

## Editorial



Nesta edição do boletim “FARMACOVIGILÂNCIA: Atualizações de segurança de medicamentos” informa-se acerca de várias questões relacionadas com a segurança de domperidona, nivolumab, carfilzomib, mebutato de ingenol, prescrição de fármacos na insuficiência renal, alemtuzumab, tofacitinib e haloperidol. São ainda apresentadas as atividades científicas e os resultados das atividades da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC), referentes ao quarto trimestre de 2019.

### Pontos de especial interesse:

#### Nesta edição:

Notas de segurança	2
Alertas de segurança	10
Atividade científica da UFC	15
Resultados da atividade da UFC	16

- ◆ Domperidona é ineficaz no alívio de náuseas e vômitos em crianças com menos de 12 anos de idade;
- ◆ Opdivo® (nivolumab) e risco de infeção gastrointestinal ou reativação de infeção por citomegalovírus (CMV);
- ◆ Kyprolis® (carfilzomib) e risco de reativação do vírus da hepatite B;
- ◆ Picato® (mebutato de ingenol) e aumento de incidência de tumores cutâneos em ensaios clínicos;
- ◆ Prescrição de fármacos na insuficiência renal e a importância de usar a estimativa de função renal mais apropriada para evitar o risco de reações adversas;
- ◆ Medidas para minimizar os riscos de utilização do Lemtrada® (alemtuzumab);
- ◆ Novas recomendações relativas ao medicamento Xeljanz® (tofacitinib);
- ◆ Alteração da via de administração do haloperidol, solução injetável.

## Notas de Segurança

### Domperidona é ineficaz no alívio de náuseas e vômitos em crianças com menos de 12 anos de idade

A domperidona não é indicada em crianças com idade inferior a 12 anos de idade ou peso inferior a 35 kg. A domperidona não é mais eficaz do que o placebo no alívio de náuseas e vômitos em crianças com idade inferior a 12 anos de idade e gastroenterite aguda, de acordo com os resultados de um ensaio clínico aleatorizado e controlado.

#### Falta de eficácia na população pediátrica com idade inferior a 12 anos de idade

A domperidona é um antagonista da dopamina, com propriedades antieméticas. Na sequência de uma revisão de segurança, realizada em 2014, e de várias notificações de casos de efeitos adversos cardíacos, a domperidona passou a estar sujeita a novas restrições de utilização. À data da revisão, a evidência disponível acerca da utilização deste medicamento no alívio de náuseas e vômitos na população pediátrica era limitada, tendo sido solicitados estudos adicionais.

A segurança e a eficácia da domperidona foram avaliadas num estudo clínico prospetivo, multicêntrico, duplamente oculto, aleatorizado e controlado por placebo, que incluiu 292 crianças, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos de idade (média de idades: 7 anos) e com gastroenterite aguda. A domperidona não foi superior ao placebo na redução do número de episódios de vômito nas primeiras 48 horas subsequentes à primeira administração do tratamento. Não foram identificados novos problemas de segurança [1].

Após a avaliação desta evidência, a domperidona deixou de ter indicação terapêutica aprovada no tratamento de crianças com idade inferior a 12 anos de idade.

#### Lembrete sobre a utilização segura de domperidona de acordo com o descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM)

A revisão europeia de segurança realizada em 2014 permitiu confirmar a existência do risco de ocorrência de reações adversas cardíacas graves associadas à utilização de domperidona, incluindo o prolongamento do intervalo QTc, “torsade de pointes”, arritmia ventricular grave e morte súbita por causa cardíaca. De acordo com esta revisão, são necessárias medidas adicionais de minimização de risco de modo a melhorar a relação benefício-risco e reduzir o risco de reações adversas cardíacas.

De acordo com os resultados de estudos realizados recentemente em vários países europeus, existe um número considerável de médicos que não está ciente das alterações efetuadas à indicação terapêutica e às contraindicações da domperidona, introduzidas em 2014. O documento de referência é o RCM, que está disponível neste [link](#).

#### Abreviaturas:

RCM: Resumo das Características do Medicamento

#### Referências:

[1] Leitz G, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019; 69: 425–30.

Fonte: Adaptado de Drug Safety Update volume 13, issue 5: December 2019: 1.

