

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

| <b>ÍNDICE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Página</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|  <b>Do Editor</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>2</b>      |
|  <b>Ficha Técnica</b>                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>2</b>      |
|  <b>Inibidores SGLT2</b><br>Atenção ao risco de cetoacidose                                                                                                                                                                                                                         | <b>3</b>      |
|  <b>Repaglinida e Clopidogrel</b><br>Potencial interação medicamentosa                                                                                                                                                                                                              | <b>4</b>      |
|  <b>Oxibutinina (tópica)</b><br>Risco de perturbações do foro psiquiátrico                                                                                                                                                                                                          | <b>5</b>      |
|  <b>Natalizumab (Tysabri®)</b><br>Conclusão da revisão de segurança                                                                                                                                                                                                                | <b>6</b>      |
|  <b>Inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL</b><br>Risco de reativação do Vírus da Hepatite B                                                                                                                                                                                      | <b>8</b>      |
|  <b>Duodopa® por tubo intrainestinal</b><br>Risco de intussusceção                                                                                                                                                                                                                | <b>9</b>      |
|  <b>Medicamentos<br/>de Terapêutica Hormonal de Substituição*:<br/>combinações de estrogénios-progestagénios;<br/>tibolona;<br/>Duavive® (bazedoxifeno, estrogénios conjugados)</b><br>Risco de cancro do ovário<br><small>* exceto formas farmacêuticas para uso vaginal</small> | <b>10</b>     |
|  <b>RAM na Literatura</b>                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>11</b>     |
|  <b>Materiais Educacionais publicados<br/>na página eletrónica do Infarmed</b><br>(dezembro de 2015 a fevereiro de 2016)                                                                                                                                                          | <b>12</b>     |
|  <b>Comunicações dirigidas<br/>aos profissionais de saúde</b><br>(dezembro de 2015 a fevereiro de 2016)                                                                                                                                                                           | <b>15</b>     |
|  <b>Notificar, pesquisar, manter-se a par.</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>16</b>     |

# Do Editor

## Volume 20 anos de Boletim de Farmacovigilância

*O Boletim de Farmacovigilância entra agora no seu 20º Volume de publicação. Faz, ao longo de 2016, vinte anos de divulgação de informação de segurança do medicamento aos profissionais de saúde.*

*No contexto de um Sistema Nacional de Farmacovigilância a dar os seus primeiros mas decididos passos, o n.º 1 do Boletim (disponível [aqui](#)) foi publicado no primeiro trimestre de 1997. Abordava-se o risco de tendinites e roturas de tendão com as fluoroquinolonas, então uma relativa “novidade” de segurança, e reforçavam-se as instruções para o preenchimento da Ficha de Notificação Adversas, na altura um formulário amarelo apenas em papel e apenas para preenchimento pelos médicos prescritores.*

*Desde 1997, largas centenas de substâncias ativas, reações adversas e medidas de gestão e minimização do risco foram abordadas no Boletim.*

*A publicação, sempre em dupla versão nas línguas portuguesa e inglesa e com periodicidade trimestral, foi evoluindo de um formato exclusivamente em papel por via postal, para a atual publicação totalmente online e sempre disponível à distância de um clique, passando a dirigir-se de forma mais alargada a todos os profissionais de saúde que podem estar envolvidos na prescrição, dispensa ou administração de medicamentos.*

*Alertas de Segurança (recentes e anteriores) emitidos pelo Infarmed I.P.:*  
[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_ALERTAS/ALERTAS\\_DE\\_SEGURANCA](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](mailto:infarmed@infarmed.pt)

**Paginação:**

Letras & Sinais

Comunicação e Imagem, Lda.

**ISSN:**

0873-7118

# Inibidores SGLT2

## Atenção ao risco de cetoacidose



### Leitura Rápida

Ainda que raramente, pode ocorrer cetoacidose diabética grave com o uso de inibidores SGLT2. Os doentes devem estar informados sobre as situações de risco, sobre como suspeitar da ocorrência de cetoacidose e como proceder.

