

Metotrexato: risco de hemorragia alveolar pulmonar



Leitura Rápida

Tem sido notificada hemorragia alveolar pulmonar com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas. A sua incidência é desconhecida.

O metotrexato é um agente antineoplásico e imunomodulador que atua como um antagonista do ácido fólico, interferindo assim com a síntese e reparação do ADN e com a replicação celular. Está autorizado na UE para dois grupos de indicações, com diferentes esquemas de administração: a) Tratamento oncológico, incluindo coriocarcinoma e neoplasias hematológicas como leucemia linfoblástica aguda e linfoma não-Hodgkin, com frequência diária de tratamento, e b) Tratamento de doenças autoimunes, geralmente nas suas formas graves ou recalcitrantes que requerem terapia imunossupressora, como é o caso da artrite reumatoide e da psoríase, geralmente em esquemas de tratamento semanal.

A toxicidade pulmonar é um risco bem conhecido associado a esta substância ativa. No entanto, a hemorragia alveolar pulmonar, que requer normalmente tratamento imediato, não está descrita na informação dos medicamentos que contêm metotrexato.

Foram notificados 17 casos pós-comercialização com metotrexato, incluindo 5 casos de literatura. Onze foram co-notificados com doença pulmonar intersticial.

Tendo em consideração a informação disponível na base de dados europeia *EudraVigilance* e na literatura, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda a atualização da informação dos medicamentos que contêm metotrexato para as diferentes indicações. Assim, passará a constar o seguinte na secção de Advertências e Precauções Especiais de Utilização (4.4) dos Resumos das Características do Medicamento (RCM):

Adicionalmente, tem sido notificada hemorragia alveolar pulmonar com metotrexato utilizado em indicações reumatológicas e outras relacionadas. Este acontecimento pode também estar associado com vasculite e outras comorbilidades. Quando se suspeita de hemorragia alveolar pulmonar, deve ser considerada imediatamente a realização de exames complementares para confirmar o diagnóstico.

Os casos notificados têm evidências suficientemente fortes apenas para os **medicamentos com indicações terapêuticas não estritamente oncológicas**, pelo que passará a constar na secção 4.8 de Contraindicações do RCM destes medicamentos o efeito indesejável hemorragia alveolar pulmonar com frequência desconhecida.

Elsa de Fátima Costa

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Miguel Antunes, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
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

LinkedIn

Twitter

Facebook

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



REPÚBLICA
PORTUGUESA
SAÚDE



SNS
SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Infarmed 25⁺
Autoridade Nacional do Medicamento
e Produtos de Saúde, I.P.

Levetiracetam: condições para utilização segura durante a gravidez



Leitura Rápida

O levetiracetam administrado durante a gravidez em monoterapia não parece estar associado a teratogenicidade para o feto ou a perturbações do neurodesenvolvimento de crianças expostas *in utero*. Tais riscos não se podem, no entanto, excluir totalmente, pelo que a utilização de levetiracetam durante a gravidez deve ser devidamente ponderada e as mulheres adequadamente informadas e aconselhadas.

O levetiracetam, um antiepiléptico de mecanismo de ação ainda não totalmente compreendido, está indicado no tratamento em monoterapia de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo, e no tratamento adjuvante de outras crises epilépticas desde a infância e adolescência.

Conforme acordado com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a informação do medicamento levetiracetam (Keppra®) foi revista recentemente. Uma reavaliação cumulativa dos dados de mulheres grávidas expostas a monoterapia (mais de 1.800, incluindo mais de 1.500 exposições durante o primeiro trimestre), não sugeriu um aumento no risco de malformações congénitas *major*. Os estudos epidemiológicos disponíveis (em cerca de 100 crianças expostas *in utero*) também não sugerem um aumento do risco de perturbações ou atrasos no neurodesenvolvimento.