## Opdivo® (nivolumab) e risco de infeção gastrointestinal ou reativação de infeção por citomegalovírus (CMV)

**Doentes em tratamento com nivolumab, que apresentem diarreia (ou outros sintomas de colite) ou que não respondam ao tratamento com corticosteroides para colite imuno-mediada, devem ser avaliados de forma a excluir outras causas, incluindo infeções por citomegalovírus (CMV).**

### Revisão de casos de infeção por CMV associada a nivolumab

O Opdivo® (nivolumab) é um inibidor do sistema imunitário usado no tratamento de diversos tipos de cancro. Está indicado em monoterapia ou em combinação com ipilimumab. O Yervoy® (ipilimumab) foi também associado a infeção gastrointestinal ou reativação de infeção por CMV.

Uma revisão europeia de notificações espontâneas e de dados de ensaios clínicos identificou, a nível mundial (até 31 de agosto de 2018), 20 casos graves suspeitos de infeção ou reativação de infeção por CMV associados à utilização de nivolumab em monoterapia. Para além disso, foram notificados 8 casos de infeção por CMV ou hepatite por CMV associados à terapêutica combinada de nivolumab e ipilimumab. Dos 28 casos graves, suspeitou-se de infeção gastrointestinal por CMV em 18 (10 casos para o nivolumab em monoterapia e 8 casos para a terapêutica combinada).

Os 20 casos graves de infeção ou reativação de infeção por CMV associados a nivolumab em monoterapia referiam-se a doentes que apresentaram infeção por CMV (n=12), enterocolite por CMV (n=3), teste positivo para CMV (n=3) e colite por CMV (n=2). A maioria dos casos eram referentes a homens (n=17) e a idade dos doentes variou entre 40 e 81 anos (mediana de 67 anos). O tempo decorrido entre a primeira dose e o início dos sintomas variou entre 15 e 205 dias (mediana de 114 dias).

À data da notificação dos casos, 4 doentes tinham falecido (3 mortes caracterizadas por infeção por CMV e 1 por colite por CMV), 6 tinham recuperado completamente, 1 tinha recuperado com sequelas e 1 encontrava-se ainda em recuperação.

### Risco de diarreia e colite em associação com nivolumab

De acordo com o [Resumo das Características do Medicamento \(RCM\) de Opdivo® \(nivolumab\)](#), a diarreia é uma reação adversa a medicamento (RAM) muito frequente.

Nos ensaios clínicos, 13% dos doentes, que utilizaram nivolumab em monoterapia, apresentaram diarreia, colite ou evacuações frequentes. A maioria dos casos foi de severidade ligeira a moderada (grau 1 ou 2), mas foram reportados casos severos (grau 3) em 21% dos doentes. Não ocorreram casos ameaçadores de vida ou fatais (graus 4 e 5). A média do intervalo de tempo até ao início da diarreia foi de 1,8 meses (entre 0 e 26,6). Verificou-se resolução completa dos sintomas na maioria dos doentes (88%), com um tempo médio de resolução de 2 semanas. Podem ocorrer também reações gastrointestinais quando o nivolumab é usado em associação com o ipilimumab.

O [RCM](#) contém também recomendações para gestão de casos de diarreia ou colite, com base na severidade dos sintomas.

#### Abreviaturas:

CMV:  
citomegalovírus

RCM: resumo das  
características do  
medicamento

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ É frequente ocorrer colite em doentes tratados com nivolumab; é importante alertar os doentes para contactarem o seu médico assistente imediatamente após o início de sintomas de colite (incluindo diarreia, sangue nas fezes ou dor abdominal);
- ◆ Se os doentes submetidos a tratamento com nivolumab apresentarem diarreia ou colite, devem ser investigadas possíveis causas, incluindo infeções; deve ser realizada uma coprocultura e rastreio para o CMV;
- ◆ Em doentes com colite imuno-mediada que é refratária a corticosteroides, apenas deve ser instituído um imunossupressor adicional se forem excluídas outras causas e realizados os exames adicionais necessários (incluindo rastreio do CMV e de outras causas víricas, bacterianas ou parasitárias);
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Fonte: Adaptado de Drug Safety Update volume 13, issue 3: October 2019: 2.

**Kyprolis® (carfilzomib): risco de reativação do vírus da hepatite B**

**É importante conhecer o perfil serológico do vírus da hepatite B (VHB) dos doentes, antes de iniciarem tratamento com carfilzomib, bem como dos doentes que, apesar de já terem sido tratados com carfilzomib, têm perfil serológico do vírus desconhecido.**

**Revisão de casos de reativação de hepatite B**

O Kyprolis® (carfilzomib) está indicado, em combinação com a lenalidomida e a dexametasona ou apenas com a dexametasona, para tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo, que tenham sido submetidos a pelo menos uma terapêutica alternativa prévia.

Uma revisão recente, de ensaios clínicos e notificações de reações adversas a medicamentos (RAMs) suspeitas, identificou casos de reativação de hepatite B associada à utilização de carfilzomib.

