

Do Editor

Com o presente Número, o Boletim de Farmacovigilância passa a ser publicado mensalmente. Espera-se assim poder contribuir para que a informação de segurança divulgada por esta publicação chegue aos profissionais de saúde ainda mais em tempo real. Passará, assim, a encontrar um novo número do Boletim no site do INFARMED todos os meses. Se preferir, pode receber um lembrete com o respetivo link na sua caixa de correio eletrónico – basta clicar [aqui](#) e inscrever-se.

Agomelatina Retenção urinária



Leitura Rápida

A agomelatina, substância melatoninérgica e antagonista 5-HT_{2c}, à semelhança de outros antidepressivos, parece poder associar-se, em casos raros, à ocorrência de retenção urinária.

A agomelatina é um agonista melatoninérgico (receptores MT₁ e MT₂) e antagonista 5-HT_{2c} utilizado no tratamento de episódios de depressão major em doentes adultos. Aumenta a libertação de noradrenalina e dopamina no córtex frontal e não tem influência nos níveis extracelulares da serotonina.

Durante as suas atividades de rotina de farmacovigilância, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) levantou recentemente, com base em seis casos da base de dados europeia de reações adversas a medicamentos EudraVigilance, um sinal de segurança associado à utilização de agomelatina e retenção urinária. A retenção urinária é uma reação adversa rara descrita para outros antidepressivos.

Considerando os dados disponíveis e a avaliação feita, parece haver uma possível relação de causalidade entre a utilização de agomelatina e retenção urinária. O seu mecanismo exato continua por esclarecer, embora se saiba que a agomelatina pode promover a estimulação de adrenorreceptores no trato urinário inferior.

Em setembro de 2016, a EMA recomendou que os Titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM) dos medicamentos contendo agomelatina submetessem a seguinte alteração ao Resumo das Características do Medicamento (RCM):

Secção 4.8. Efeitos indesejáveis
Doenças renais e urinárias
Frequência «rara»: Retenção urinária

Leonor Chambel

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo
Editor (Coordenador): Rui Pombal
Apoio Editorial: Leonor Nogueira Guerra
Corpo Redatorial: Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, 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

Alertas e Novidades
nas páginas do Infarmed

no LinkedIn 

e Twitter 

Para novidades e publicações, bastam trinta segundos do seu tempo: registe-se [aqui!](#)



Leitura Rápida

A calcifilaxia é uma síndrome rara de calcificação vascular e necrose cutânea de elevada mortalidade e de fisiopatologia ainda em grande medida por esclarecer, podendo associar-se a patologias várias, incluindo insuficiência renal. Foram observados casos raros de calcifilaxia em doentes a fazer varfarina, mesmo na ausência de doença renal.

A varfarina é um antagonista da vitamina K, utilizado como anticoagulante oral na terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas.

A fisiopatologia da calcifilaxia continua a ser relativamente obscura, sendo provavelmente o resultado de múltiplos fatores de comorbidade.

Durante as suas atividades de rotina de farmacovigilância, e com base em casos de literatura¹⁻¹⁸, a Suécia levantou um sinal de segurança associado à utilização de varfarina e calcifilaxia. No total, os artigos referiam-se a vinte casos que descreviam calcifilaxia induzida pela varfarina.

Considerando os dados disponíveis, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) acordou em solicitar aos Titulares de autorização de introdução no mercado (AIM) uma revisão cumulativa de todos os casos de calcifilaxia e outros relacionados. Concluiu-se haver uma relação causal entre calcifilaxia e a utilização de varfarina tendo sido recomendadas as seguintes alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM):

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

A calcifilaxia é uma síndrome rara de calcificação vascular com necrose cutânea, associada a uma elevada mortalidade. A patologia é essencialmente observada em doentes com doença renal terminal em diálise ou em doentes com fatores de risco conhecidos, tais como deficiência em proteína C ou S, hiperfosfatemia, hipercalcemia ou hipoalbuminemia. Foram observados casos raros de calcifilaxia em doentes a tomar varfarina, mesmo na ausência de doença renal. Caso seja diagnosticada calcifilaxia, deverá ser iniciado tratamento apropriado e deve ser considerada a possibilidade de interromper o tratamento com a varfarina.

Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência desconhecida: Calcifilaxia

Leonor Chambel

REFERÊNCIAS

- ¹ Savoia F et al. Calciphylaxis in dialysis patients, a severe disease poorly responding to therapies: Report of 4 cases. *Minerva Dermatologica* 148: 531-536, No. 5, Oct 2013.
- ² Breakey W et al. Warfarin-induced skin necrosis progressing to calciphylaxis. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery: JPRAS* 67: e244-e246, No. 10, Oct 2014.
- ³ Gallimore GG et al. Curious case of calciphylaxis leading to acute mitral regurgitation. *BMJ Case Reports*: 30 Apr 2014.
- ⁴ Crotty R et al. Heparin, warfarin, or calciphylaxis?. *American Journal of Hematology* 89: 785-6, No. 7, Jul 2014.
- ⁵ Madsen N et al. Warfarin induced calciphylaxis. *The Journal of Rheumatology* 41: 1549 abstr. 208, No. 7, 1 Jul 2014.
- ⁶ Lee C et al. Warfarin-associated calciphylaxis in a patient with normal renal function. *Vascular Medicine* 19: 329-330, No. 4, Aug 2014.
- ⁷ Kwong AJ et al. Calciphylaxis in patient without renal failure. *Journal of General Internal Medicine* 29 (Suppl.):S327, No. 1, Apr 2014.
- ⁸ Spanakiss EK et al. Nonuremic calciphylaxis precipitated by teriparatide [rhPTH(1-34)] therapy in the setting of chronic warfarin and glucocorticoid treatment. *Osteoporosis International* 25: 1411-1411, No. 4, Apr 2014.
- ⁹ Thet Z et al. A case report of calciphylaxis: Sequential calciphylaxis and warfarin induced skin necrosis. *Nephrology* 18 (Suppl. S1): 75 abstr. 240, Sep 2013.
- ¹⁰ Saifan C et al. Warfarin-induced calciphylaxis: A case report and review of literature. *International Journal of General Medicine* 6: 665-669, 9 Aug 2013.
- ¹¹ Hafji J et al. Warfarin-induced calciphylaxis successfully treated with sodium thiosulphate. *Australasian Journal of dermatology* 54: 133-135, No. 2, May 2013.
- ¹² Baldwin C et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: A report of 7 cases. *American Journal of Kidney Diseases* 58: 988-991, No. 6, Dec 2011.
- ¹³ Cadavid JC et al. Warfarin-induced pulmonary metastatic calcification and calciphylaxis in a patient with end-stage renal disease. *Chest* 139: 1503-1506, No. 6, Jun 2011.
- ¹⁴ Banerjee C et al. Atypical calciphylaxis in a patient receiving warfarin then resolving with cessation of warfarin and application of hyperbaric oxygen therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis* 16: 345-350, No. 3, Jun 2010.
- ¹⁵ Swanson AM et al. Calciphylaxis associated with chronic inflammatory conditions, immunosuppression therapy, and normal renal function: a report of 2 cases. *Archives of Dermatology* 145: 723-725, No. 6, Jun 2009.
- ¹⁶ Asobie N et al. Calciphylaxis in a diabetic patient provoked by warfarin therapy. *Clinical and Experimental Dermatology* 33: 324-344, No. 3, May 2007.
- ¹⁷ Almafragi A et al. Calciphylaxis in a cardiac patient without renal disease. *Acta Cardiologica* 64: 91-93, No. 1, feb 2009.
- ¹⁸ Huang Y-C et al. Warfarin-induced calciphylaxis in a chronic hypercalcemic patient. *Indian Journal of Dermatology, venereology and Leprology* 79: 135: No. 1, Jan-Feb 2013.

Fator VIII recombinante

Risco de desenvolvimento de anticorpos



Leitura Rápida

Não parece haver diferenças significativas entre os diversos medicamentos contendo Fator VIII recombinante em termos de risco de desenvolvimento de anticorpos em doentes com hemofilia A grave.

O desenvolvimento de inibidores do Fator VIII está associado a uma redução do efeito hemostático do mesmo, sendo a complicação mais grave e desafiante do tratamento da hemofilia A. Normalmente ocorre durante a fase inicial de exposição ao factor VIII, ou seja, em crianças pequenas.

