

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

ÍNDICE	Página
 Do Editor	2
 Ficha Técnica	2
 Valproato e Ácido Valproico Segurança em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar	3
 Cloro-hexidina Risco de lesões químicas em recém-nascidos	5
 Polimixinas Recomendações de utilização	6
 Imatinib Insuficiência renal associada ao uso prolongado	8
 Ponatinib Avaliação prévia e monitorização do tratamento	9
 Ivabradina Estudo SIGNIFY e restrições de utilização	10
 Testosterona Recomendações de segurança	11
 Antiandrogénios Prolongamento do intervalo QT decorrente da utilização de longa duração?	12
 Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed (setembro a novembro de 2014)	13
 Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (setembro a novembro de 2014)	16
 Notificar, pesquisar, manter-se a par.	17

Do Editor

Temas vários neste Número, mas com uma pedra de toque comum: a relevância da ponderação de fatores de risco e de monitorização da terapêutica como instrumentos de minimização do risco de reações adversas significativas na prática clínica.

Desde o valproato nas grávidas com epilepsia, ao risco de lesões cutâneas com cloro-hexidina tópica em recém-nascidos prematuros, percorrem-se assuntos tão diversos como o “regresso” das polimixinas em patologia infecciosa refratária e o seu uso seguro, anticorpos monoclonais e riscos renais e de coagulação, cuidados especiais com o antiagregante ivabradina, risco cardiovascular e terapêutica de substituição com testosterona, e ainda, os antiadrogénios e o seu potencial de prolongamento do intervalo QT.

Encontrará nas secções respetivas as hiperligações para os mais recentes materiais educacionais e comunicações aos profissionais de saúde. E já agora, inclua na sua Lista de Favoritos os Alertas de Segurança (recentes e anteriores) também emitidos pelo Infarmed I.P. :

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALERTAS_DE_SEGURANCA

Ficha Técnica

Diretora:

Alexandra Pego

Editor (Coordenador):

[Rui Pombal](#)

Apoio Editorial:

[Leonor Nogueira Guerra](#)

Corpo Redatorial:

Ana Sofia Martins

Cristina Mousinho

Fátima Bragança

Fátima Hergy

Inês Clérigo

Leonor Chambel

Leonor Nogueira Guerra

Magda Pedro

Márcia Silva

Margarida Guimarães

Pedro Marques Silva

Sílvia Duarte

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:

+351 217 987 100

Correio eletrónico:

infarmed@infarmed.pt

Paginação:

Letras & Sinais

Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN:

0873-7118

Valproato e Ácido Valproico

Segurança em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar



Leitura Rápida

É crucial lembrar as restrições de utilização do valproato / ácido valproico em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar, devido ao risco de malformações e problemas no desenvolvimento de crianças expostas durante a gestação.

Os medicamentos contendo valproato e ácido valproico são utilizados no tratamento da epilepsia e da perturbação bipolar. Em Portugal, estão comercializados múltiplos medicamentos (de marca e genéricos) com estas substâncias.

A informação do [RCM](#) reflete que a utilização de antiepiléticos durante a gravidez aumenta o risco de malformações congénitas nos bebés. O [PRAC](#) concluiu uma revisão de segurança na sequência da publicação de **estudos**¹⁻⁹ que sugeriam que, em certas crianças, os problemas no desenvolvimento podem ser prolongados no tempo.

Assim:

Tratamento da epilepsia ou da doença bipolar

- **Estes medicamentos apenas devem ser prescritos se os outros tratamentos não tiverem sido eficazes ou tolerados, devendo ser supervisionado por um médico com experiência.**
- As doentes em idade fértil devem ser alertadas para os riscos associados à utilização destes medicamentos durante a gravidez. Devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.
- Deve ser considerado um tratamento alternativo nas mulheres que engravidem ou que planeiem engravidar.
- O tratamento deve ser revisto regularmente em raparigas que estejam a atingir a puberdade.