O [Resumo das Características do Medicamento \(RCM\) Kyprolis®](#) (carfilzomib) recomenda a realização de rastreio da infeção por vírus da hepatite B (VHB) antes de o doente iniciar tratamento com carfilzomib. O rastreio também está recomendado para doentes que já tenham iniciado tratamento, mas cujo perfil serológico é desconhecido.

**Detalhes relativos aos casos notificados**

A revisão avaliou os casos reportados a nível mundial até julho de 2019, tendo sido identificados 23 casos a partir de ensaios clínicos e estudos pós-autorização.

Nos ensaios clínicos, foram identificados 8 casos graves de reativação do VHB. Destes, 5 casos apresentavam uma associação temporal e alterações na função hepática plausíveis e observou-se melhoria da condição clínica após a suspensão do fármaco. A revisão também identificou 15 casos de reativação do VHB no período pós-autorização. A maioria destes casos foi considerada grave (n=14; 93%).

A reativação verificou-se em 12 homens e 3 mulheres, com média de idades de 70 anos (41 a 78 anos). A exposição cumulativa pós-autorização para o carfilzomib foi de aproximadamente 108.900 doentes (42.200 doentes-ano) até janeiro de 2019.

Dos 13 casos identificados na fase de pós-autorização em que a serologia de base era conhecida: 3 casos apresentavam anticorpos “core” da hepatite B (anti-HBc) positivos, 5 casos eram negativos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), 1 caso apresentava anti-HBc negativo e 4 apresentavam ácido desoxirribonucleico (ADN) do VHB (ADN-VHB) indetetável. Após o diagnóstico de reativação do VHB, 3 casos apresentaram HBsAg positivo e 4 apresentaram elevação do ADN-VHB. A maioria dos casos (n=12; 80%) apresentava uma relação temporal plausível. Em 5 dos casos, as notificações indicaram que a condição clínica dos doentes melhorou após a suspensão do fármaco e, num dos casos, piorou após a sua reintrodução; 11 doentes receberam tratamento com fármacos anti-hepatite B. Em 5 dos casos, o tratamento com carfilzomib foi continuado e os doentes recuperaram da hepatite.

**Abreviaturas:**

HBsAg: antígeno de superfície da hepatite B

ADN: ácido desoxirribonucleico

anti-HBc: anticorpos “core” da hepatite B

RAMs: Reações adversas a medicamentos

RCM: Resumo das características do medicamento

VHB: Vírus da hepatite B

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Têm sido notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB) em doentes tratados com carfilzomib;
- ◆ Todos os doentes devem ser rastreados para o antes de iniciarem tratamento com carfilzomib; os doentes que já tenham iniciado tratamento, mas cuja serologia para o VHB seja desconhecida, também devem ser rastreados;
- ◆ Deve-se considerar realizar profilaxia em doentes com serologia positiva para o VHB e que estejam a ser tratados com carfilzomib;
- ◆ Doentes com serologias positivas para o VHB devem ser clínica e laboratorialmente monitorizados durante e após o tratamento;
- ◆ Os doentes com serologias positivas para o VHB devem ser aconselhados a procurar assistência médica se apresentarem sinais ou sintomas sugestivos de reativação do VHB;
- ◆ Em doentes que apresentem reativação de hepatite B, é recomendado consultarem especialistas que decidam qual o tratamento para a hepatite B e se devem proceder a continuação, interrupção ou recomeço do tratamento com carfilzomib;
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Fonte: Adaptado de *Drug Safety Update volume 13, issue 4: November 2019: 2*.

## Picato® (mebutato de ingenol): aumento de incidência de tumores cutâneos em ensaios clínicos

**Os doentes tratados com mebutato de ingenol (gel) devem ser alertados para o risco de aparecimento de novas lesões cutâneas e orientados a procurarem aconselhamento médico se tal se verificar. O mebutato de ingenol deve ser usado com precaução em doentes com história de cancro da pele.**

O mebutato de ingenol (gel) está indicado para o tratamento da queratose actínica não-hiperqueratótica e não-hipertrófica em adultos (quando a camada externa da pele afetada não estiver espessa ou elevada).

### Estudos de segurança e atualização de reações adversas

De acordo com os resultados de uma revisão, realizada a nível europeu, existem diversos estudos que demonstraram um aumento do número de neoplasias da pele em doentes tratados com mebutato de ingenol (gel).