Não foi, portanto, encontrada **evidência** de um problema de segurança em termos de **teratogenicidade** ou de **toxicidade no neurodesenvolvimento** associado a **monoterapia** com levetiracetam. No entanto, os dados disponíveis não foram considerados suficientes para excluir totalmente estes riscos.

O tratamento com levetiracetam deverá ser sempre **revisto por um especialista** quando uma doente com epilepsia estiver a planear engravidar, devendo a mesma ser aconselhada sobre os riscos conhecidos. O medicamento pode ser usado durante a gravidez se, após avaliação cuidadosa, for considerado clinicamente necessário, e tendo em consideração as seguintes **recomendações**:

- Usar a **dose eficaz mais baixa**;
- Quando possível, preferir a **monoterapia** (a terapêutica com vários medicamentos antiepilépticos poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia);
- Garantir uma **monitorização clínica adequada**, pois as alterações fisiológicas durante a gravidez poderão diminuir a relação dose/concentrações plasmáticas de levetiracetam (especialmente durante o 3.º trimestre).

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) de Keppra® (levetiracetam) foram atualizados em consonância.

Ana Severiano

O que significam?



AIM Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** Marketing Authorisation

EMA Agência Europeia do Medicamento – do inglês *European Medicines Agency*

FI Folheto Informativo – em inglês *PIL Patient Information Leaflet*

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** Adverse Drug Reaction

RCM Resumo das Características do Medicamento – em inglês **SmPC** Summary of Product Characteristics

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação online
Ácido cólico Kolbam	Médicos: hepatologistas e pediatras	Material educativo 02-07-2018
Adalimumab Humira	Doentes/Prestadores de cuidados	Guia de administração para os doentes pediátricos 01-06-2018
Alemtuzumab Lemtrada	Médicos: neurologistas	Guia Lista de verificação para o prescriptor
	Doentes	Cartão de Alerta Guia do Doente 22-06-2018
Bupropiom + Naltrexona Mysimba	Médicos: especialistas de medicina geral e familiar, endocrinologia, cirurgia geral e psiquiatria	Lista de verificação para o prescriptor 25-06-2018
Dabigatrano etexilato Pradaxa, 110 mg e 150 mg	Médicos: medicina geral e familiar, cardiologia, medicina interna, neurologia, hematologia, patologia clínica, gastroenterologia, imuno-hemoterapia, anestesiologia, cirurgia vascular, neurocirurgia e cirurgia geral.	Guia de prescrição nas indicações cardiovasculares (FANV, TVP e EP)
Pradaxa, 75 mg e 110 mg	Médicos: ortopedia	Guia de Prescrição na indicação prevenção primária de fenómenos tromboembólicos venosos em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva total da anca ou a artroplastia eletiva total do joelho 10-07-2018
Dronedarona Multaq	Médicos	Guia do prescriptor 04-07-2018
Efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil Efavirenz + emtricitabina + tenofovir Mylan	Médicos: que fazem o seguimento de doentes com infeção por VIH e VHB (especialistas de infeciologia, medicina interna, gastroenterologia e pediatria)	Recomendações sobre controlo renal e ajuste posológico em doentes adultos a tomar medicamentos com Tenofovir Disoproxil 01-06-2018
Emtricitabina + tenofovir disoproxil Emtricitabina + tenofovir Mylan		
Tenofovir disoproxil Tenofovir Mylan		

