

Este PDF é interativo.
Este símbolo , URL's,
frases e palavras a azul
têm *links* associados.

ÍNDICE	Página
 Do Editor	2
 Ficha Técnica	2
 Portal RAM Primeiro ano	3
 Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)	5
 Ranelato de Estrôncio (Protelos / Osseor) Restrição das indicações	6
 Doxiciclina Risco de Foto-Onicólise	7
 Amiodarona Risco de Carcinogenicidade?	8
 Tiopental Risco de Hipo/Hipercaliemia	9
 Triamcinolona Risco de Hemorragia pós-menopausa	9
 Paracetamol Risco de reações Cutâneas Graves	10
 Lenograstim Risco de Síndrome de Transudação Capilar Sistémica	11
 Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde	12
 As Unidades Regionais de Farmacovigilância À distância de um clique...	13
 Notificar, pesquisar, manter-se a par	14

Do Editor

Criado em julho de 2012, o Portal RAM vem permitindo há já quase ano e meio a notificação direta em linha de suspeitas de RAM por profissionais de saúde e utentes. Neste Número, desenha-se sumariamente o perfil das notificações entradas no Sistema Nacional de Farmacovigilância durante o primeiro ano de vida desta nova plataforma ao serviço da farmacovigilância em Portugal.

Uma das ferramentas principais de monitorização contínua da relação benefício/risco dos medicamentos, já quando estão a ser utilizados na prática clínica, são os Relatórios Periódicos de Segurança – agora estão mais perto do público em geral.

A partir deste Número, os artigos do Boletim passam a ter uma caixa sombreada para permitir uma leitura de relance de destaques com impacto direto na prática clínica: Leitura Rápida.

Se chegou a esta página do Boletim ao navegar no site do Infarmed, garanta que recebe um alerta na altura da publicação de cada novo número.

Fizemos a experiência e, para se registar, vai precisar literalmente de apenas menos de trinta segundos do seu tempo – clique [aqui](#).

Ficha Técnica

Diretora:

Alexandra Pego

Editor (Coordenador):

[Rui Pombal](#)

Apoio Editorial:

[Leonor Nogueira Guerra](#)

Corpo Redatorial:

Catarina Fernandes Costa

Cristina Mousinho

Fátima Bragança

Fátima Hergy

Inês Clérigo

Leonor Nogueira Guerra

Magda Pedro

Margarida Guimarães

Pedro Marques Silva

Colaboração na Edição:

Inocência Pinto

Conselho Consultivo:

Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.

Comissão de Avaliação de Medicamentos

INFARMED

Autoridade Nacional

do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Parque de Saúde de Lisboa

Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone:

217 987 316

Correio eletrónico:

infarmed@infarmed.pt

Paginação:

Letras & Sinais

Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN:

0873-7118



Leitura Rápida

Mais de um quarto das notificações de reações adversas já é introduzido diretamente online através do Portal RAM. Para notificar uma suspeita de RAM, basta clicar [aqui](#).

O Portal RAM, criado em **julho de 2012**, é uma plataforma que permite aos profissionais de saúde e utentes notificarem em linha as suspeitas de reações adversas a medicamentos. Constitui também a aplicação onde são registadas todas as notificações recebidas no Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) diretamente de profissionais e utentes, tanto por aquela via eletrónica, como em “papel”. Não são rececionadas/processadas no Portal RAM as notificações recebidas no SNF por via indireta (indústria farmacêutica).

No primeiro ano de utilização do Portal (de 23/07/2012 a 22/07/2013), foram rececionadas 1.472 notificações de suspeitas de RAM, das quais 384 (26%) foram **já enviadas online** e 1.088 (74%) em “papel” (Gráfico 1).