Continua na próxima página



Valproato e Ácido Valproico

Segurança em mulheres grávidas ou com potencial para engravidar

Continuação da página anterior

Prevenção da enxaqueca

- **A utilização destes medicamentos, em doentes em idade fértil que não estejam a usar métodos contraceptivos eficazes ou que já se encontrem grávidas, é contraindicada.**
- As doentes em idade fértil devem ser alertadas para a importância de manter uma contraceção eficaz durante o tratamento, assim como sobre os riscos associados à utilização destes medicamentos durante a gravidez. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de ser iniciado o tratamento.
- Deve ser utilizado um tratamento alternativo nas mulheres que engravidem ou que planeiem engravidar.

Leonor Chambel

¹ Meador K et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):339-43

³ Bromley RL et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁵ Thomas SV et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul;13(1):229-36.

⁶ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24;309(16):1696-1703.

⁷ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15

⁸ Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct;22(2):240-6.

⁹ Meador KJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.



Leitura Rápida

Existe um risco de queimaduras químicas graves com a utilização de soluções de cloro-hexidina em prematuros, especialmente naqueles nascidos antes das 32 semanas de gestação e durante as primeiras duas semanas de vida.

O **PRAC** reviu 44 casos de diferentes fontes de recém-nascidos que sofreram queimaduras químicas após a aplicação de soluções de cloro-hexidina. A gravidade variou desde eritema / vermelhidão intensa da pele até queimadura/lesão química, escoriação, rutura da pele.

A maioria das unidades de terapia intensiva neonatal parece usar soluções de cloro-hexidina, principalmente antes do acesso vascular central, cateterismo umbilical e acesso venoso periférico.¹ Em geral, há uma **variação considerável** no tipo e concentração das soluções utilizadas, bem como na limitação do seu uso no que diz respeito ao peso de nascimento, idade gestacional ou idade cronológica.

Com base nos dados analisados, os bebés nascidos com **menos de 32 semanas de idade** gestacional e quando a cloro-hexidina é aplicada nas **primeiras 2 semanas de vida** para a desinfecção da pele antes de procedimentos invasivos, parecem estar em maior risco de toxicidade cutânea.

Do ponto de vista fisiopatológico, os bebés muito e extremamente prematuros estão em maior risco, uma vez que a função de barreira da pele é significativamente menos desenvolvida quando comparada com crianças mais velhas. Embora os dados indiquem uma maior frequência de queimaduras químicas com o uso de soluções alcoólicas e com soluções mais concentradas de cloro-hexidina, não se pode tirar nenhuma conclusão quanto à segurança relativa de diferentes tipos de soluções de cloro-hexidina, devido à falta de dados de exposição.

Considera-se necessário avisar sobre a importância de **mudar todos os materiais ou panos do campo cirúrgico molhados ou embebidos**, antes de prosseguir com a inserção do cateter, e evitar qualquer exposição ou contato prolongado da pele com a cloro-hexidina. Apesar de a evidência não ser grande, os dados da literatura destacam um maior risco de eventos adversos cutâneos em recém-nascidos e crianças mais velhas, com a utilização de pensos impregnados de cloro-hexidina, do que com o uso da solução de cloro-hexidina apenas antes do procedimento.

São necessários mais estudos para poder estabelecer protocolos de antissépticos de pele ideais em bebés de termo e pré-termo.

O **PRAC**, com base nos dados disponíveis, recomendou que os titulares das **AIM** de todas as soluções contendo cloro-hexidina devem submeter às Autoridades Nacionais Competentes uma alteração ao **RCM**, **FI** e ao rótulo do medicamento. 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](#).