*Os inibidores SGLT2 (inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 – canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) são utilizados para o tratamento da diabetes tipo 2 e atuam bloqueando a ação da proteína SGLT2 nos rins, a qual é responsável pela reabsorção da glucose da urina para a corrente sanguínea. Aumenta assim a eliminação de glucose na urina e, conseqüentemente, diminuem os níveis de glicemia.*

*A cetoacidose diabética ocorre quando o organismo não consegue utilizar a glucose do sangue por os níveis de insulina serem muito baixos. As gorduras são então metabolizadas como fonte alternativa de energia, o que causa um aumento das cetonas. Ocorre principalmente em doentes com diabetes tipo 1, mas também pode ocorrer na diabetes tipo 2.*

*As **manifestações sugestivas de cetoacidose** incluem anorexia, cansaço ou sonolência involuntária, náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade respiratória, confusão, sede excessiva, hálito doce, sabor doce ou metálico na boca, ou odor diferente na urina ou no suor.*

Na sequência de notificações de casos raros mas graves de cetoacidose diabética em doentes tratados com inibidores SGLT2, a [EMA](#) iniciou uma revisão de segurança de que decorrem neste momento as recomendações abaixo de minimização de risco. Note-se que, em alguns dos casos relatados, a utilização foi num contexto *off-label* ou de ensaio clínico em doentes com diabetes tipo 1.

- Os doentes devem ser **informados sobre**:
  - sinais e sintomas da cetoacidose diabética e necessidade de contactar o médico com urgência.
  - fatores de risco para a ocorrência de cetoacidose, incluindo condições em que ocorra restrição de alimentos ou que possam conduzir a grave desidratação, redução brusca dos níveis de insulina, ou aumento das necessidades de insulina devido a doença, cirurgia ou abuso de álcool.
- Em caso de suspeita ou confirmação de cetoacidose, o tratamento deve ser **imediatamente interrompido** e não deve ser reiniciado, a menos que se identifique (e seja resolvida) outra causa para a sua ocorrência.
- O tratamento deve ser **temporariamente interrompido** em doentes hospitalizados por doenças graves ou para efetuar grandes cirurgias, podendo ser reiniciado assim que o doente estabilizar.

Recorda-se que estes medicamentos apenas estão autorizados para o tratamento da diabetes tipo 2.

Marcia Silva

# Repaglinida e Clopidogrel

## Potencial interação medicamentosa



### Leitura Rápida

O clopidogrel pode inibir a metabolização hepática da repaglinida, potenciando a sua ação.

*Os medicamentos contendo repaglinida estão geralmente indicados em adultos com diabetes mellitus do tipo 2. Por seu lado, o clopidogrel está geralmente indicado na prevenção de acidentes aterotrombóticos e tromboembólicos.*

Tornio et al.<sup>1</sup> mostraram haver um potencial farmacocinético considerável assim como uma potencial interação farmacodinâmica entre o clopidogrel e a repaglinida. Esta é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP)2C8, o qual por sua vez é fortemente inibido pelo clopidogrel através do seu metabolito acil- $\beta$ -D-glucurónido.

Após avaliação centralizada dos Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) para a substância ativa repaglinida, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (**PRAC**) da **EMA** concluiu de facto haver potencial para interação medicamentosa com a substância ativa clopidogrel.

Mantendo-se a positiva relação benefício-risco da repaglinida, a **EMA** considerou entretanto que aquela interação é clinicamente relevante, pelo que os documentos de informação relativos a ambos os medicamentos serão atualizados em consonância.

Margarida Guimarães

<sup>1</sup> Tornio A, et al. Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. Clin Pharmacol Ther. 2014 Oct;96(4):498-507



### Leitura Rápida

Podem ocorrer perturbações psiquiátricas durante a administração de oxibutinina tópica. A utilização deste medicamento deve ser feita com particular precaução nos idosos; não é recomendada em crianças.

*A oxibutinina atua como um antagonista competitivo da acetilcolina nos recetores muscarínicos pós-ganglionares, resultando no relaxamento do músculo liso da bexiga. A oxibutinina disponível para utilização tópica, em sistemas transdérmicos e em gel (saquetas ou dispositivo doseador), está indicada no tratamento sintomático da incontinência de urgência e/ou aumento da frequência e urgência das micções, que pode ocorrer em doentes adultos com bexiga instável.*

A [EMA](#), durante as suas atividades de rotina, detetou um sinal de segurança de perturbações do foro psiquiátrico associadas à oxibutinina (administração tópica), com base em treze casos notificados a nível europeu, dos quais sete tiveram um *de-challenge* positivo (reversão das perturbações com a interrupção do tratamento) e em seis casos foi necessária hospitalização.