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
Emtricitabina + tenofovir Truvada	Médicos: potenciais prescritores do medicamento em PrEP (pré-exposição), nomeadamente especialistas em infeciologia, medicina interna e pediatria	Brochura educativa Lista de verificação
	Indivíduos em risco	Brochura educativa sobre pré-exposição Cartão lembrete sobre pré-exposição 07-06-2018
Insulina glargina Toujeo 300 U/ml solução injetável em caneta pré-cheia	Médicos: de endocrinologia, medicina interna e clínica geral	Guia
	Doentes e/ou Cuidadores	Guia 04-07-2018
Ipilimumab Yervoy	Profissionais de saúde: serviços de dermatologia, oncologia, hospitais de dia e serviços farmacêuticos dos hospitais em que se espera a prescrição ou utilização de Yervoy	Guia para Prescrição
	Doentes	Guia informativo Cartão de Alerta 02-07-2018
Levonogestrel Jaydess Kyleena	Médicos: ginecologistas, obstetras e médicos de medicina geral e familiar que realizem consultas de planeamento familiar	Diferenciação entre Jaydess, Kyleena e outros dispositivos de libertação intrauterinos 04-06-2018
	Médicos: especialistas em oncologia, onco-hematologia pediátrica	Brochura informativa 04-06-2018
Nilotinib Tasigna	Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares	
	Doentes	Brochura sobre como lidar com a sua medicação 01-06-2018
Romiplostim Nplate	Médicos: prescritores	Calculadora de dose
	Profissionais de saúde: médicos prescritores e outros profissionais de saúde responsáveis pela reconstituição e administração	Lista de verificação para a autoadministração Seleção e formação de doentes adultos para administração em casa
	Doentes: selecionados para autoadministração	Diário de autoadministração para doentes adultos
		Guia passo-a-passo para a preparação e administração em casa
		Guia rápido Superfície de preparação 07-06-2018

RAM na Literatura

Revisão técnica de notificações com contacto do notificador melhora nível de informação dos casos



Para que as notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) possam ser adequadamente avaliadas é frequentemente necessário obter dados adicionais sobre o caso inicialmente notificado. Os autores deste estudo retrospectivo realizado sobre quatro anos de notificações de utentes de um centro de farmacovigilância francês, avaliaram o grau de informação (*informativeness*) das notificações iniciais de casos de RAM, antes e depois da revisão por um avaliador de farmacovigilância.

O número de elementos chave de informação aumentou após aquela revisão. Assim, por exemplo, os dados sobre o hiato temporal entre início da exposição ao medicamento e início da RAM, que se encontravam disponíveis em apenas 51% das notificações, passaram a ser conhecidos em 83% dos casos após a revisão dos mesmos. Os antecedentes clínicos e medicamentos concomitantes do doente, que não estavam disponíveis inicialmente em 3 em cada 4 notificações, foram incluídos pela revisão, reduzindo-se a sua ausência para apenas 30% dos casos.

Em geral, o contacto *a posteriori* com o notificador aumentou o grau de informação disponível nas notificações em mais de 90% dos casos. A educação dos doentes/notificadores pré-notificação e a intervenção técnica para obtenção de dados adicionais pós-reportage são estratégias que os autores consideram poder melhorar a *informativeness* das notificações de RAM.

Kheloufi F et al. Informativeness of patient initial reports of adverse drug reactions. Can it be improved by a pharmacovigilance centre?. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(8), 1009-18

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
Atezolizumab Tecentriq	Médicos: oncologistas e urologistas Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos dos hospitais	<u>Restrição da indicação para o tratamento de doentes adultos com carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina</u> 02-07-2018
Nusinersen Spinraza	Médicos: neurologistas e neuropediatras	<u>Casos notificados de hidrocefalia comunicante, não relacionada com meningite ou hemorragia, em doentes com atrofia muscular espinhal</u> 30-07-2018
Pembrolizumab Keytruda	Médicos: neurologistas e neuropediatras Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares	<u>Restrição da indicação para o tratamento de carcinoma urotelial localmente avançado ou metastático, em adultos que não são elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina</u> 09-07-2018
Ulipristal Esmya	Médicos: de ginecologia/obstetrícia, hepatologia/gastroenterologia, clínica geral; Sociedades Portuguesas de Ginecologia (SPG), Medicina da Reprodução (SPMR), Contraceção (SPDC), Gastroenterologia (SPG); Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia (FSPOG); Direções Clínicas Farmacêuticos: de farmácia comunitária e hospitalar	<u>Nova contraindicação, requisitos para monitorização e restrição na indicação</u> 30-07-2018