São as seguintes as mensagens-chave:

- Existe risco de queimaduras químicas graves ao usarem-se soluções de cloro-hexidina quer à base de álcool quer à base de água, em prematuros.
- O risco parece ser maior em bebés prematuros (especialmente antes das 32 semanas de gestação) e nas primeiras 2 semanas de vida.
- Deve ser usada a quantidade mínima de solução de cloro-hexidina necessária e não permitir que a solução se acumule nas pregas cutâneas ou debaixo do doente, ou que verta nos panos do campo cirúrgico ou noutro material que esteja em contacto direto com o doente.
- Os doentes devem ser atentamente observados para detetar e controlar os efeitos colaterais cutâneos numa fase inicial.

Márcia Silva

¹ Loveday HP et al. epic3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England, Journal of Hospital Infection 86S1 (2014) S1–S70.



Leitura Rápida

O uso de polimixinas tem retornado à prática clínica para doentes com escassas alternativas terapêuticas. Devem ser aplicadas precauções específicas na sua utilização.

As polimixinas constituem um grupo de antibióticos que se encontra disponível desde a década de 1960, mas cujo uso diminuiu com o aparecimento de antibióticos com menos efeitos secundários. Devido em parte a este uso limitado, o colistimetato de sódio manteve-se ativo contra bactérias resistentes aos antibióticos mais utilizados, o que levou recentemente à sua **utilização em doentes com poucas alternativas terapêuticas**. No entanto, a prática clínica revelou que a informação do **RCM** e **FI** necessitava de ser atualizada, nomeadamente em relação à dosagem e à farmacocinética. Por essa razão, a Comissão Europeia pediu à **EMA** a avaliação dos dados disponíveis de farmacocinética, eficácia e segurança destes medicamentos. Esta análise abrangeu apenas os medicamentos para uso sistémico: injetáveis e inaláveis (contendo colistimetato de sódio, que é convertido no organismo em colistina) e orais (que contêm principalmente colistina e atuam a nível gastrointestinal).

Em Portugal são utilizados, a nível hospitalar, dois medicamentos com colistimetato de sódio: *Colistina Generis* e *Colixin*.

A **EMA** e o Infarmed informam o seguinte aos profissionais de saúde:

- A administração parentérica de colistimetato de sódio deve estar reservada ao tratamento de infeções graves por bactérias **Gram-negativas**, em **doentes com opções de tratamento limitadas**. Sempre que possível deve ser considerada a **associação** com outro antibacteriano.
- A dosagem destes medicamentos deve ser expressa em Unidades Internacionais (U.I.) de colistimetato de sódio e os **RCM** e **FI** devem passar a incluir uma tabela de conversão:

Colistimetato de sódio (UI)	Colistimetato de sódio (mg)	Atividade base da colistina (CBA) (mg)*
12.500	1	0,4
150.000	12	5
1.000.000	80	34
4.500.000	360	150
9.000.000	720	300

*Baseado numa potência nominal da substância ativa de 12.500 U.I./mg ou 0,424 mg CBA/mg; as unidades U.I. e mg CBA são expressões de potência e têm apenas relação aproximada à massa da substância ativa.

Continua na próxima página

Polimixinas

Recomendações de utilização



Continuação da página anterior

- A **dose diária** recomendada em adultos é de 9 milhões de U.I., dividida em 2 ou 3 doses de perfusão intravenosa lenta; em doentes críticos pode ser dada uma dose de carga de 9 milhões de U.I.
- Em doentes com **insuficiência renal**, a dose deve ser reduzida de acordo com a depuração da creatinina.
- Nas **crianças**, a dose recomendada é de 75.000 a 150.000 U.I./kg/dia, dividida em 3 doses.
- O colistimetato de sódio intravenoso não atravessa de modo significativo a barreira hematoencefálica. Quando é necessária a administração **intraventricular ou intratecal**, a dose máxima recomendada em adultos é de 125.000 U.I..
- O colistimetato de sódio pode ser administrado por inalação para o tratamento de infeções pulmonares crónicas por **Pseudomonas aeruginosa em adultos e crianças com fibrose quística**. A dose recomendada nos adultos é de 1 a 2 milhões de U.I. (2 a 3 vezes por dia) e em crianças 0,5 a 1 milhão de U.I. (2 vezes por dia), ajustada de acordo com a gravidade e resposta ao tratamento.
- O uso concomitante de colistimetato de sódio intravenoso e medicamentos potencialmente **nefrotóxicos ou neurotóxicos** deve ser feito com precaução.