Tendo em consideração todos os dados disponíveis, incluindo a evidência dos ensaios clínicos e a plausibilidade do mecanismo biológico, a [EMA](#) considerou que não se pode excluir uma relação causal entre a utilização da oxibutinina tópica e as perturbações do foro psiquiátrico. Contudo, no caso particular da depressão, considerou-se não existir evidência suficiente para estabelecer uma relação causal, pelo que os titulares de [AIM](#) devem continuar a monitorizar esta reação adversa através das atividades de farmacovigilância de rotina.

A utilização de oxibutinina **na população pediátrica** não é recomendada. Quanto à utilização **na população idosa**, deve ser feita com precaução uma vez que estes doentes podem ser mais sensíveis aos efeitos de medicamentos anticolinérgicos de ação central e apresentar diferenças na farmacocinética.

Magda Pedro



### Leitura Rápida

A vigilância clínica e avaliação por ressonância magnética nuclear e pesquisa de anticorpos para o vírus John Cunningham (JC) são centrais para o acompanhamento de doentes a fazer Tysabri® (natalizumab), tendo em vista a detecção precoce da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) [[ver também o n.º 1 de 2010](#)].

*O natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado da anti- $\alpha$ 4-integrina indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla.*

O Comité de Farmacovigilância de Avaliação do Risco (**PRAC**) da **EMA** concluiu uma revisão de segurança do medicamento Tysabri® (natalizumab) em que se pretendia avaliar se a informação de segurança disponibilizada aos profissionais de saúde e doentes, com o objetivo de minimizar o risco conhecido de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associado ao uso de Tysabri®, carecia de revisão face aos novos dados científicos.

A LMP é uma infeção cerebral viral rara causada pelo vírus John Cunningham (JC) e que pode causar incapacidade grave e morte. Nos doentes tratados com Tysabri®, os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de LMP são: presença de anticorpos contra o vírus JC, duração do tratamento superior a dois anos e utilização prévia de medicamentos imunossupressores. Os doentes com estes três fatores são considerados de maior risco para LMP.

Os novos dados de ensaios clínicos sugerem que o nível de anticorpos contra o vírus JC (índice\*) está relacionado com o **risco de LMP**. Mais especificamente, a evidência atual sugere que o risco de LMP é baixo para valores de índice  $\leq 0,9$  e **aumenta substancialmente em doentes com valores de índice  $> 1,5$  que tenham sido tratados com natalizumab durante mais de 2 anos.**

Estudos recentes sugerem que a **detecção e tratamento precoces de LMP**, quando a doença é ainda assintomática, em estádios iniciais, são extremamente importantes para limitar o grau de lesão cerebral e consequente incapacidade. Os casos assintomáticos de LMP podem ser detetados por ressonância magnética nuclear (RMN). Com base nestes dados, o **PRAC** concluiu que nos doentes com maior risco de LMP deve ser considerado efetuar uma RMN com maior frequência (por exemplo, a cada 3 a 6 meses).





# Natalizumab (Tysabri®)

## Conclusão da revisão de segurança

O Infarmed recomenda o seguinte aos profissionais de saúde:

- Dados de ensaios clínicos sugerem que, em doentes que nunca usaram previamente imunossupressores, o nível de resposta dos anticorpos contra o vírus JC (índice) está relacionado com o nível de risco de LMP. O risco estimado\*\* foi atualizado de acordo com o quadro 1:

| Duração do tratamento com Tysabri | Ausência de utilização prévia de imunossupressores |                   |                             |                | Utilização prévia de imunossupressores |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------|----------------------------------------|
|                                   | Ausência de valor de índice                        | Índice $\leq 0,9$ | Índice $> 0,9$ e $\leq 1,5$ | Índice $> 1,5$ |                                        |
| 1-12 meses                        | 0,1                                                | 0,1               | 0,1                         | 0,2            | 0,3                                    |
| 13-24 meses                       | 0,6                                                | 0,1               | 0,3                         | 0,9            | 0,4                                    |
| 25-36 meses                       | 2                                                  | 0,2               | 0,8                         | 3              | 4                                      |
| 37-48 meses                       | 4                                                  | 0,4               | 2                           | 7              | 8                                      |
| 49-60 meses                       | 5                                                  | 0,5               | 2                           | 8              | 8                                      |
| 61-72 meses                       | 6                                                  | 0,6               | 3                           | 10             | 8                                      |