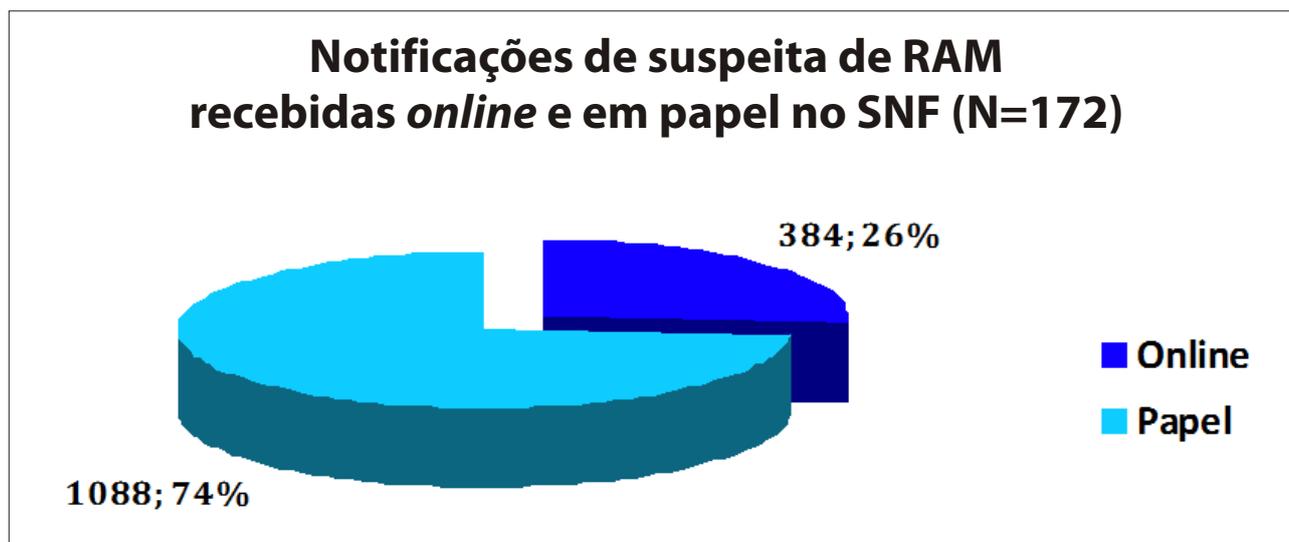


Gráfico 1. Frequência absoluta e relativa de notificações de suspeita de RAM recebidas *online* e em papel diretamente no SNF, entre 23 de julho de 2012 e 22 de julho 2013 (N=1.472).

Relativamente à gravidade atribuída pelo notificador, foram consideradas **graves** 59% (643) no universo das notificações recebidas em “papel” e, no universo das notificações recebidas **online**, 51% (195).

Os Gráficos 2 e 3 ilustram a participação dos diferentes profissionais de saúde e dos utentes no envio online e em “papel” de notificações de suspeita de RAM ao SNF. Os médicos constituíram o grupo que mais notificou em “papel”, enquanto na notificação eletrónica predominaram as notificações enviadas por farmacêuticos. Os utentes já notificaram 7% das suspeitas de RAM pela internet.

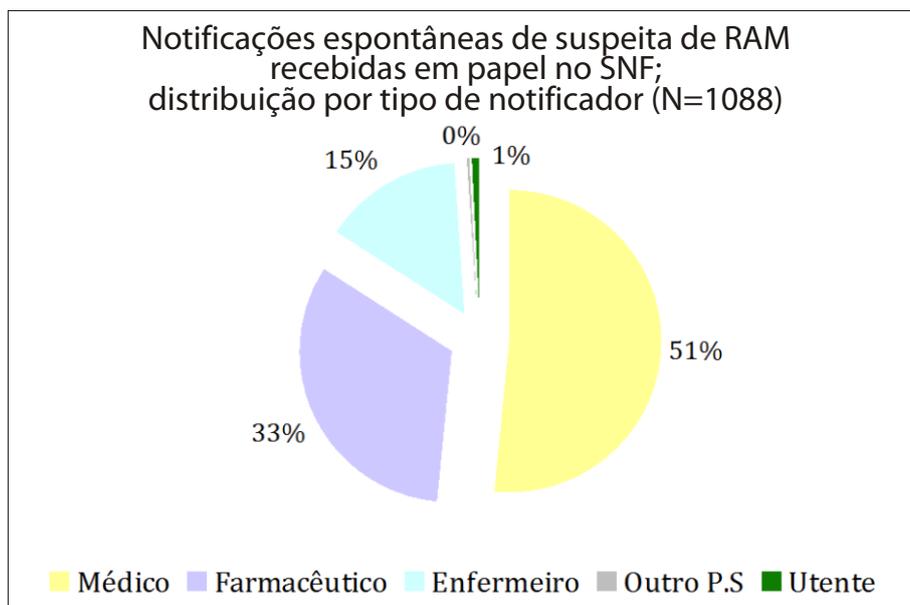


Gráfico2: Frequência relativa de notificações de RAM recebidas em papel no SNF por tipo de notificador (n=1088)