Já tinha sido incluído previamente no [Resumo das Características do Medicamento \(RCM\) Picato®](#) (mebutato de ingenol), um alerta para o risco de queratoacantoma. Após uma revisão recente do perfil de segurança, a informação do RCM foi atualizada no sentido de incluir avisos sobre casos reportados de carcinoma basocelular, Doença de Bowen e carcinoma espinocelular; e alertar para o facto de o mebutato de ingenol dever ser usado com precaução em doentes com história de neoplasia/cancro da pele.

O potencial de malignização pelo mebutato de ingenol (gel) foi considerado baixo na avaliação prévia à autorização de introdução no mercado do medicamento. No entanto, foi requisitado ao fabricante que efetuasse um estudo com duração de 3 anos (LP0041-63) para avaliar o risco de ocorrência de cancro da pele, incluindo carcinoma espinocelular.

Em 2017, após análise dos resultados de um ensaio de fase 2 (LP0105-1020), que comparou o mebutato de ingenol (gel) com o veículo apenas (gel sem a substância ativa), o RCM de Picato® foi atualizado de forma a refletir o excesso de tumores da pele benignos (queratoacantoma) reportados no grupo de doentes que usou o mebutato de ingenol. Os resultados preliminares do estudo de segurança LP0041-63, que ainda está a decorrer, demonstraram que a incidência de carcinoma espinocelular é superior no grupo tratado com mebutato de ingenol do que no grupo de controlo. Outros estudos têm revelado resultados idênticos.

**Abreviaturas:**  
RCM: Resumo das características do medicamento

### Recomendações para profissionais de saúde

- ◆ Vários estudos demonstraram aumento de incidência de tumores cutâneos benignos e malignos em doentes tratados com mebutato de ingenol (gel) quando comparados com tratamentos alternativos;
- ◆ É importante aconselhar os doentes sob tratamento com mebutato de ingenol (gel) no sentido de estarem atentos ao aparecimento de novas lesões cutâneas (como manchas vermelhas com escamas, feridas abertas, crescimentos com elevação ou verrugosos) e a procurarem aconselhamento médico, se tal se verificar;
- ◆ Mebutato de ingenol (gel) deve ser usado com precaução em doentes com história de neoplasia da pele;
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

## Prescrição de fármacos na insuficiência renal: usar a estimativa de função renal mais apropriada para evitar o risco de reações adversas

Para a maioria dos doentes e dos fármacos, a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) é uma medida apropriada para avaliar a função renal e determinar ajustes de dose na insuficiência renal; no entanto, em algumas circunstâncias deve ser usada a fórmula de Cockcroft-Gault para calcular a clearance de creatinina (CrCl).

A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e a *clearance* de creatinina (CrCl) são duas estimativas de função renal. Os laboratórios reportam normalmente a função renal em adultos com base na TFGe normalizada para uma área de superfície corporal de 1,73 m<sup>2</sup>. A TFGe é uma estimativa aceitável da função renal para a maioria dos fármacos e situações clínicas. No entanto, esta pode sobrestimar a função renal comparativamente à CrCl em alguns doentes e situações clínicas. Esta sobrestimação pode resultar na administração de fármacos em doses superiores às recomendadas, tendo em conta a função renal do doente.

### Quando usar a *clearance* de creatinina

As *guidelines* existentes aconselham a utilização da CrCl ao invés da TFGe em situações de início ou ajuste de dose de fármacos em doentes que utilizam fármacos nefrotóxicos, idosos e naqueles com valores extremos de índice de massa corporal (IMC <18 kg/m<sup>2</sup> ou >40 kg/m<sup>2</sup>). O cálculo da CrCl também deve ser considerado para ajuste de dose de fármacos com elevada excreção renal e/ou que têm um índice terapêutico estreito. Por exemplo, a CrCl deve ser sempre o parâmetro a usar para ajustar a dose dos anticoagulantes orais de ação direta (DOACs) (apixabano, dabigatran, edoxabano e rivaroxabano). A utilização da TFGe para ajustar a dose de DOACs está associada a um aumento do risco de hemorragias devido à sobrestimação da função renal. Outros exemplos de fármacos excretados em quantidade elevada por via renal e com um índice terapêutico estreito incluem a digoxina e o sotalolol.

### Cálculo da *clearance* de creatinina

A CrCl é frequentemente calculada com base na fórmula de *Cockcroft-Gault* ao invés de ser medida através de uma colheita de urina de 24h. Há aplicações, como [MDCalc](#), que permitem usar o peso corporal ajustado, ideal ou atual, para calcular a *clearance* de creatinina, com base na fórmula de *Cockcroft-Gault*.