Quadro 1. Estimativa do risco de LMP por 1000 doentes, em doentes com anticorpos contra o vírus JC

- Antes do início do tratamento com Tysabri, os doentes e os seus cuidadores de saúde devem ser aconselhados sobre o risco de LMP.**
- Antes de se iniciar** o tratamento (de preferência dentro dos 3 meses anteriores), deve também ser realizada uma **RMN** para referência, bem como uma **pesquisa de anticorpos contra o vírus JC**, para estratificação do risco de LMP.
- Durante** o tratamento, os doentes devem ser monitorizados regularmente para **deteção de sinais e sintomas** de novas disfunções neurológicas e, pelo menos **anualmente**, deve ser realizado uma **RMN** cerebral.
- Em doentes com **risco acrescido** de LMP devem ser realizadas RMN com maior frequência (a cada 3-6 meses), podendo considerar-se protocolos abreviados (FLAIR, T2 e DW), pois a deteção precoce de LMP em doentes assintomáticos está associada a uma melhor evolução da doença.
- A LMP deve ser considerada no diagnóstico diferencial** de todos os doentes que apresentem sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na ressonância magnética. Foram notificados casos assintomáticos de LMP detetados com base na RMN e na presença de DNA do vírus JC em biomarcadores do fluido cerebrospinal.
- Em caso de suspeita de LMP**, o protocolo da ressonância magnética deve ser estendido para incluir imagens em T1 e pesquisa da presença de DNA do vírus JC no fluido cerebrospinal, usando métodos como reação em cadeia da polimerase (PCR). O tratamento com Tysabri® deve ser entretanto interrompido até que a LMP seja excluída.
- Em doentes com resultado negativo** deve continuar a ser feita pesquisa de anticorpos contra o vírus **JC a cada 6 meses**. Doentes que tenham valores de índice baixos e que não tenham usado previamente imunossupressores, devem também realizar análises a cada 6 meses, quando o tratamento atingir 2 anos.
- Após 2 anos de tratamento**, os doentes devem voltar a ser informados sobre o risco de LMP associado ao medicamento.
- Os doentes e os seus cuidadores devem ainda ser aconselhados a permanecer vigilantes em relação ao risco de LMP durante os **primeiros 6 meses após terminarem o tratamento**.

Margarida Guimarães

\* O nível de anticorpos contra o vírus JC (índice) resulta do valor de densidade ótica de uma amostra calibrada contra um padrão ensaiado com o STRATIFY JCV Dx Select ELIS (Plavina et al, 2014).

\*\* A estimativa do risco de LMP foi obtida através do método da tabela de vida baseada em 21.696 doentes que participaram nos ensaios clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA. A estratificação do risco de LMP pelo índice de anticorpos contra o vírus JC em doentes que não utilizaram previamente imunossupressores foi obtida a partir da combinação do risco global anual com a distribuição do índice de anticorpos

# Inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL

## Risco de reativação do Vírus da Hepatite B



### Leitura Rápida

A reativação do vírus da hepatite B é uma complicação conhecida em doentes sob quimioterapia imunossupressora. Pode ocorrer também com a exposição aos inibidores das tirosinacinasas Bcr-Abl.

*Os inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL constituem terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes com leucemia mieloide crónica (LMC), entre outros. Mais de 90% dos casos de LMC estão associados ao cromossoma Filadélfia, um oncogene resultante da fusão entre o gene Abelson (Abl) da tirosinacinase no cromossoma 9 e o gene de break point cluster (Bcr) no cromossoma 22. A tirosinacinase Bcr-Abl ativa resultante está implicada na patogénia da LMC e é inibida seletivamente pelos inibidores das tirosinacinasas.*

A Agência Francesa de Regulamentação de Medicamentos (ANSM) levantou, com base em evidências de literatura,<sup>1-4</sup> casos da base de dados europeia EudraVigilance e revisões a nível nacional, um sinal de segurança associado à utilização de inibidores das tirosinacinasas (**imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib**): a reativação do vírus da hepatite B. Esta reativação é uma complicação conhecida em doentes infetados com o vírus e que estão a fazer tratamento com quimioterapia imunossupressora. No entanto, a gravidade de alguns casos e um potencial desfecho em insuficiência hepática aguda ou hepatite fulminante que culmina no transplante do fígado ou na morte, levaram a que este sinal merecesse especial atenção.