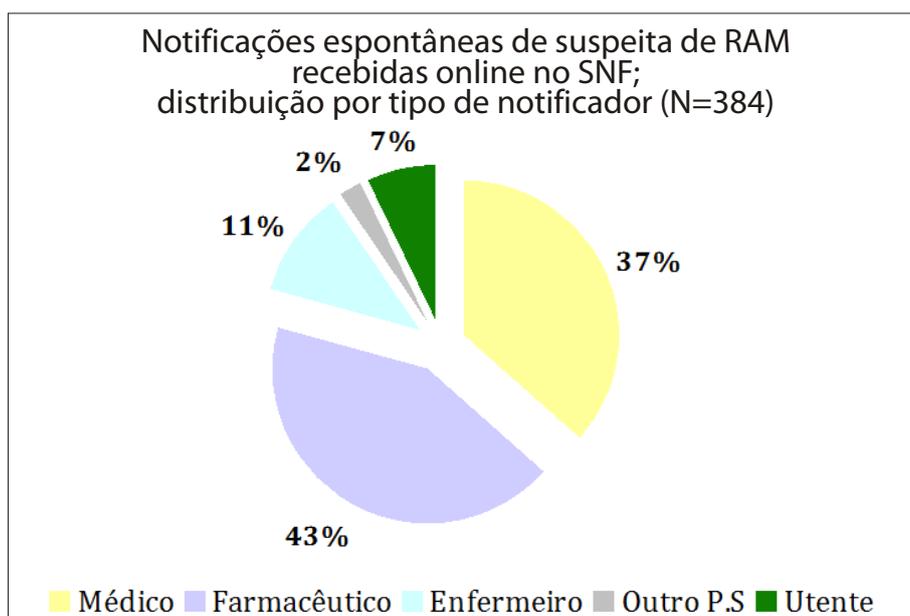


Gráfico3: Frequência relativa de notificações de RAM recebidas online no SNF por tipo de notificador (n=384)

Após deteção de notificações duplicadas (o mesmo caso enviado por mais do que um notificador e/ou via) verificou-se que as 1.472 notificações corresponderam a 1.454 casos de suspeita de RAM recebidos diretamente de profissionais de saúde e utentes (online + “papel”). Nestes casos destacaram-se as seguintes SOC (System Organ Class): **General disorders and administration site conditions** (20%), **Skin and subcutaneous tissue disorders** (16%) e **Gastrointestinal disorders** (13%).

Relativamente aos medicamentos envolvidos nos casos de suspeita de RAM verificou-se que se destacaram as seguintes ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification): **Antibacterials for systemic use** (11%), **Vaccines** (18%) e **Antineoplastic agents** (9%).



Publicação das conclusões decorrentes da avaliação de **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**



Leitura Rápida

Pode consultar os mais recentes resumos dos relatórios de avaliação [aqui](#).

RPS são relatórios que fornecem uma avaliação da relação benefício/risco de um medicamento. São elaborados pelos Titulares de AIM em momentos definidos no tempo após autorização de um medicamento e incluem os resultados de todos os estudos realizados com o mesmo.

As Autoridades utilizam as informações dos RPS para determinar se existem novos riscos para um medicamento ou se o equilíbrio entre benefícios e riscos do mesmo se alterou de alguma forma. Os relatórios são assim muito úteis para ajudar a decidir se devem ser realizadas novas avaliações ou se devem ser tomadas medidas para proteger o público contra novos riscos identificados, como por exemplo atualizando as informações de segurança fornecidas a profissionais de saúde e pacientes.

A [Diretiva 2010/84/EC estabelece](#) os requisitos legais para a apresentação de RPS e introduz o princípio da avaliação individual da UE, com um parecer do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) para substâncias autorizadas em mais de um Estado Membro. Está a ser levada a cabo uma abordagem passo a passo para a implementação de novos procedimentos para a gestão de RPS introduzidos pela legislação de farmacovigilância.

Caso esteja incluído nas conclusões do RPS que há necessidade de introduzir nova informação de segurança no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI), estes são atualizados através de um procedimento específico de submissão de alteração, no máximo em 4 meses. Este procedimento de submissão de alterações à [AIM](#) pode ser consultado [aqui](#).

A hiperligação abaixo permite-lhe ter conhecimento da lista de substâncias ativas para as quais foram finalizados procedimentos de avaliação de RPS, incluindo as respetivas conclusões e recomendações acerca da relação benefício/risco:

<http://www.hma.eu/350.html>.