Estas recomendações são baseadas na revisão dos dados clínicos, farmacológicos e farmacocinéticos disponíveis, embora ainda existam lacunas significativas, particularmente no que diz respeito à farmacocinética em populações especiais, como crianças e doentes com insuficiência renal. Estão a decorrer investigações que podem fornecer mais dados sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética destes medicamentos. Entretanto, considerou-se que os **RCM** e **FI** devem ser atualizados em toda a União Europeia para refletir a informação já disponível.

Sílvia Duarte



Leitura Rápida

O tratamento a longo prazo com imatinib pode comprometer a função renal.

O imatinib está indicado para o tratamento de doentes diagnosticados de novo com leucemia mieloide crónica (LMC) positiva para o cromossoma Filadélfia (bcr-abl) (Ph+), para os quais o transplante de medula óssea não é tratamento de primeira linha, para doentes com LMC Ph+ em fase crónica após insucesso da terapêutica com alfa-interferão, ou em fase acelerada ou crise blástica, entre outros.

Foi levantada uma potencial questão de segurança relacionada com a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) na sequência de um artigo publicado na *Annals of Oncology*.¹

O PRAC observou que, de acordo com informações dos medicamentos contendo imatinib, a insuficiência renal aguda é atualmente identificada como uma reação adversa. No entanto, a evidência sobre o efeito do tratamento prolongado na função renal e a ocorrência de insuficiência renal crónica progressiva nestes doentes era insuficiente. A partir da análise de ensaios clínicos foi observada uma tendência consistente no aumento da creatinina sérica e diminuição da taxa de filtração glomerular.²

Os dados pós-comercialização identificam também casos consistentes com eTFG ou depuração da creatinina diminuída/anormal. A maioria dos doentes tinha outras comorbilidades ou estava a utilizar medicamentos concomitantes que podem afetar a função renal.

Apesar do envelhecimento estar associado a uma diminuição da função renal, o **PRAC** concordou, com base na evidência disponível, que o tratamento a longo prazo com imatinib pode comprometer a função renal. Portanto, foi considerada necessária uma atualização da informação dos medicamentos contendo imatinib de forma a refletir estas preocupações.

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

¹ Marcolino MS et al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):2073-9. doi: 10.1093/annonc/mdq715. Epub 2011 Feb 10.

² Cortes JE et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: Results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3486-3492.



Leitura Rápida

A relação benefício-risco do ponatinib mantém-se positiva para as indicações previstas e desde que seguidas medidas de minimização da ocorrência de coágulos sanguíneos que podem causar obstrução arterial ou venosa.

O *Iclusig* (ponatinib) é um medicamento antineoplásico que pertence à classe dos inibidores da tirosina quinase. É utilizado no tratamento da **leucemia mieloide crónica e da leucemia linfoblástica aguda de cromossoma Filadélfia positivo**, em doentes que são intolerantes ao dasatinib e/ou nilotinib, para os quais o tratamento subsequente com imatinib não é clinicamente apropriado, ou que têm a mutação T315I.

A EMA efetuou uma revisão da relação benefício-risco deste medicamento, da qual emergiu a necessidade de serem reforçadas medidas para **minimizar** a ocorrência de formação de **coágulos sanguíneos que podem causar obstrução arterial ou venosa**.

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte aos profissionais de saúde:

- A relação benefício/risco continua positiva para todas as indicações aprovadas, devendo manter-se a **dose inicial** (45 mg, uma vez por dia).
- A **função cardiovascular** do doente deve ser avaliada antes do início do tratamento e frequentemente monitorizada durante o mesmo;
- O tratamento deve ser interrompido nos doentes que não apresentem resposta ao fim de **três meses**.
- Nos casos em que haja evidência de toxicidade, devem ser ponderadas **alterações na dose ou a interrupção** do tratamento.
- Se for efetuada uma **redução da dose**, o médico deve monitorizar a resposta terapêutica. Apesar de os dados avaliados parecerem indicar que o risco está relacionado com a dose, não são suficientemente robustos para uma recomendação formal de uso de doses mais baixas, uma vez que estas podem ter uma eficácia reduzida.