### Exemplos de eventos adversos relacionados com cálculos incorretos na insuficiência renal

Têm sido reportadas notificações de reações adversas a medicamentos (RAMs) suspeitas associadas ao uso da TFGe para calcular a função renal em doentes com insuficiência renal. Por exemplo, uma notificação de uma hemorragia clinicamente significativa num doente idoso que iniciou tratamento com um DOAC e no qual se utilizou a TFGe para ajustar a dose; após realização de uma análise retrospectiva da função renal do doente, com base no cálculo da CrCl, concluiu-se que a dose utilizada tinha sido demasiado elevada.

De acordo com os resultados de um estudo realizado no Reino Unido, que analisou dados de 80 centros de saúde sobre a prescrição de 8 fármacos a idosos com função renal reduzida em, a dose prescrita era demasiado elevada em 40% dos doentes com ≥65 anos de idade e em cerca de 80% dos doentes com ≥85 anos de idade; a TFGe sobrestimou a função renal em cerca de 28% dos doentes com ≥65 anos de idade e em cerca de 58% dos que tinham ≥85 anos.

#### Abreviaturas:

CrCl: clearance de creatinina

DOACs: anticoagulantes orais de ação direta

IMC: índice de massa corporal

RAMs: reações adversas a medicamentos

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada

**Recomendações para profissionais de saúde**

- ◆ A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) deve ser usada para determinar os ajustes de dose para a maioria dos fármacos e para adultos de altura e peso médios;
- ◆ A clearance de creatinina (CrCl) deve ser calculada através da fórmula de Cockcroft-Gault para determinar os ajustes de dose, nas seguintes situações:
  - Novos anticoagulantes orais – DOACs;
  - Doentes a receber fármacos nefrotóxicos (onde se incluem a vancomicina e a anfotericina B);
  - Doentes idosos ( $\geq 75$  anos);
  - Doentes com valores extremos de índice de massa corporal (IMC  $< 18 \text{ kg/m}^2$  ou  $> 40 \text{ kg/m}^2$ );
  - Doentes tratados com fármacos com elevada excreção renal ou que têm um estreito índice terapêutico, como a digoxina e o sotalol;
- ◆ Deve consultar-se o Resumo das Características do Medicamento (RCM) quando é necessário efetuar ajustes de dose com base na CrCl;
- ◆ A função renal e a dosagem do fármaco devem ser monitorizadas em situações em que a TFGe e/ou a CrCl variem rapidamente, como no caso de doentes com lesão renal aguda;
- ◆ Qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada à Unidade de Farmacovigilância de Coimbra.

Fonte: Adaptado de *Drug Safety Update volume 13, issue 3: October 2019: 3*.

## Alertas de Segurança

### Medidas para minimizar os riscos de utilização do Lemtrada® (alemtuzumab)

A Agência Europeia do Medicamento (EMA, na sigla em inglês) concluiu a revisão da segurança do medicamento Lemtrada® (alemtuzumab) motivada pela ocorrência de casos raros, mas graves, alguns deles fatais, de reações adversas cardiovasculares (isquemia e enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação arterial cervico-cefálica, hemorragia alvéolo-pulmonar e trombocitopenia), que podem ocorrer imediatamente após o tratamento e reações adversas do sistema imunitário (hepatite autoimune, hemofilia A e linfocitose hemagofagocítica), as quais podem desenvolver-se meses e até anos após a última administração.

O medicamento Lemtrada® (alemtuzumab) é utilizado no tratamento de adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR), uma doença que afeta o sistema nervoso central, na qual a inflamação destrói a bainha protetora que envolve as células nervosas. «Surto-remissão» significa que o doente tem exacerbações dos sintomas (surtos), seguidas por períodos de recuperação (remissões).

Face à informação atual, a EMA e o Infarmed recomendam aos profissionais de saúde o seguinte:

- Este medicamento está contraindicado em doentes com
  - Infecções graves ativas até completa resolução;
  - Hipertensão arterial não controlada;
  - História de angina de peito ou enfarte do miocárdio;
  - História de acidente vascular cerebral;
  - História de dissecação arterial cervico-cefálica;
  - Coagulopatia conhecida no tratamento com anticoagulantes ou antiplaquetários;
  - Outras doenças autoimunes concomitantes, além da esclerose múltipla.
- O medicamento Lemtrada® apenas deve ser utilizado em monoterapia modificadora da doença em doentes com EMSR muito ativa, independentemente de terem recebido um tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapêutica modificadora da doença ou doentes com EMSR em rápida progressão (pelo menos dois surtos incapacitantes durante um ano, e com a visualização na Ressonância Magnética Cerebral (RMC) de uma ou mais lesões (captantes de gadolínio) ou um aumento significativo das lesões em T2 em comparação com a última RMC;
- A administração deste medicamento apenas deve ocorrer em ambiente hospitalar com acesso imediato a cuidados intensivos e com especialistas e equipamento necessário para o diagnóstico e monitorização de reações adversas graves cardíacas, cerebrovasculares, síndrome de libertação de citoquinas, bem como de doenças autoimunes e infeções.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) aprovados para o medicamento Lemtrada®, bem como o Guia do médico, o Guia e o Cartão do doente serão atualizados para incluir medidas de monitorização desde o início do tratamento até pelo menos 48 horas após a última perfusão relacionada com ocorrência de efeitos indesejáveis, bem como alertas aos doentes para procurar auxílio médico imediato no caso de surgimento de algum efeito indesejável.

#### Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

EMSR: Esclerose Múltipla Surto-Remissão

FI: Folheto Informativo

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RMC: Ressonância Magnética Cerebral

Relembra-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do [Portal RAM](#).

Para informações adicionais consulte:

- [Press release da EMA - Lemtrada for multiple sclerosis: measures to minimise risk of serious side effects](#)

[Lemtrada \(alemtuzumab\) – Restrição da utilização \(Circular Informativa n.º 077/CD/550.20.001 de 16/04/2019\)](#)

Fonte: Circular Informativa N.º 188/CD/550.20.001, de 26/11/2019.

## Novas recomendações relativas ao medicamento Xeljanz® (tofacitinib)

**A Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que o Xeljanz® (tofacitinib) pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos nos pulmões e nas veias profundas pelo que deve ser usado com precaução em doentes que apresentem risco elevado de formação de coágulos sanguíneos**

O Xeljanz® (tofacitinib) é um medicamento utilizado no tratamento de adultos com artrite reumatoide moderada a grave, uma doença que causa inflamação das articulações, e artrite psoriática (placas vermelhas descamativas na pele com inflamação das articulações).

Face à informação atual, a EMA e o Infarmed recomendam:

### Aos profissionais de saúde:

- O medicamento não deve ser utilizado em doentes com idade superior a 65 anos, exceto se não existir tratamento alternativo adequado;
- Para o tratamento da artrite reumatoide e artrite psoriática, a dose recomendada de tofacitinib é 5 mg (duas vezes ao dia), não devendo ser excedida;
- As doses de manutenção de 10 mg, duas vezes ao dia, não devem ser utilizadas no tratamento de doentes com colite ulcerosa com fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV), exceto se não existir tratamento alternativo adequado;
- Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de TEV, independentemente da dose. Nesta situação, incluem-se os doentes que sofreram ataque cardíaco ou que têm insuficiência cardíaca, cancro, distúrbios hereditários da coagulação sanguínea ou antecedentes de coágulos sanguíneos, bem como doentes que tomem contraceptivos hormonais combinados ou terapêutica hormonal de substituição, que foram submetidos a uma grande cirurgia ou que se encontrem imobilizados;
- Outros fatores de risco como a idade, obesidade (IMC>30), diabetes, hipertensão ou tabagismo também devem ser tidos em conta na prescrição;
- Os dados disponíveis demonstraram ainda um aumento do risco de infeções graves e fatais em doentes de idade superior a 65 anos expostos ao Xeljanz®, pelo que este medicamento só deve ser considerado nestes doentes se não existir tratamento alternativo.

### Aos doentes:

- O Xeljanz® pode aumentar o risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos em doentes que apresentem fatores de risco prévio;
- Caso esteja a fazer tratamento com Xeljanz®, o seu médico irá avaliar o risco de formação de coágulos sanguíneos e, se necessário, alterar a terapêutica inicialmente instituída;
- Não interrompa a administração nem tome uma dose diferente da indicada pelo médico, sem falar com o seu médico;
- Se tiver sintomas como falta de ar repentina, dificuldade em respirar, dor no peito ou na parte superior das costas, inchaço das pernas ou braços, dor ou sensibilidade nas pernas ou ainda vermelhidão ou descoloração nas pernas ou braços, deve dirigir-se imediatamente ao médico uma vez que estes sintomas podem estar associados ao

#### Abreviaturas:

EMA: Agência Europeia do Medicamento

FI: Folheto Informativo

IMC: Índice de Massa Corporal

RCM: Resumo das Características do Medicamento

TEV: Tromboembolismo Venoso

desenvolvimento de um coágulo sanguíneo nos pulmões ou veias.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) aprovados para o medicamento Xeljanz®, bem como o Guia do médico e o Cartão do doente, serão atualizados com a inclusão destas novas recomendações. Adicionalmente será enviada uma comunicação a todos os profissionais de saúde.