Após confirmação, avaliação e revisão de toda a evidência disponível a nível da [EMA](#) e Titulares de [AIM](#), o [PRAC](#) concluiu que os dados analisados provavam a existência de risco de reativação do vírus da hepatite B em doentes tratados com inibidores das tirosinacinasas BCR-ABL. Os textos dos [RCM](#) (secções 4.4 e 4.8) serão atualizados em consonância: é assim recomendado que, **antes de iniciarem o tratamento**, os doentes realizem testes para pesquisa de infeção por VHB, devendo ser consultados especialistas em doenças hepáticas e no tratamento da hepatite B antes de se iniciar o tratamento nos doentes com serologia positiva.

Leonor Chambel

<sup>1</sup> Kim SG et al. Transplantation proceedings 2014 Apr; 42(3):843-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.038.

<sup>2</sup> JP et al. Supportive care in cancer, 2012 Nov; 20(11):2999-3008. doi: 10.1007/s00520-012-1576-7. Epub 2012 Aug 30.

<sup>3</sup> Keam B et al. Why, When, and How to Prevent Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy, 2011 Oct, J Nat comprehensive, 9:465-477 cancer network

<sup>4</sup> Hwang JP et al., Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update, May 2015, ASCO, doi: 10.1200/JCO.2015.61.3745. Epub 2015 May 11.



# Duodopa® por tubo intrainestinal

## Risco de intussusceção



### Leitura Rápida

A permanência de tubo de bomba de administração de duodopa no intestino poderá estar associada à ocorrência de reações adversas intestinais incluindo intussusceção e suas potenciais complicações.

*Duodopa® é uma combinação de levodopa e carbidopa em gel intestinal indicada no tratamento da doença de Parkinson avançada, com graves flutuações motoras e hiper-/discinesia. Para o tratamento a longo prazo, o gel deve ser administrado com uma bomba portátil diretamente no duodeno ou no jejuno superior, através de um tubo interno intestinal.*

*A intussusceção é uma patologia grave em que uma parte do intestino desliza para dentro de um segmento adjacente do mesmo, podendo bloquear a passagem dos alimentos ou líquidos. Pode resultar em infeção, necrose ou mesmo rutura intestinal.*

Durante atividades de rotina de farmacovigilância, foram detetados sete casos de intussusceção em doentes a utilizar este medicamento. A intussusceção não vem mencionada no [RCM](#), mas algumas das reações adversas aí descritas, como **isquemia e perfuração intestinal**, bezoar e úlcera, podem estar clinicamente associadas àquela patologia.

Após analisar todos os dados disponíveis, a [EMA](#) considerou que, apesar de não haver suficiente informação para determinar se existe um aumento da incidência de intussusceção associado à utilização do medicamento, existem evidências suficientes que suportam a associação entre a utilização destes tubos intestinais e o desenvolvimento de intussusceção. Além disso, **a formação de bezoares** (agregados de material indigestível retido no trato intestinal) em torno do tubo de administração do medicamento, pode funcionar como ponto de partida para a obstrução intestinal ou a formação de intussusceção.

Assim, os [RCM](#) e [FI](#) de Duodopa® serão atualizados para incluírem a informação acima sobre a intussusceção.

Ana Sofia Martins

# Medicamentos de Terapêutica Hormonal de Substituição\*: combinações de estrogénios-progestagénios; tibolona; Duavive® (bazedoxifeno, estrogénios conjugados) Risco de cancro do ovário

\* exceto formas farmacêuticas para uso vaginal



## Leitura Rápida

Uma recente meta-análise de *The Lancet* aponta para um aumento do risco de cancro do ovário associado à utilização de terapêutica hormonal de substituição (THS) pós-menopáusica. Não se tem a certeza sobre até que ponto a relação pode ser causal, mas a sê-lo, as mulheres que usam THS durante cinco anos a partir de cerca dos 50 anos de idade poderão ter um caso de cancro ovárico a mais por cada mil utilizadoras.

