

## Antivirais de ação direta (hepatite C) risco de reativação de hepatite B



### Leitura Rápida

Está recomendada a pesquisa do vírus da hepatite B no início do tratamento com DAAV para a hepatite C, assim como a monitorização dos doentes coinfectados com ambos os vírus. Não é claro o risco eventual de carcinoma hepatocelular em doentes tratados com DAAV, aguardando-se dados adicionais neste âmbito.

Os antivirais de ação direta (DAAV – direct acting antivirals) para a hepatite C autorizados na União Europeia são: Daklinza (daclatasvir), Epclusa (sofosbuvir + velpatasvir), Exviera (dasabuvir), Harvoni (ledipasvir + sofosbuvir), Olysio (simeprevir), Sovaldi (sofosbuvir), Viekirax (ombitasvir + paritaprevir + ritonavir) e Zepatier (elbasvir + grazoprevir).

Sabe-se que a coinfeção com os vírus das hepatites B e C tende a suprimir o vírus B. Pensa-se que a reativação da hepatite B seja consequência, quer da redução rápida da carga de vírus da hepatite C que é induzida pelo tratamento com os DAAV, quer do facto de os DAAV para a hepatite C não serem ativos contra o vírus da hepatite B.

A EMA concluiu uma avaliação do risco de carcinoma hepatocelular e de reativação da hepatite B associados ao uso de antivirais de ação direta, utilizados no tratamento da hepatite C crónica. Confirmou-se o **risco de reativação da hepatite B**, recomendando-se assim a pesquisa deste vírus em todos os doentes no início do tratamento, assim como a monitorização dos doentes coinfectados com os vírus das hepatites B e C, de acordo com as orientações clínicas atuais. Apesar da frequência da reativação da hepatite B ser aparentemente baixa, foi recomendada a inclusão destas advertências no RCM (Resumo das Características do Medicamento) e no FI (Folheto Informativo) destes medicamentos.

Quanto ao **risco de carcinoma hepatocelular** em doentes tratados com DAAV, concluiu-se serem necessários estudos adicionais para avaliar o risco de recorrência ou de aparecimento inicial (de novo). As empresas que comercializam estes medicamentos serão responsáveis pela realização de um estudo prospetivo para avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular previamente tratado e um estudo de coorte prospetivo em doentes com cirrose para avaliar a incidência e o tipo de carcinoma hepatocelular de novo.

Sílvia Duarte

## Contactos das Unidades de Farmacovigilância

### Unidade de Farmacovigilância de Guimarães:

Hospital de Guimarães  
Rua dos Cutileiros, Creixomil – 4835-044 Guimarães  
Tel: 253 421 303 / 910 375 762 – Fax: 253 513 592  
E-mail: farmacovigilancia@hospitaldeguimaraes.min-saude.pt

### Unidade de Farmacovigilância do Porto:

Faculdade de Medicina da Universidade de Porto  
Rua Doutor Plácido da Costa – 4200-450 Porto  
Tel: 220 426 952/220 426 943 – Fax: 225 513 682  
E-mail: ufn@med.up.pt  
Site: www.ufn.med.up.pt

### Unidade de Farmacovigilância de Coimbra:

AIBILI  
Azinhaga de Santa Comba, Celas – 3000-548 Coimbra  
Tel: 239 480 138/111 – Fax: 239 480 117  
E-mail: ufc@aibili.pt  
Site: http://www.ufc.aibili.pt

### Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior:

Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior  
Av. Infante D. Henrique – 6200-506 Covilhã  
Tel: 275 329 070  
E-mail: ufarmabi@ubi.pt

### Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém:

Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa  
Av. das Forças Armadas – 1649-019 Lisboa  
Tel: 217 971 340 – Fax: 217 971 340  
E-mail: ufs@ff.ulisboa.pt  
Site: http://ufs.ff.ul.pt

### Unidade de Farmacovigilância de Lisboa:

Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
Av. Prof. Egas Moniz – 1649-028 Lisboa  
Tel: 217 802 127 / 0 (ext. 44136 / 7) – Fax: 217 802 129  
E-mail: uflvt@sapo.pt

### Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Alentejo:

Universidade do Algarve  
Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina (DCBM)  
Campus de Gambelas, ala norte do edifício 2, sala 2.52 – 8005-139 Faro  
Tel: 289 800 900 (ext: 7420)  
E-mail: falgarvealentejo@gmail.com



### INTERAÇÕES

- Pode ocorrer interação medicamentosa entre os antiviricos de ação direta (**DAAV**) utilizados no tratamento da hepatite C e os antagonistas da vitamina K (como a **varfarina**), com **redução do INR**.

[BoIFVG 4-2016](#)

- O **CLOPIDOGREL** pode inibir a metabolização hepática da **repaglinida**, **potenciando** a sua ação.

[BoIFVG 1-2016](#)

- O **COBICISTATO**, utilizado como potenciador farmacocinético como parte de uma terapêutica de associação de antirretrovirais em adultos com infecção pelo HIV-1, pode **interagir com os corticosteroides** resultando num aumento do risco de efeitos adversos a nível suprarrenal.

[BoIFVG 6-2016](#)

- A tetraciclina **TIGECICLINA** pode estar associada à **redução dos níveis séricos de fibrinogénio**.

[BoIFVG 4-2016](#)

- Setenta por cento dos casos de indução de **PROLONGAMENTO DO QT por fármacos** ocorre na presença de dois ou mais fatores de risco. É recomendado que os doentes em risco e sem alternativa terapêutica, façam um ECG prévio de base e depois de seguimento, particularmente quando o fármaco atinge o seu **steady state**. Valores de QTc de alarme: a partir de 470-500 ms no homem ou 480-500 ms na mulher, OU prolongamento da ordem de 60 ms ou mais [  $QTc = QT + 0,154(1-RR)$  ].