Margarida Guimarães



Ranelato de Estrôncio (Protelos / Osseor) Restrição das indicações



Leitura Rápida

O ranelato de estrôncio continua a ser uma opção terapêutica na prevenção de fraturas em doentes com alto risco, sem história de doença cardiovascular e que não podem tomar outros medicamentos para a osteoporose.

Na sequência da mais recente revisão da relação benefício/risco da utilização de ranelato de estrôncio ([ver Boletim Nº 2 de 2013](#)), a EMA considerou que os dados disponíveis não mostram evidências de um aumento do risco cardiovascular em doentes que não têm antecedentes de problemas cardíacos ou circulatórios. Foi considerado que o risco cardiovascular pode ser gerido através da restrição do seu uso a doentes sem aqueles antecedentes, bem como reduzido através da limitação a doentes que não podem tomar outros medicamentos.

Os profissionais de saúde dos Estados-Membros da UE receberão uma carta informando-os sobre as **recomendações atualizadas**, nomeadamente:

- Protelos / Osseor só deve ser usado para tratar a osteoporose grave em mulheres na pós-menopausa e homens com alto risco de fratura, para quem o tratamento com outros medicamentos indicados na osteoporose não é possível.
- Protelos / Osseor não deve ser utilizado em doentes com doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular ou hipertensão não controlada.
- Os médicos devem continuar a basear a sua decisão de prescrever Protelos / Osseor numa avaliação dos riscos individuais de cada doente. O risco de desenvolver doença cardiovascular deverá ser avaliado antes do início do tratamento e depois, de forma regular, a cada 6 a 12 meses.
- Protelos / Osseor deve ser interrompido se o doente desenvolver doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica, doença cerebrovascular ou hipertensão não controlada.

Margarida Guimarães



Leitura Rápida

O descolamento das unhas por ação da luz solar (foto-onicólise) é um efeito indesejável possível com a doxiciclina. A frequência da sua ocorrência é desconhecida.

A doxiciclina é um antibiótico que pertence ao grupo das tetraciclinas e está indicado numa variedade de infeções provocadas por estirpes de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e ainda outros microrganismos.

Tendo em consideração os dados disponíveis, nomeadamente uma série de casos de fotodermatite / fotossensibilidade, o [PRAC](#) recomendou que os medicamentos contendo doxiciclina incluíssem nos seus [RCM/FI](#) informação acerca do risco de foto-onicólise.

As traduções para português dos textos a implementar no RCM e FI estão disponíveis em: [Recomendações do PRAC decorrentes de avaliação de sinais de segurança](#).

Catarina Costa



Amiodarona

Risco de Carcinogenicidade?



Leitura Rápida

Em estudos em ratos observou-se um aumento no número de tumores foliculares da tiroide (adenomas e/ou carcinomas). A relevância destes dados para os humanos é reduzida e não é recomendada nenhuma alteração na prática clínica habitual.

Em maio de 2013, foi publicado um estudo¹ que concluiu que a amiodarona poderia estar associada a um risco aumentado de incidência de cancro, com um efeito dose-dependente. Esta publicação foi analisada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o qual solicitou ao Titular de **AIM** uma avaliação mais aprofundada através de uma revisão cumulativa dos casos. Esta avaliação deveria incluir a literatura, os dados pré-clínicos, os dados clínicos, bem como dados de pós-comercialização relevantes.

No que diz respeito ao **estudo de Su et al.**, concluiu-se haver várias deficiências metodológicas importantes. Assim, a conclusão dos autores de um risco aumentado de doenças malignas e de um efeito dose-dependente não foi considerada adequadamente suportada.

Os dados pré-clínicos indicam que os tipos de lesões neoplásicas da tiroide encontrados nos ratos são característicos das que podem ocorrer espontaneamente em ratos idosos. A ausência de metástases e a sua natureza focal aponta para um baixo potencial de malignidade. Por outro lado, em geral, a relevância dos resultados pré-clínicos no humano é considerado baixo. De qualquer forma, constatou-se que a secção 5.3 do **RCM** do medicamento não reflete os dados disponíveis provenientes dos estudos pré-clínicos. Notou-se ainda que as informações do medicamento fora da UE incluem um parágrafo não-clínico sobre carcinogenicidade.^{2,3}

Com base nos dados disponíveis, o PRAC concluiu que não pode ser estabelecida uma associação causal entre o uso de amiodarona e a ocorrência de doenças malignas (especialmente cancro da tiróide, pulmão e pele). No entanto, os dados pré-clínicos disponíveis e a sua baixa relevância para o Homem devem ser refletidos na secção 5.3 do RCM dos medicamentos contendo amiodarona. As traduções para português dos textos a implementar no RCM e FI estarão disponíveis em Recomendações do PRAC decorrentes de avaliação de sinais de segurança.