Foi concluída a revisão de uma meta-análise para avaliar o risco de desenvolvimento de anticorpos contra os medicamentos de factor VIII recombinante em doentes com hemofilia A grave não tratados anteriormente (nível de factor VIII <1%). Os medicamentos incluídos nesta meta-análise foram os medicamentos centralizados contendo octocog alfa (Advate, Helixate Nexgen e Kogenate Bayer) e moroctog alfa (Refacto e Refacto AF), bem como outros factores anti-hemofílicos recombinantes autorizados a nível nacional.¹⁻³

Apesar de aquela meta-análise ter sido adequadamente conduzida, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) notou algumas limitações incluindo a possibilidade de confundimento residual. Concluiu-se que os resultados da meta-análise não confirmavam aumento do risco de desenvolvimento de inibidores em doentes com hemofilia A grave não tratados anteriormente, para o Kogenate Bayer ou Helixate NexGen, quando comparados com outros medicamentos de factor VIII recombinante. Estas conclusões estão de acordo com as conclusões de uma anterior [revisão de 2013](#) para estes medicamentos.

Márcia Silva

REFERÊNCIAS

¹ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231-9.

² Collins PW et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014; 124(23): 3389-97.

³ Calvez T et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 124(23): 3398-408

RAM na Literatura



Exposição única a anestesia geral na infância aparentemente não associada a *outcomes* neurocognitivos negativos até à adolescência

Neste interessante e original estudo, os autores investigaram se uma exposição única a anestésicos em crianças pequenas de resto saudáveis estaria associada a perturbação do desenvolvimento neurocognitivo e comportamento anormal mais tarde na infância.

Para tal recorreram a uma coorte de pares de irmãos até aos 36 meses de idade e em que um deles fora submetido a anestesia geral por hérnia inguinal (idade média na altura da cirurgia: 17,3 meses). No momento do estudo, os sujeitos já tinham entre 8 e 15 anos de idade e o *outcome* de “função cognitiva global” foi estudado prospetivamente com dados retrospectivos desde a data da exposição à anestesia.

Não se verificaram diferenças significativas entre os pares de irmãos nos scores de QI, designadamente em termos de memória/aprendizagem, velocidade motora/de processamento, função visuoespacial, atenção, função executiva, linguagem, comportamento. Será relevante que futuros estudos possam vir a abordar as exposições repetidas ou prolongadas e subgrupos de vulnerabilidade especial.

Sun LS et al. *JAMA*. 2016;315(21):2312-2320

Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Eliquis (apixabano)	Informação para o médico Guia do prescriptor – 4.ª versão Publicado a 10-08-2016
Exelon/Prometax (rivastigmina)	Informação para o doente Cartão de memória para o doente – 3.ª versão Publicado a 19-07-2016
Keytruda (pembrolizumab)	Informação para o médico Brochura de informação para profissionais de saúde – 2.ª versão Informação para o doente Brochura de informação para o doente – 2.ª versão Cartão de alerta para o doente – 2.ª versão Publicados a 01-07-2016
Opdivo (nivolumab)	Informação para o médico Guia de controlo de reações adversas imunitárias para o médico 3.ª versão Informação para o doente Cartão de alerta do doente – 3.ª versão Publicados a 19-08-2016
Pamidronato Hikma (pamidronato de sódio)	Informação para o doente Cartão de alerta para o doente – 1.ª versão Publicado a 04-07-2016
Pradaxa (dabigatrano)	Informação para o médico Guia de prescrição (FANV, TVP e EP) (indicações cardiovasculares) 9.ª versão Guia de prescrição para a prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos – 9.ª versão Publicados a 06-07-2016
Rivastigmina Mylan (rivastigmina)	Informação para o doente Cartão de memória para o doente – 1.ª versão Publicado a 26-08-2016
Tarceva (erlotinib, cloridrato)	Informação para os profissionais de saúde Material educacional para profissionais de saúde sobre recomendações de dose e abordagem da doença pulmonar intersticial (DPI) – 3.ª versão Publicado a 19-08-2016

Compilado por Magda Pedro

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde



Medicamento (DCI)	Clique no assunto para pormenores
Adempas (riociguat)	Nova contraindicação em doentes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas Publicada a 05-07-2016
Zydelig (idelalisib)	Atualização de recomendações (indicações, profilaxia para PPJ, monitorização clínico-laboratorial regular) Publicada a 22-08-2016

Compilado por Ana Sofia Martins