Relembra-se a importância de notificar todas as suspeitas de reações adversas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância, através do [Portal RAM](#).

Para informações adicionais consulte:

- [Press release da EMA - EMA confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots \(15/11/2019\)](#)

[Xeljanz \(tofacitinib\) - Risco de embolia pulmonar em doentes com artrite reumatóide a tomar 10 mg duas vezes por dia num ensaio clínico \(Circular Informativa de 27/03/2019\)](#)

Fonte: Circular Informativa N.º 187/CD/550.20.001, de 26/11/2019.

## Alteração da via de administração do haloperidol, solução injetável

**A informação aprovada para o medicamento Haldol®, solução injetável, foi objeto de uma harmonização a nível europeu.**

Como resultado da avaliação deste procedimento, além das alterações à informação do medicamento, a administração destes medicamentos ficou recomendada apenas por via intramuscular de forma a minimizar o risco dos efeitos cardíacos, nomeadamente do prolongamento do intervalo QT.

No entanto, de acordo com a secção 4.4 do Resumo das Características do Medicamento (RCM), se o medicamento for administrado por via intravenosa, deve ser realizada uma monitorização contínua do eletrocardiograma (ECG) em relação a prolongamento do intervalo QTc e arritmias ventriculares.

### Abreviaturas:

ECG:  
Eletrocardiograma

EMA: Agência  
Europeia do  
Medicamento

FI: Folheto  
Informativo

RCM: Resumo das  
Características do  
Medicamento

Consequentemente, todos os medicamentos essencialmente similares ao medicamento Haldol foram também sujeitos a esta harmonização.

Toda a informação de suporte a esta harmonização está disponível no [site da Agência Europeia do Medicamento \(EMA\)](#), nomeadamente: [Atualização do Resumo das Características do Medicamento \(RCM\)](#), [folheto informativo \(FI\)](#) e [rotulagem](#) e [Conclusões científicas](#).

Os RCM e FI de todos os medicamentos abrangidos por esta harmonização foram atualizados e podem ser consultados através da base de dados [Infomed](#).

Fonte: Circular Informativa N.º 166/CD/100.20.200, de 30/10/2019).

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

### Publicações científicas

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) publicaram 3 trabalhos em revistas científicas durante o quarto trimestre de 2019.

 BMC Part of Springer Nature

 Systematic Reviews

#### **A comparison between two recommendations to conduct and report systematic reviews on drug's safety.**

Penedones A, Alves C, Batel-Marques F.

Syst Rev. 2019 Oct 16;8(1):238. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1167-5>.

Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD), AIBILI, Coimbra, Portugal. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

 BMC Part of Springer Nature

BMC Medical Research Methodology

#### **Recommendations to conduct and report systematic reviews in medical literature: a scoping review.**

Penedones A, Alves C, Batel-Marques F.

BMC Med Res Methodol. 2019 Dec 11;19(1):234. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0870-1>.

Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD), AIBILI, Coimbra, Portugal. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Revista Portuguesa de Farmacoterapia 

#### **Safety of Oral Antidiabetics: A Disproportionality Analysis in the Portuguese Pharmacovigilance System.**

Mendes D, Alves C, Batel Marques F.

Rev Port Farmacoter | 2019;11:84-94. DOI: <https://doi.org/10.25756/rpf.v11i2-3.217>.

Pharmacovigilance Unit of Coimbra (UFC), Centre for Health Technology Assessment and Drug Research (CHAD), AIBILI, Coimbra, Portugal. Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

### Congressos científicos

Os colaboradores da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) apresentaram, no último trimestre, três estudos no *19th International Society of Pharmacovigilance (ISoP) Annual Meeting*, que decorreu nos dias 26 a 29 de outubro de 2019, em Bogotá (Colômbia).



#### **Fluoroquinolones and Risk of tendinopathy: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies.**

Alves C, Mendes D, Batel Marques F.

AIBILI—Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image; DruSER.Net—Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

#### **A comparison of the safety of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: an indirect treatment comparison using real-world studies.**

Alves C, Mendes D, Batel Marques F.

AIBILI—Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image; DruSER.Net—Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

#### **A Pilot Intensive Safety Surveillance Scheme for Medicines Under Additional Monitoring Used in the Treatment of Cancer.**

Mendes D, Penedones A, Alves C, Rigueiro G, Silva R, Sousa G, Batel Marques F.