Os dados de segurança e eficácia relacionados com o uso de doses mais baixas seguidas de maior resposta citogenética foram incluídos no Resumo das Características do Medicamento ([RCM](#)). Serão ainda disponibilizados Materiais Educacionais salientando os riscos mais importantes e as medidas recomendadas para os minimizar.

O titular de [AIM](#) irá conduzir, por indicação da [EMA](#), um **estudo** em doentes com leucemia mieloide crónica para determinar a dose inicial ótima e caracterizar a segurança e eficácia associadas à redução de dose. Este estudo será avaliado pela [EMA](#) assim que os resultados estiverem disponíveis.

Sílvia Duarte



Leitura Rápida

A fim de reduzir os problemas cardíacos associados à toma do antianginoso ivabradina, devem ser aplicadas medidas específicas de seleção de indicação e de monitorização do tratamento. O uso concomitante com verapamilo ou diltiazem está contraindicado.

A ivabradina é um fármaco antianginoso utilizado em adultos no tratamento sintomático da angina de peito crónica estável com doença arterial coronária em ritmo sinusal, bem como na insuficiência cardíaca crónica. Em Portugal, apenas é comercializado o medicamento *Procoralan*.

Em abril de 2014, a [EMA](#) iniciou uma revisão de segurança para os medicamentos contendo ivabradina, após publicação dos resultados preliminares do estudo SIGNIFY, destinado a avaliar se o tratamento com ivabradina em doentes com doença coronária reduz a taxa de eventos cardiovasculares quando comparado com placebo. Face aos resultados do estudo SIGNIFY, o [PRAC concluiu](#) a revisão de segurança da ivabradina. Em novembro de 2014, a fim de reduzir os problemas cardíacos associados à toma do medicamento e para que a relação benefício-risco da ivabardina permaneça positiva, adotaram-se recomendações de restrição de utilização:

- A ivabradina não apresenta efeitos benéficos em doentes cardíacos sem insuficiência cardíaca clínica. A utilização deste medicamento apenas é benéfica no tratamento sintomático da angina de peito crónica estável em doentes que não podem tomar bloqueadores beta, ou em combinação com bloqueadores beta quando estes não controlam completamente a doença.
- **O uso concomitante de ivabradina com verapamilo ou diltiazem está contraindicado.**
- O tratamento sintomático de doentes com angina de peito crónica estável só deve ser iniciado se a **frequência cardíaca do doente em repouso for igual ou superior a 70** batimentos por minuto (bpm).
- A **dose inicial** não deve exceder **5 mg duas vezes por dia** e a de manutenção 7,5 mg duas vezes por dia.
- O tratamento deve ser interrompido se, após **3 meses** de tratamento, não houver melhoria dos sintomas da angina de peito. A descontinuação da terapêutica deve também ser considerada se não houver uma melhoria significativa dos sintomas e uma redução clínica relevante na frequência cardíaca em repouso em três meses.
- **Antes de se iniciar o tratamento, ou no ajuste da dose**, na determinação da frequência cardíaca, devem considerar-se a monitorização de 24h em ambulatório, o ECG e medições sistemáticas do ritmo cardíaco.
- O **risco de fibrilhação auricular** está aumentado em doentes tratados com ivabradina, pelo que devem ser monitorizados regularmente. Caso ocorra fibrilhação auricular durante o tratamento, deve ser ponderada a sua manutenção.
- Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca descer **abaixo dos 50 bpm em repouso**, ou se o doente revelar outros sintomas consistentes com bradicardia, a dose do medicamento deve ser reduzida (a dose mais baixa é de 2,5 mg duas vezes por dia). O tratamento deve ser descontinuado caso a frequência cardíaca se mantenha abaixo dos 50 bpm ou os sintomas de bradicardia persistam, apesar da redução da dose.