[BoIFVG 6-2016](#)

### REATIVAÇÃO VIRAL

- 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 TIROSINACINASES Bcr-Abl**.

[BoIFVG 1-2016](#)

- 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 deteção precoce da leucoencefalopatia multifocal progressiva (**LMP**).

[BoIFVG 1-2016](#)

- 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.

[BoIFVG 1-2016](#)

- A **AGOMELATINA**, agente melatoninérgico e antagonista 5-HT<sub>2c</sub>, à semelhança de outros antidepressivos, parece poder associar-se, em casos raros, à ocorrência de **retenção urinária**.

[BoIFVG 3-2016](#)

- A permanência de tubo de bomba de administração de **DUODOPA** no intestino poderá estar associada à ocorrência de reações adversas intestinais incluindo **intussusceção**.

[BoIFVG 1-2016](#)

- O agente de hemostase e “colagem” de tecidos **TachoSil®** usado em cirurgia pode estar associado à ocorrência de obstrução intestinal por formação de **aderências**.

[BoIFVG 2-2016](#)

- Uma recente meta-análise em *The Lancet* aponta para um aumento do risco de cancro do ovário associado à utilização de **terapêutica hormonal de substituição (THS) pós-menopáusia**. Não se tem a certeza sobre até que ponto a relação poderá 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.

[BoIFVG 1-2016](#)

- A exposição ao **MITOTANO** ao longo de meses parece poder associar-se à ocorrência de **quistos dos ovários**, frequentemente bilaterais, acompanhados de alterações hormonais ováricas e gonadotrópicas.

[BoIFVG 2-2016](#)

- Os **CORTICOSTEROIDES POR VIA INALATÓRIA** continuam a estar indicados para a DPOC, mas há que se estar atento ao risco eventual de **pneumonia**, tanto mais que as suas manifestações se podem sobrepor às da doença de base.

[BoIFVG 2-2016](#)

- A **calcifilaxia** é uma síndrome rara de calcificação vascular e necrose cutânea, de elevada mortalidade e de fisiopatologia relativamente obscura, 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.

[BoIFVG 3-2016](#)

- 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.

[BoIFVG 3-2016](#)

- Os doentes com indicação para **metformina** podem beneficiar da terapêutica com este fármaco **inclusivamente quando com função renal apenas moderadamente reduzida** (TFG/GFR = 30-59 ml/min). Deve ser monitorizada a sua função renal antes do início do tratamento e depois anualmente.

[BoIFVG 4-2016](#)

Nova posologia a ser publicada em breve para medicamentos contendo **metformina como agente único**:

TFG ml/min	Dose máxima diária total (a dividir em 2 a 3 doses diárias)	Considerações adicionais
60-89	3 000 mg	Redução da dose deve ser considerada em caso de agravamento da função renal.
45-59	2 000 mg	Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.
30-44	1 000 mg	
<30		A metformina está contraindicada.

Nota: No caso de medicamentos de **libertação prolongada**, não se aplica a divisão em 2 a 3 doses diárias e, para os doentes com TFG de 60-89 ml/min, a dose será a mesma que está atualmente aprovada para adultos com função renal normal.

No caso de medicamentos em **combinação de dose fixa** contendo metformina, aplicar-se-á:

TFG ml/min	Metformina
60-89	A dose máxima diária é de 3 000 mg. Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.
45-59	A dose máxima diária é de 2 000 mg. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.
30-44	A dose máxima diária é de 1 000 mg. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.
<30	A metformina está contraindicada.

- A ocorrência, no início de um tratamento com **FLUCLOXACILINA**, de um quadro febril associado a eritema generalizado, pode refletir uma **pustulose exantematosa generalizada aguda**. A descontinuação do antibiótico deverá ser definitiva.

[BolFVG 6-2016](#)

- Foram reportados casos de **hepatotoxicidade grave** (incluindo casos fatais), de instalação muito rápida, em doentes com **síndrome de Cockayne**, após o início de terapêutica com **METRONIDAZOL** sistémico.

[BolFVG 6-2016](#)

## PROBLEMAS DE USO

- O **abuso ou mau uso de LOPERAMIDA** em doses elevadas poderá estar associado à ocorrência de reações cardíacas graves como *torsades de pointes*.

[BolFVG 6-2016](#)

- A rotulagem e cartonagem da solução oral de **LEVETIRACETAM (Keppra®)** foi otimizada com códigos de cores e grafismo explicativo, no sentido de minimizar o risco de **sobredosagem acidental**, sobretudo em crianças, por uso de seringa errada ou erro de medição.

[BolFVG 4-2016](#)


## RETIRADA DE MERCADO

- O medicamento **Locabiosol 125 mcg® (FUSAFUNGINA)**, solução para pulverização bucal ou nasal, foi retirado do mercado, devido ao risco de reações **alérgicas graves** em contraposição com evidência limitada dos benefícios terapêuticos.

[BolFVG 2-2016](#)

## Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Quetiapina Ciclum (quetiapina)	 <b>Informação para o médico</b> <a href="#">Informação importante de segurança para médicos prescritores – 1.ª versão aprovada em dezembro de 2016</a> <i>Para médicos das especialidades de psiquiatria, neurologia, medicina interna e medicina geral e familiar.</i> Publicado a 22-12-2016

## Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Ammonaps (fenilbutirato de sódio)	<a href="#">Comprimidos e granulado apenas devem ser utilizados quando não existe alternativa terapêutica</a> Publicada a 22-12-2016

Compilado por Magda Pedro

## 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, Vanda Araújo

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

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed

no LinkedIn 

e Twitter 

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