Margarida Guimarães

Referências:

¹ Su VY, et al. Amiodarone and the risk of cancer: a nationwide population-based study. *Cancer*. 2013;119(9):1699-705.

² US Food and Drug Administration. Label for CORDARONE® (Amiodarone hydrochloride). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/18972s030lbl.pdf

³ New Zealand Medicines Safety Authority (Medsafe) Data Sheet CORDARONE X® (Amiodarone hydrochloride). Disponível em: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/CordaroneXtabinj.pdf>

Tiopental

Risco de Hipo/Hipercaliemia



Leitura Rápida

Durante a perfusão com tiopental pode ocorrer HIPOcaliemia grave ou refratária. Na recuperação, há que estar atento também à possibilidade de ocorrência de HIPERcaliemia. Desconhece-se a taxa de incidência destes efeitos adversos.

O Titular de [AIM Archimedes Pharma UK Limited](#) efetuou uma análise crítica cumulativa dos casos de hipo- e hipercaliemia associados à infusão de tiopental. Os dados analisados incluíram relatórios de casos da base de dados da empresa e uma revisão dos casos de literatura. O Titular de AIM não encontrou casos de notificação espontânea na sua base de dados, mas identificou quatro casos de literatura, incluindo estudos de séries de casos que descrevem alterações do potássio sérico em doentes com coma induzido por tiopental na abordagem do aumento da pressão intracraniana.

Com base nas evidências disponíveis, foi decidido incluir nos [RCM/FI](#) dos medicamentos contendo tiopental informação que alerte os profissionais de saúde e doentes acerca do risco de hipocaliemia grave ou refratária durante a perfusão e de hipercaliemia de recuperação. As traduções para português dos textos a implementar no RCM e FI estão disponíveis no sítio do Infarmed em [Recomendações do PRAC decorrentes de avaliação de sinais de segurança](#).

Magda Pedro

VOLTAR AO INÍCIO

Triamcinolona

Risco de Hemorragia pós-menopausa



Leitura Rápida

Podem ocorrer irregularidades menstruais e hemorragias vaginais em mulheres na pós-menopausa expostas a triamcinolona administrada por via intra-articular ou intramuscular.

O [PRAC](#) concluiu que se deverão atualizar os [RCM/FI](#) dos medicamentos contendo triamcinolona para uso intra-articular/intramuscular para incluir o risco de hemorragia vaginal. As traduções para português dos textos a implementar no RCM e FI estarão disponíveis em [Recomendações do PRAC decorrentes de avaliação de sinais de segurança](#).

Margarida Guimarães

Paracetamol

Risco de reações Cutâneas Graves



Leitura Rápida

Não é só com os AINE: ainda que muito raras, podem ocorrer reações cutâneas graves associadas ao paracetamol.

O paracetamol é um dos analgésicos sem prescrição médica obrigatória (“de venda livre”) mais utilizado. Em agosto de 2013, após uma revisão da base de dados da Food and Drug Administration ([FDA](#)) e da literatura médica, aquela agência norte-americana reportou a associação do paracetamol com um risco de reações cutâneas raras mas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). Um sinal de desproporção de incidência também foi observado na base de dados europeia EudraVigilance e na da Organização Mundial de Saúde (OMS). Em novembro de 2013, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) recomendou uma avaliação mais aprofundada da questão.

Atualmente, os [RCM/FI](#) dos medicamentos contendo paracetamol não estão harmonizados na UE e apenas alguns deles mencionam reações cutâneas graves; menos ainda fazem referência a SSJ, NET e PEGA. Por outro lado, outros medicamentos usados para tratar a febre e a dor, como os AINE, já incluem advertências sobre o risco de reações cutâneas graves.

A importância de os profissionais de saúde e doentes estarem cientes de a SSJ, NET e PEGA poderem ocorrer com um determinado medicamento, advém do facto de ser fundamental haver uma suspeita precoce para que o tratamento possa ser interrompido o mais rapidamente possível e para evitar uma reexposição voluntária ou acidental ao mesmo.