Leitura Rápida

A instituição e monitorização de terapêutica de substituição com testosterona requer especial atenção a fatores de risco e intercorrências do foro cardiovascular.

A testosterona é usada em homens que não produzem esta hormona em quantidade suficiente (hipogonadismo). A [EMA iniciou](#) em março de 2014 uma revisão de segurança na sequência de um estudo que sugeria que a utilização de testosterona aumentava o risco de enfarte do miocárdio em homens com idade superior a 65 anos, bem como em homens mais jovens com doença cardíaca pré-existente.¹ Esta revisão foi entretanto [finalizada](#), tendo-se concluído não haver evidência consistente do aumento daquele risco; por outro lado, a falta de testosterona também pode causar problemas cardiovasculares.

Recomendações da [EMA](#) que virão refletidas nos [RCM](#) e [FI](#):

- A terapia de substituição com testosterona deve ser apenas utilizada em homens com **hipogonadismo clinicamente** comprovado.
- Os níveis de testosterona, a hemoglobina, hematócrito, função hepática e perfil lipídico devem ser **monitorizados regularmente** durante o tratamento.
- A testosterona deve ser utilizada com **precaução em doentes hipertensos**, atendendo a que pode aumentar a pressão arterial.
- O tratamento deve ser **imediatamente interrompido** nos homens com insuficiência cardíaca, hepática ou renal graves, ou com doença cardíaca isquémica, devido ao risco de complicações graves, tais como edema, associado ou não a insuficiência cardíaca congestiva.
- Os dados de segurança e eficácia destes medicamentos em doentes com **mais de 65 anos** são limitados, pelo que **não está aprovado** o seu uso para aumentar os níveis da hormona em **homens saudáveis**, nestas idades.

Ana Sofia Martins

¹ Finkle et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e85805.



Antiandrogénios

Prolongamento do intervalo QT decorrente da utilização de longa duração?



Leitura Rápida

A população alvo para o tratamento com antiandrogénios é geralmente idosa e com maior probabilidade de doença cardíaca pré-existente e outros fatores de risco cardiovascular. Como o prolongamento do intervalo QT é um fator de risco para taquiarritmia ventricular, a sua potencial ocorrência com os antiandrogénios pode ser de relevância para esta população.

Em abril de 2014, o [PRAC](#) discutiu uma alteração da rotulagem da triptorrelina por forma a introduzir uma advertência para o risco de prolongamento do intervalo QT decorrente da utilização de longa duração. Tratava-se de uma proposta do Titular de [AIM](#), a qual se baseava no facto de os antiandrogénios, pela diminuição indireta dos níveis de testosterona para níveis semelhantes aos de castração, afetarem os intervalos de tempo refratários da curva QT, sendo sugerido um efeito transversal a toda a classe.

Apesar das limitações da evidência apresentada, mas tendo em conta que alguns dos medicamentos desta classe já continham informação relativa ao prolongamento do intervalo QT nos seus [RCM](#) e que em 2012 já teria sido efetuada uma revisão dos dados disponíveis sobre os efeitos cardiovasculares da classe, o [PRAC](#) decidiu que esta potencial questão de segurança ("sinal") devia ser explorada. Foi efetuada uma pesquisa dos casos de prolongamento do intervalo QT, *torsades de pointes* e fibrilhação ventricular na base de dados europeia (Eudravigilance) e uma análise da literatura disponível sobre o assunto.