*Estes medicamentos estão indicados na terapêutica hormonal de substituição em mulheres pós-menopáusicas.*

A [EMA](#), durante as suas atividades de rotina de deteção de sinal, identificou uma publicação recente de uma meta-análise em *The Lancet* sobre o risco de cancro do ovário com o uso de hormonas na menopausa.<sup>1</sup> O risco de cancro do ovário já é bem conhecido para estes medicamentos e encontra-se descrito no [RCM](#). Uma vez que aquela publicação poderia conter informação adicional, a [EMA](#) levantou um sinal de segurança, tendo-se acabado por concluir que havia evidências suficientes para justificar uma alteração ao [RCM](#).

Assim:

### Na **Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização:**

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

A evidência epidemiológica de uma grande meta-análise sugere um ligeiro aumento do risco em mulheres que tomam THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios, que se torna evidente no período de 5 anos de utilização e que diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Alguns outros estudos, incluindo o ensaio Women's Health Initiative (WHI), sugerem que a utilização de THS combinadas pode estar associada a um risco semelhante ou ligeiramente menor.

### Na **Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis:**

A utilização de THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestagénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de ter cancro do ovário diagnosticado [...]

Márcia Silva

<sup>1</sup> [Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Lancet. 2015 May 9;385\(9980\):1835-42. doi: 10.1016/S0140-6736\(14\)61687-1. Epub 2015 Feb 13.](#)



## **Exposição a contraceptivos orais imediatamente antes e durante a gravidez – não associada a maior risco de defeitos congénitos –**

Neste estudo observacional de coortes, foram colhidos dados sobre uso de contraceptivos orais e defeitos congénitos major em 880.694 nados-vivos de registos dinamarqueses, entre 1997 e 2011. Com a reserva de não se ter obtido informação sobre folatos e de poder ter havido alguns fatores de confundimento residuais, não se observou entretanto aumento da prevalência de defeitos congénitos *major* ou segmentares (ex.: de um membro) em associação com a exposição das mulheres aos contraceptivos orais, quer pouco antes da gravidez, quer depois do seu início.

*Brittany MC et al. BMJ 2016;352:h6712.*

## **Uso de benzodiazepinas e demência – associação causal não suportada –**

No contexto do Sistema integrado de prestação de cuidados de saúde de Seattle (EUA), este estudo prospetivo de coortes de base populacional procurou determinar se uma utilização cumulativa mais elevada de benzodiazepinas estará associada a um risco mais elevado de demência ou de declínio cognitivo acelerado. Foi administrado um instrumento de rastreio de demência a cada dois anos, o qual foi utilizado para examinar a trajetória cognitiva. Ao longo de um seguimento médio de 7,3 anos, embora o risco de demência tivesse sido ligeiramente mais alto nos indivíduos com exposição mínima às benzodiazepinas, um uso elevado destas não esteve associado a um declínio cognitivo mais rápido. De acordo com os autores, estes resultados não suportam uma associação causal entre uso de benzodiazepinas e demência.

*Gray SL et al. BMJ 2016;352:i90*



# Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed (dezembro de 2015 a fevereiro de 2016)