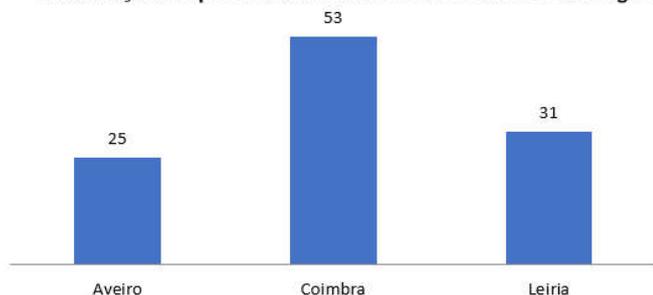
AIBILI—Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image; DruSER.Net—Drug Safety and Effectiveness Research Network, Coimbra, Portugal; Laboratory of Social Pharmacy and Public Health, School of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; IPO-C—Instituto Portugues de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E. P. E., Coimbra, Portugal.

Texto integral disponível em Drug Saf (2019) 42: 1203. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00855-w>

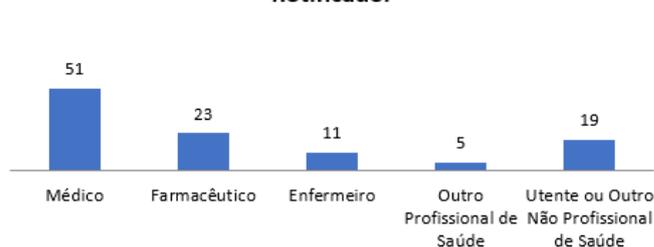
## Resultados da Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC)

A Unidade de Farmacovigilância de Coimbra (UFC) recebeu um total de 109 notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos entre 1 de outubro e 31 de dezembro de 2019. As Figuras dispostas a seguir apresentam a distribuição das notificações espontâneas.

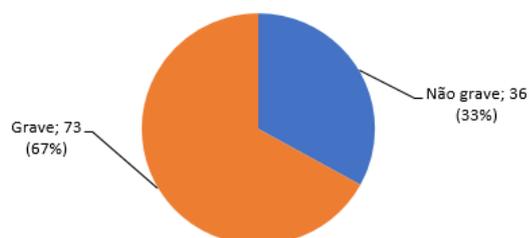
Notificações espontâneas de acordo com o distrito de origem



Notificações espontâneas de acordo com o notificador



Notificações espontâneas de acordo com a gravidade

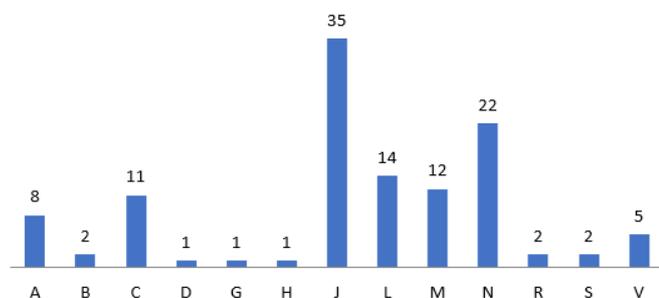


Notificações espontâneas de acordo com o conhecimento prévio

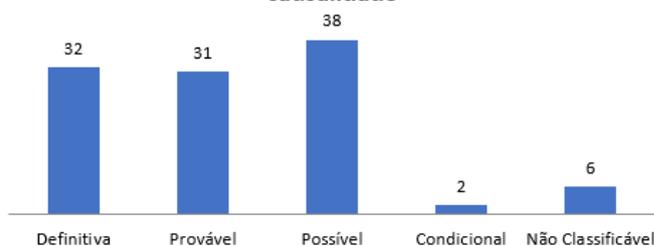


**Grave:** uma reação adversa que resultou em morte, colocou a vida em risco, motivou ou prolongou o internamento, resultou em incapacidade significativa, causou anomalias congénitas ou outra clinicamente importante. **Não descrito:** uma notificação espontânea contendo, pelo menos, uma reação adversa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

Notificações espontâneas de acordo com a classificação ATC (1º nível)\*



Notificações espontâneas de acordo com a 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 hormônios sexuais e insulinas; J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico; L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M - Sistema músculo-esquelético; N - Sistema nervoso; R - Sistema Respiratório; S - Órgãos sensoriais; V - Vários. \*Uma notificação pode reportar mais do que um medicamento suspeito.

## 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/web/infarmed/portalam>

#### **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.

**Produção:** Ana Penedones, Diogo Mendes, Catarina Alves e Cunha, Carlos Alves.

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

**Conselho Científico da UFC:** Alexandra Escada, Carlos Fontes Ribeiro, Francisco Batel Marques, Maria Angelina Martins, Natália António, Ricardo Correia de Matos.

**Apoio técnico:** Daniel Sanches Fernandes.

**ISSN:** 2183-2056.