A deteção de questões de segurança relacionadas com o prolongamento silencioso do intervalo QT é um desafio, uma vez que muitas vezes só se deteta quando ocorrem eventos dramáticos, como fibrilhação ventricular e morte súbita. Foram encontrados poucos casos na Eudravigilance e que não deixam clara uma associação potencial com o uso de antiandrogénios. A análise dos dados da literatura revela alguma evidência para o prolongamento do intervalo QT com o tratamento com antiandrogénios, mas com significado clínico limitado e apenas com um pequeno aumento do intervalo QT, entre 30 e 60 ms.¹⁻³

Considerando que um intervalo QT aumentado é um fator de risco para taquiarritmia ventricular e que a população alvo para o tratamento com antiandrogénios é geralmente idosa e mais propensa a doença cardíaca pré-existente e outros fatores de risco, o prolongamento do intervalo QT, mesmo que moderado, pode ser de elevada relevância para esta população. Assim, considerou-se pertinente a atualização da informação constante no [FI](#) e no [RCM](#), a qual deverá ser transversal a todos os medicamentos desta classe (buserrelina, leuprorrelina, goserrelina, triptorrelina, histrelina, abarrelix, dagarrelix, abiraterona, flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida).

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](#)

Sílvia Duarte

¹ Garnick MB et al. The effect of hormonal therapy for prostate cancer on the electrocardiographic QT interval: phase 3 results following treatment with leuprolide and goserelin, alone or with bicalutamide, and the GnRH antagonist abarelix. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 4578.

² Smith MR et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2010 Dec;184(6):2313-9.

³ Sağlam H et al. Changes in Electrocardiogram Findings during Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Surgical Castration for Prostate Carcinoma *Open Journal of Urology* Vol.2 No.3A, October 2012.



Materiais Educacionais publicados na página eletrônica do Infarmed (setembro a novembro de 2014)

Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Artiss (aprotinina, fibrinogénio humano, trombina humana e cloreto de cálcio)	 Informação para os profissionais de saúde Carta de rosto Guia de referência Guia de referência rápida do EASYSpray (para cirurgia por via aberta) Listas de verificação da pressão e distância corretas para aplicação – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Para cirurgiões, todos os responsáveis por blocos operatórios, todos os enfermeiros do bloco operatório utilizadores de Tisseel, Tisseellyo e/ou Artiss com dispositivos reguladores de pressão. Ver também materiais educacionais específicos para os medicamentos Tisseel e Tisseellyo.
Binocrit (epoetina alfa)	 Informação para o médico Informação de segurança – 2.ª versão aprovada em julho de 2014 Para todas as Unidades de Saúde e Centros de Diálise onde o medicamento foi adquirido.
Entyvio (vedolizumab)	 Informação para o médico Brochura – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Para médicos gastroenterologistas e de medicina interna.
Hemangiol (propranolol)	 Informação para o médico Instruções de utilização e minimização de risco – 1ª versão aprovada em setembro de 2014 Destacável Para médicos que se espera que prescrevam Hemangiol, nomeadamente, pediatras e dermatologistas.  Informação para o prestador de cuidados de saúde Guia – 1.ª versão aprovada em setembro de 2014 A ser entregue pelo médico ao prestador de cuidados de saúde no momento da prescrição.
Humira (adalimumab)	 Informação para o doente / cuidadores Cartão de segurança – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Guia de administração – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014



Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed (setembro a novembro de 2014)

Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Incivo (telaprevir)	 Informação para os profissionais de saúde Informação – 3.ª versão aprovada em agosto de 2014 Para todos os profissionais de saúde que lidem com doentes com infeção por hepatite C, nomeadamente infecciolistas, gastroenterologistas e internistas.
Increlex (mecassermine)	 Informação para o doente Informação – 3.ª versão aprovada em novembro de 2014  Informação para o médico Informação – 3.ª versão aprovada em novembro de 2014 Para endocrinologistas pediátricos e pediatras que fazem endocrinologia nos hospitais principais do Serviço Nacional de Saúde.
Leflunomida Medac (leflunomida)	 Informação para o médico Folheto Informativo – 2.ª versão aprovada em setembro de 2014
Pradaxa (dabigatran)	 Informação para o médico Guia de prescrição para o tratamento da trombose venosa profunda (TVP) e da embolia pulmonar (EP), e prevenção da TVP e da EP recorrente em adultos – 1.ª versão aprovada em setembro de 2014 Guia de prescrição para a prevenção do AVC em doentes com fibrilhação auricular – 7.ª versão aprovada em setembro de 2014 Guia de prescrição para a prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos – 7.ª versão aprovada em setembro de 2014 Para médicos de medicina geral e familiar, cardiologia, medicina interna, neurologia, hematologia clínica, patologia clínica, gastroenterologia, ortopedia, imuno-hemoterapia, anestesiologia, cirurgia vascular e cirurgia geral.
Protelos/Osseor (ranelato de estrôncio)	 Informação para o médico Guia de prescrição – 1.ª versão aprovada em setembro de 2014 Lista de verificação – 1.ª versão aprovada em setembro de 2014 Para para especialistas de reumatologia, medicina interna, medicina geral e familiar, ginecologia, ortopedia, endocrinologia e fisioterapia.  Informação para o doente Cartão informativo – 1.ª versão aprovada em setembro de 2014





Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed (setembro a novembro de 2014)

Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Qutenza (capsaicina)	 Informação para o médico Informação de segurança sobre manuseamento e eliminação – 3.ª versão aprovada em setembro de 2014
RoActemra (tocilizumab)	 Informação para o profissional de saúde Brochura – 5.ª versão aprovada em junho de 2014 Para médicos, enfermeiros e farmacêuticos.  Informação para o doente Brochura – 1.ª versão aprovada em junho de 2014 Cartão de alerta – 1.ª versão aprovada em setembro de 2014
Tisseel/Tisseellyo (fibrinogénio humano, fator XIII, trombina humana, aprotinina e cloreto de cálcio)	 Informação para os profissionais de saúde Carta de rosto Guia de referência rápida do DUPLOSPRAY (procedimentos laparoscópicos) Guia de referência rápida do EASYSPRAY (para cirurgia por via aberta) Listas de verificação da pressão e distância corretas para aplicação – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Para cirurgiões, todos os responsáveis por blocos operatórios, todos os enfermeiros do bloco operatório utilizadores de Tisseel, Tisseellyo e/ou Artiss com dispositivos reguladores de pressão. Ver também materiais educacionais específicos para Artiss.
Vfend (voriconazol)	 Informação para o médico Carta – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Lista de verificação – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Brochura – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014 Para médicos de hematologia clínica, doenças infecciosas, dermatovenereologia e oncologia.  Informação para o doente Cartão de alerta – 1.ª versão aprovada em agosto de 2014

Compilado por Magda Pedro



Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (setembro a novembro de 2014)

Medicamento (DCI)	Clique no assunto para saber pormenores
Avonex, Betaferon, Extavia, Pegintron e Rebif (interferões beta)	Risco de microangiopatia trombótica e síndrome nefrótica
Lentocilin (penicilina)	Rutura temporária no abastecimento
Periolimel/olimel (aminoácidos + electrólitos + glucose + lípidos)	Correta preparação e administração Guia do Utilizador
Prolia (denosumab)	Risco de osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia
SonoVue (hexafluoreto de enxofre)	Contraindicações, advertências e precauções para a utilização em doentes com instabilidade cardiovascular
Stelara (ustecinumab)	Risco de dermatite exfoliativa e exfoliação cutânea
Vibativ (telavancina)	Nefrotoxicidade, prolongamento do intervalo QT, toxicidade reprodutiva
Xofigo (dicloreto de rádio)	Rutura temporária no abastecimento Instruções de preparação temporária especial

Compilado por Sílvia Duarte

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

• 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: ufnlt@sapo.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

Unidade de Farmacovigilância do Sul:

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Av. das Forças Armadas – 1649-019 Lisboa

Tel./Fax: +351 217 971 340

E-mail: ufs@ff.ulisboa.pt

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

• 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! 