Após analisar a evidência científica e os dados de segurança disponíveis, o PRAC recomendou que os Titulares de [AIM](#) dos medicamentos contendo paracetamol (por qualquer via de administração) deverão atualizar os RCM/FI para incluir informação acerca do risco de reações cutâneas graves. As traduções para português dos textos a implementar estarão disponíveis em [Recomendações do PRAC decorrentes de avaliação de sinais de segurança](#).

Margarida Guimarães



Lenograstim

Risco de Síndrome de Transudação Capilar Sistémica



Leitura Rápida

Pode ocorrer síndrome de transudação capilar sistémica, potencialmente fatal, com a administração de G-CSF.

Lenograstim é um fator estimulante de colónias de granulócitos (G-CSF) com indicação na:

- redução da duração da neutropenia em doentes (com neoplasia maligna não mieloide) submetidos a terapêutica mieloablativa seguida de transplante de medula óssea (TMO) e considerados em risco elevado de neutropenia grave prolongada;
- redução da duração da neutropenia grave e das suas complicações em doentes submetidos a quimioterapia citotóxica, associada a uma incidência significativa de neutropenia febril;
- mobilização das células progenitoras do sangue periférico autólogas (PBPC), tanto para os doentes, como para os dadores saudáveis.

Na reunião de junho de 2013, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) priorizou o sinal de síndrome de transudação capilar sistémica com lenograstim e recomendou que o Titular de [AIM](#) realizasse uma revisão cumulativa desta síndrome, com particular atenção para as semelhanças entre lenograstim e filgrastim no que respeita aos seus efeitos farmacológicos e usos e para a **possibilidade de um efeito de classe**.

Tendo considerado a evidência disponível, e dada a gravidade e a natureza potencialmente fatal desta reação adversa, o PRAC recomendou que os [RCM/FI](#) dos medicamentos contendo lenograstim fossem atualizados com informação sobre a síndrome de transudação capilar sistémica. As traduções para português dos textos a implementar estão disponíveis no sítio do Infarmed em [Recomendações do PRAC decorrentes de avaliação de sinais de segurança](#).

Magda Pedro



Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde (dezembro 2013 a fevereiro 2014)

