ADE was estimated.

**Results:** Twenty-nine (94%) longitudinal observational studies and two (7%) cross-sectional studies were included. Twenty-three (74%) studies were assessed with the highest methodological quality score. The studies were mainly conducted in the US (61%). Twenty (65%) studies evaluated any therapeutic group. Twenty (65%) studies estimated costs of ADEs leading to or prolonging hospitalization. The “direct costs” were evaluated in all studies, whereas only two (7%) also estimated the “indirect costs”. The “direct costs” in ambulatory ranged from €702.21 to €40,273.08, and the in hospital from €943.40 to €7,192.36.

**Discussion:** Methodological heterogeneities were identified among the included studies, such as design, type of ADEs, suspected drugs, and type and structure of costs. Despite such discrepancies, the financial burden associated with ADE costs was found to be high. In the light of the present findings, validated methods to measure ADE-associated costs need future research efforts.

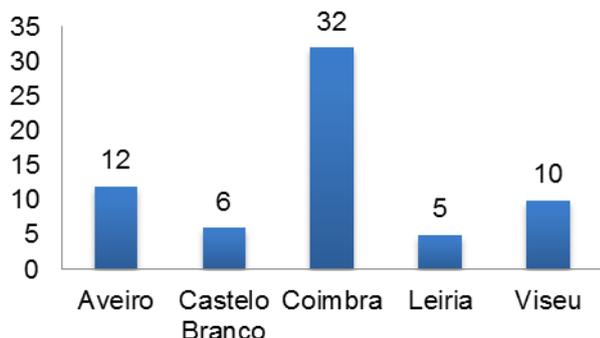
**Keywords:** *drug costs, health care costs, drug-related side effects and adverse reactions, review*

*Clinicoecon Outcomes Res. 2016 Aug 24;8:413-26. doi: 10.2147/CEOR.S115689.*

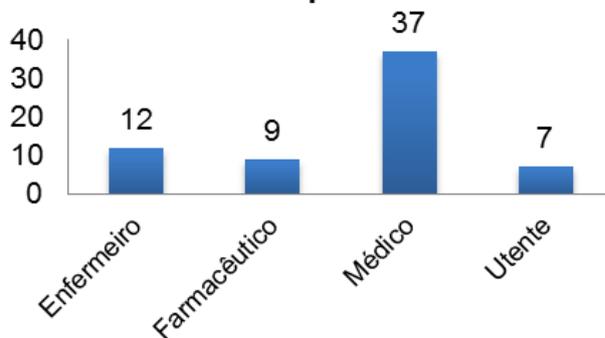
## Resultados da atividade da Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância do Centro (UFC) recebeu um total de 66 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de Julho e 30 de Setembro de 2016. As Figuras dispostas na página seguinte apresentam 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.

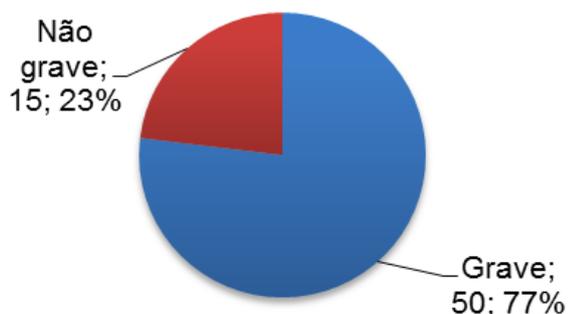
**Notificações espontâneas (N) de acordo com o distrito de origem**



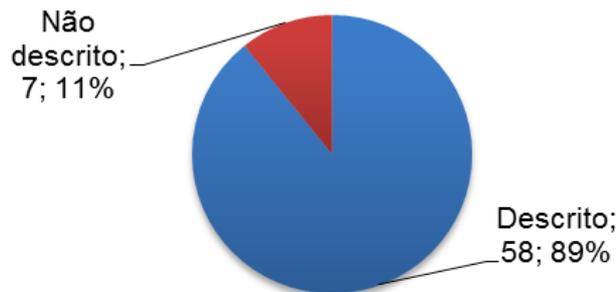
**Notificações espontâneas (N) de acordo com o tipo de notificador**



**Notificações espontâneas (N) de acordo com a gravidade**



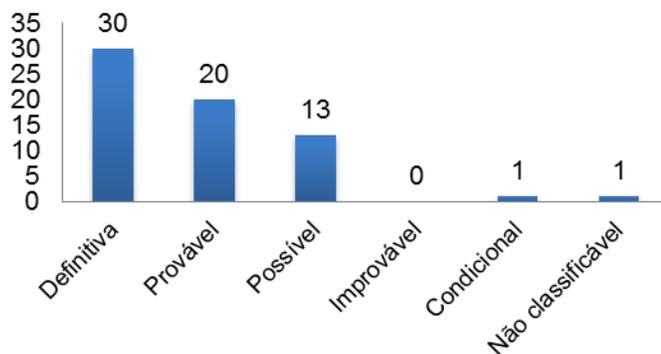
**Notificações espontâneas (N) de acordo com o conhecimento prévio**



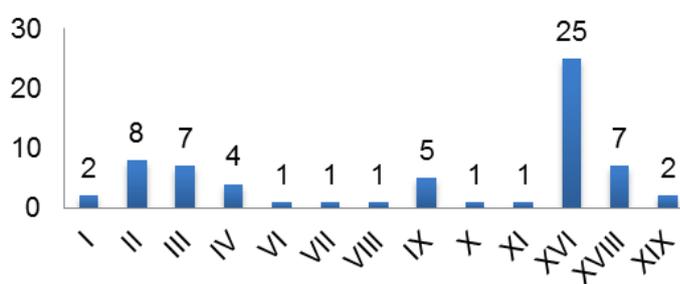
**Grave**—uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante.

**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 o nível de causalidade**



**Notificações espontâneas (N) de acordo com o grupo farmacoterapêutico**



**I:** Medicamentos anti-infecciosos; **II:** Sistema Nervoso Central; **III:** Aparelho Cardiovascular; **IV:** Sangue; **VI:** Aparelho digestivo; **VII:** Aparelho geniturinário; **VIII:** Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas; **IX:** Aparelho locomotor; **X:** Medicação antialérgica; **XI:** Nutrição; **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](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 (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](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.

**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, Luiz Miguel Santiago, Margarida Caramona, Maria Angelina Martins, Patrícia Dinis Dias, Ricardo Correia de Matos, Tice Macedo.

**Apoio técnico:** Daniel Sanches Fernandes.

**ISSN:** 2183-2056.