| Medicamento (DCI)                                                                        | Clique nas hiperligações para consultar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abstral<br/>(fentanilo)</b>                                                           | <p> <b>Informação para o médico</b><br/><a href="#">Guia do prescriptor – 3.ª versão aprovada em janeiro de 2016</a><br/>Para médicos pertencentes às unidades de tratamento de dor, unidades/serviços de cuidados paliativos e serviços de oncologia.</p> <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Guia do doente – 3.ª versão aprovada em janeiro de 2016</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ácido zoledrónico Hospira<br/>(ácido zoledrónico)</b>                                 | <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Cartão de alerta para o doente sobre a osteonecrose da mandíbula - 1.ª versão aprovada em janeiro de 2016</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ácido zoledrónico Zentiva<br/>(ácido zoledrónico)</b>                                 | <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Cartão de alerta para o doente sobre a osteonecrose da mandíbula – 1.ª versão aprovada em novembro de 2015</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Actiq<br/>(fentanilo, comprimido bucal para chupar com aplicador bucal integrado)</b> | <p> <b>Informação para o médico prescriptor</b><br/><a href="#">Guia para o prescriptor – 1.ª versão aprovada em fevereiro de 2016</a><br/>Para médicos das unidades/serviços de dor (crónica), cuidados paliativos e oncologia.</p> <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Guia para o doente – 1.ª versão aprovada em fevereiro de 2016</a><br/><a href="#">Diário de tratamento para o doente – 1.ª versão aprovada em fevereiro de 2016</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Cellcept<br/>(micofenolato de mofetil)</b>                                            | <p> <b>Informação destinada aos profissionais de saúde</b><br/><a href="#">Guia para o profissional de saúde – 1.ª versão aprovada em fevereiro de 2016</a><br/>Para médicos dos serviços de nefrologia, urologia, gastroenterologia, cardiologia, cirurgia, cirurgia cardiotorácica e cirurgia geral, dos hospitais que realizam transplante em Portugal, e para diretores de serviços farmacêuticos dos mesmos hospitais.<br/>Para médicos diretores de serviços das especialidades de nefrologia, urologia, gastroenterologia, cardiologia, cirurgia, cirurgia cardiotorácica, cirurgia geral, hematologia, reumatologia, medicina interna, pneumologia, neurologia e ginecologia e obstetrícia dos restantes hospitais, que divulgarão os materiais dentro dos seus serviços.<br/><a href="#">Questionário de gravidez de seguimento – 1.ª versão aprovada em fevereiro de 2016</a></p> <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Guia do doente – 1.ª versão aprovada em fevereiro de 2016</a></p> |



# Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed (dezembro de 2015 a fevereiro de 2016)

| Medicamento (DCI)                                | Clique nas hiperligações para consultar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estmar</b><br>(desogestrel + etinilestradiol) |  <b>Informação para o médico</b><br><a href="#">Lista de verificação para os prescritores – 1.ª versão aprovada em dezembro de 2015</a><br>Para médicos de medicina geral e familiar e ginecologistas.<br> <b>Informação para o doente</b><br><a href="#">Perguntas e respostas sobre Estmar: Informação atualizada para as doentes – 1.ª versão aprovada em dezembro de 2015</a><br><a href="#">Cartão de informação para a doente – 1.ª versão aprovada em dezembro de 2015</a> |
| <b>Exelon</b><br>(rivastigmina)                  |  <b>Informação para o doente</b><br><a href="#">Cartão de memória para o doente – 2.ª versão aprovada em outubro de 2015</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Gilenya</b><br>(fingolimod)                   |  <b>Informação para o médico</b><br><a href="#">Guia e lista de verificação do médico prescriptor – 5.ª versão aprovada em outubro de 2015</a><br>Para médicos neurologistas.<br> <b>Informação para o doente</b><br><a href="#">Cartão de informação para o doente – 5.ª versão aprovada em outubro de 2015</a>                                                                                                                                                              |
| <b>Kanuma</b><br>(sebelipase alfa)               |  <b>Informação para o médico</b><br><a href="#">Guia para profissionais de saúde – 1.ª versão aprovada em novembro de 2015</a><br>Para médicos pediatras, gastroenterologistas, especialistas de medicina interna, endocrinologistas e enfermeiros que administram o medicamento.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Opdivo</b><br>(nivolumab)                     |  <b>Informação para o médico</b><br><a href="#">Guia de controlo de reações adversas imunitárias para o médico - 2ª versão aprovada em novembro de 2015</a><br><b>Informação para o doente</b><br> <a href="#">Cartão de alerta do doente – 2.ª versão aprovada em novembro de 2015</a>                                                                                                                                                                                       |
| <b>Qutenza</b><br>(capsaicina)                   |  <b>Informação para os profissionais de saúde</b><br><a href="#">Guia de administração de Qutenza para profissionais de saúde – 4.ª versão aprovada em outubro de 2015</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |





# Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed (dezembro de 2015 a fevereiro de 2016)

| Medicamento (DCI)                                    | Clique nas hiperligações para consultar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Soliris<br/>(eculizumab)</b>                      | <p> <b>Informação para o médico</b><br/><a href="#">Guia do médico para prescrição em doentes com SHUa – 4.ª versão aprovada em novembro de 2015</a><br/><a href="#">Guia do médico para prescrição em doentes com HPN – 4ª versão aprovada em novembro de 2015</a></p> <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Brochura informativa do doente (pais cuidadores) com SHUa – 3.ª versão aprovada em novembro de 2015</a><br/><a href="#">Brochura informativa do doente (pais cuidadores) com HPN – 4.ª versão aprovada em novembro de 2015</a></p>                                                                         |
| <b>Tiocolquicosido Generis<br/>(tiocolquicosido)</b> | <p> <b>Informação para o médico</b><br/><a href="#">Guia de prescrição para o médico - 1ª versão aprovada em outubro de 2015</a><br/>Para médicos das especialidades de medicina geral e familiar, ortopedia, reumatologia, ginecologia, fisioterapia, medicina interna e medicina do trabalho.</p> <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Cartão do doente – 1.ª versão aprovada em outubro de 2015</a></p>                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Vellofent<br/>(fentanilo)</b>                     | <p> <b>Informação para o médico</b><br/><a href="#">Guia de prescrição para o médico – 1.ª versão aprovada em janeiro de 2016</a><br/>Para médicos prescritores das especialidades de oncologia médica e radio-oncologia, bem como médicos das unidades de dor (incluindo anestesiistas) e unidades de cuidados paliativos.</p> <p> <b>Informação para o doente e prestador de cuidados de saúde</b><br/> <a href="#">Guia de utilização para o doente e para o prestador de cuidados de saúde – 1.ª versão aprovada em janeiro de 2016</a></p> |
| <b>Xarelto<br/>(rivaroxabano)</b>                    | <p> <b>Informação para o médico</b><br/><a href="#">Guia do Prescritor – 5.ª versão aprovada em outubro de 2015</a><br/>Para os médicos das especialidades de cardiologia, medicina interna, neurologia, medicina geral e familiar, imuno-hemoterapia, cirurgia vascular e geral.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zometa<br/>(ácido zoledrónico)</b>                | <p> <b>Informação para o doente</b><br/><a href="#">Cartão de alerta para o doente – 2.ª versão aprovada em outubro de 2015</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Compilado por Magda Pedro





# Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (dezembro de 2015 a fevereiro de 2016)

| Medicamento (DCI)                                          | Clique no assunto para saber pormenores                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Combodart / Juteo</b><br>(dutasterida + tansulosina)    | <a href="#"><u>Indisponibilidade no mercado</u></a>                                                                                                                   |
| <b>Dancor</b><br>(nicorandilo)                             | <a href="#"><u>Risco de ulcerações e de progressão das complicações</u></a>                                                                                           |
| <b>Gilenya</b><br>(fingolimod)                             | <a href="#"><u>Riscos relacionados com os efeitos sobre o sistema imunitário</u></a>                                                                                  |
| <b>Humalog</b><br>(insulina lispro)                        | <a href="#"><u>Utilização correta de com o objetivo de minimizar os erros de medicação</u></a>                                                                        |
| <b>TachoSil</b><br>(fibrinogénio humano / trombina humana) | <a href="#"><u>Minimização do risco de obstrução intestinal</u></a>                                                                                                   |
| <b>Tarceva</b><br>(erlotinib)                              | <a href="#"><u>Restrição da indicação terapêutica de manutenção em primeira linha ao tratamento de doentes cujos tumores apresentam mutação ativadora do EGFR</u></a> |
| <b>Tecfidera</b><br>(fumarato de dimetilo)                 | <a href="#"><u>Novas medidas para minimização do risco de LMP - monitorização adicional e critérios para interromper o tratamento</u></a>                             |
| <b>Viekirax</b><br>(ombitasvir + paritaprevir + ritonavir) | <a href="#"><u>Viekirax, com ou sem Exviera, não é recomendado em doentes Child-Pugh B</u></a>                                                                        |

Compilado por Ana Sofia Martins

# 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](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](mailto: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](mailto:ufn@med.up.pt)

Site: [www.ufn.med.up.pt](http://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: [ufvlt@sapo.pt](mailto:ufvlt@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](mailto:ufc@aibili.pt)

Site: [http://aibili.pt/ufc\\_about.php](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](mailto: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!** 