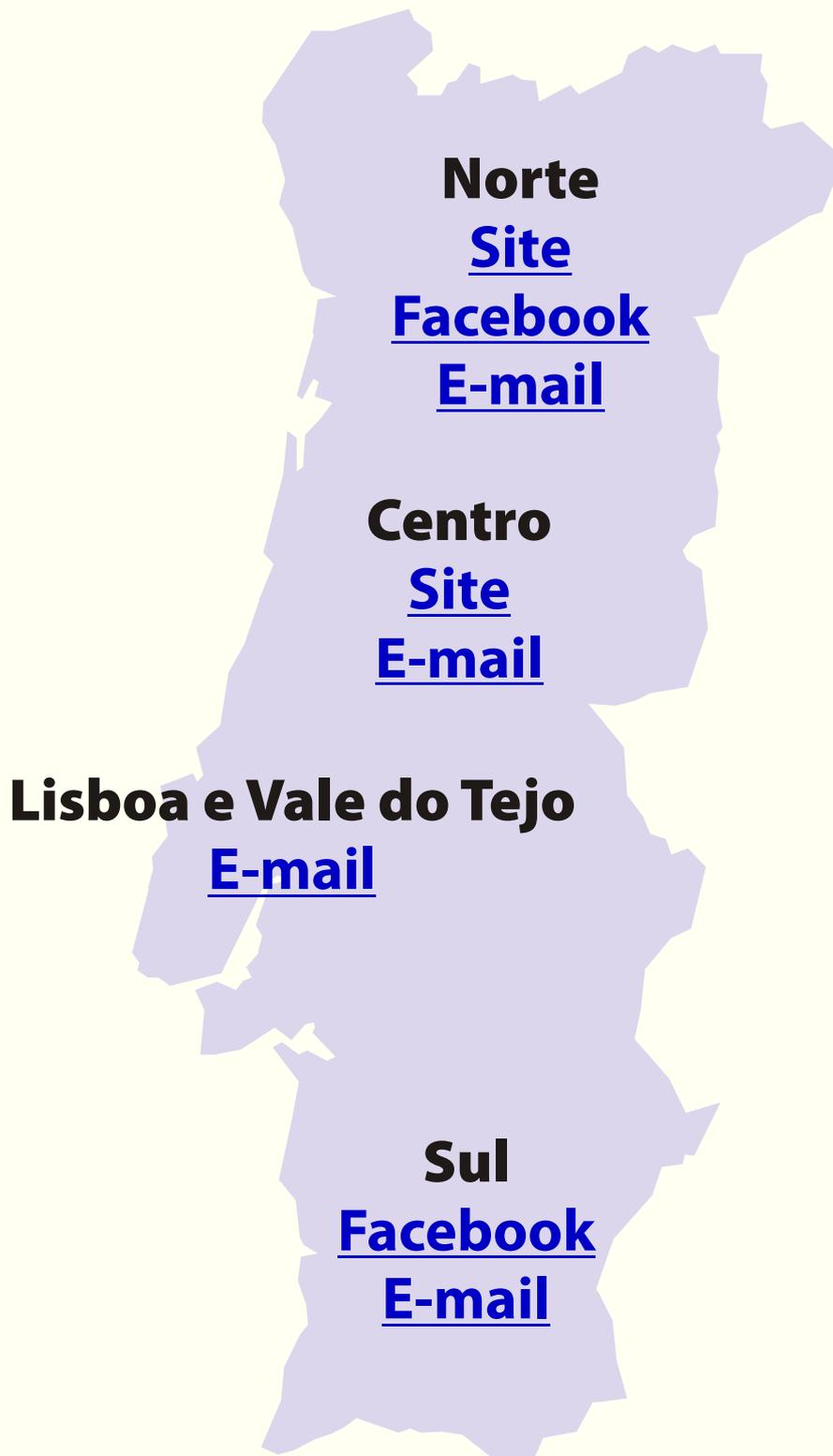
Medicamento (DCI)	Clique no assunto para saber pormenores
Abraxane (paclitaxel)	Filamentos visíveis no saco de perfusão intravenosa
Iclusig (ponatinib)	Risco de acontecimentos vasculares oclusivos
Medicamentos com ferro IV	Risco de reações de hipersensibilidade graves
Pegasy (peginterferão alfa-2a)	Medicamento falsificado
Temodal (temozolomida)	Toxicidade hepática
Xeloda (capecitabina)	Risco de reações cutâneas graves

Compilado por Catarina Costa



As Unidades Regionais de Farmacovigilância na Net e nas Redes Sociais

À distância de um clique...



Notificação *online* de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

Como posso notificar uma reação adversa?

• Portal RAM

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

• Fichas de Notificação para imprimir:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ficha_notificacao_profsaude.pdf

• Impresso RSF

INFARMED, I.P. – Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Tel: +351 217 987 140; +351 217 987 141

Fax: +351 217 987 397

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade de Farmacovigilância do Norte:

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Rua Doutor Plácido da Costa – 4200-450 Porto

Tel: +351 220 426 952/220 426 943 – Fax: +351 225 513 682

E-mail: ufn@med.up.pt

Site: www.ufn.med.up.pt

Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo:

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Av. Prof. Egas Moniz – 1649-028 Lisboa

Tel: +351 217 802 120/7; Ext. 44136/7 – Fax: +351 217 802 129

E-mail: uflvts@sapo.pt

Unidade de Farmacovigilância do Sul:

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Av. das Forças Armadas – 1649-019 Lisboa

Tel: +351 217 971 340 – Fax: +351 217 971 339

E-mail: ufs@ff.ul.pt

Site: <http://ufs.ff.ul.pt/>

Unidade de Farmacovigilância do Centro:

AIBILI

Azinhaga de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra

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

E-mail: ufc@aibili.pt

Site: http://aibili.pt/ufc_about.php

• OU

O que significam?!

AIM Autorização de Introdução no Mercado

EMA Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)

FI Folheto Informativo

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

RAM Reação Adversa Medicamentosa

RCM Resumo das Características do Medicamento

Agora também poderá aceder aos Alertas e Novidades através das páginas do Infarmed

no LinkedIn 

e Twitter 

Quer pesquisar outro medicamento ou assunto?

Basta ir ao índice remissivo online aqui. 

Aceda aos Números anteriores do Boletim aqui. 

Para novidades e publicações, bastam trinta segundos do seu tempo: registe-se aqui! 