



Ministério da Saúde

# boletim de FARMACOVIGILÂNCIA

VOLUME 7 - NÚMERO 2 - 2º TRIMESTRE 2003



infarmed  
Instituto Nacional  
da Farmácia  
e do Medicamento



MINISTÉRIO DA SAÚDE

## Anotações do Editor

Em antecipação da comercialização em Portugal das vacinas hexavalentes, o Infarmed está atento à evolução do seu perfil de segurança, o qual à partida apresenta o atractivo prático de abranger numa só administração uma proporção significativa de patologias infecciosas cuja profilaxia está prevista no PNV (Plano Nacional de Vacinação).

Uma chamada de atenção para uma interacção medicamentosa importante da repaglinida, agente hipoglicemiante que também não se encontra comercializado em Portugal, mas com o qual os profissionais de saúde poderão contactar em virtude da mobilidade dos pacientes no espaço europeu.

Uma revisão recente do perfil de segurança da terapêutica anti-retroviral combinada, no campo cardiovascular, vem deixar uma nota, no imediato, relativamente tranquilizadora. Boas notícias também para os diabéticos com retinopatia: a razão risco-benefício aponta para que eles também recebam fibrinólise precoce no contexto do enfarte agudo do miocárdio.

Devido a hepatotoxicidade potencialmente fatal, foi a suspensão da comercialização dos medicamentos contendo o uricosúrico benzobromarona.

## Vacinas Hexavalentes: Preocupações, mas Condições de Utilização Mantêm-se

Hexavac® e Infanrix Hexa® são vacinas hexavalentes já autorizadas mas ainda não comercializadas em Portugal\* que conferem protecção potencial simultaneamente contra a difteria, o tétano, a poliomielite, a tosse convulsa, a hepatite B e a infecção pelo *Haemophilus influenzae* tipo B (nomeadamente, meningite).

Estima-se que, ao longo de dois anos e meio, 8,7 milhões de doses de vacinas tenham já sido administradas em todo o mundo, o que corresponde aproximadamente a 3 milhões de crianças vacinadas. Foram notificados 5 casos fatais, ocorridos em crianças, num intervalo de tempo de 24h após exposição a vacinas hexavalentes. A EMEA, em Março/Abril de 2003, reuniu um painel de peritos para investigar a eventual relação entre as referidas vacinas e as mortes notificadas.

Considerou-se que os benefícios da vacinação em geral ultrapassam largamente os eventuais riscos, quer individualmente, quer na população em geral, pelo que a vacinação deverá manter-se de acordo com os programas de vacinação nacionais, incluindo as vacinas hexavalentes.

Não é possível estabelecer ou excluir a associação causal dos casos fatais referidos com as vacinas hexavalentes. Nalguns casos a síndrome de morte súbita, uma infecção viral, uma disfunção metabólica, reacções alérgicas ou obstrução das vias aéreas, foram consideradas causas plausíveis (mas não definitivas) de morte.

Actualmente não se considera necessário proceder a qualquer alteração às presentes condições de utilização destes medicamentos, recomendando-se que as condições de utilização sejam seguidas pelos profissionais de saúde.

2003/Abr

\*Ambas foram autorizadas pela Comissão Europeia em 23 de Outubro de 2003. As autorizações aplicam-se a todos os 15 Estados Membros da UE, embora estejam comercializadas apenas em alguns. A Hexavac® (Aventis Pasteur MSD) é comercializada como suspensão injectável na Áustria, França, Alemanha, Grécia, Itália, Espanha e Suíça, bem como em mais 15 países do mundo. A Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline) é comercializada como pó e suspensão para suspensão injectável, na Bélgica, França, Alemanha, Grécia, Itália, Luxemburgo e Espanha, para além de mais 33 países do resto do mundo.

## Repaglinida e Gemfibrozil: Contra-indicado o seu Uso Concomitante

Num artigo recente de Niemi et al.<sup>1</sup>, sugere-se que o efeito hipoglicemiante da repaglinida poderá ser marcadamente aumentado e prolongado quando administrado concomitantemente com gemfibrozil, com conseqüente agravamento do risco de hipoglicemia grave. Adicionalmente, foram notificados 5 casos de hipoglicemia grave em doentes a quem foram administrados repaglinida e gemfibrozil concomitantemente.

Assim, e de acordo com a recomendação do CPMP, o Infarmed alertou para a contra-indicação do uso concomitante de repaglinida e gemfibrozil.

A repaglinida está indicada na diabetes tipo 2, isoladamente ou em combinação com metformina. Encontra-se actualmente comercializada em todos os Estados-Membros da União Europeia (à excepção de Portugal), na Noruega e na Islândia, com as designações de marca Novonorm® e Prandin®.

2003/Mai

1. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003; 46 (3): 347-351.

**FICHA TÉCNICA** | **Directora:** Dr.ª Regina Carmona **Editor:** Dr. Rui Pombal **Apoio Editorial:** Dr.ª Paula Roque **Corpo Redactorial:** Dr.ª Ana Araújo, Dr.ª Catarina Godinho, Dr.ª Cecília Lima, Dr.ª Cláudia Bicho, Dr.ª Cristina Rocha, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dr.ª Fátima Vaz, Dr.ª Isabel Afonso, Dr.ª Isabel Vieira, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr.ª Paula Roque, Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr.ª Regina Carmona, Dr.ª Sílvia Gomes, Dr.ª Sofia Borges, Prof. Doutor Vasco Maria; **Conselho Consultivo:** Dr. Faria Vaz; Dr.ª Ana M. Corrêa Nunes; Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J.M. de Sousa Pinto; Dr. J.C.F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED-Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt.; **Design Gráfico:** Gonçalo Tenreiro; **Produção Gráfica:** PROS - Promoções e Serviços Publicitários.

## **Complicações Metabólicas e Cardiovasculares na Terapêutica Anti-retroviral Combinada em Doentes Infectados com VIH**

A terapêutica anti-retroviral combinada tem aumentado significativamente a sobrevivência dos doentes infectados com VIH, mas têm sido observados efeitos secundários metabólicos associados. Alguns destes efeitos secundários são factores de risco conhecidos de doença cardiovascular, tais como a dislipidemia, a resistência à insulina e a diabetes mellitus. Estes factos, conjuntamente com a notificação de casos de doença cardiovascular e cerebrovascular associados quer ao tratamento crónico, quer à infecção VIH por si mesma, suscitaram preocupações quanto aos efeitos adversos da terapêutica anti-retroviral combinada de longa duração e em relação à abordagem destes doentes.

Após as primeiras observações de lipodistrofia, em 1998, a EMEA, solicitou a todos os titulares de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV, que respondessem a uma série de questões relativas à prevalência e, especialmente, à incidência de complicações cardiovasculares a longo prazo e em relação às alterações na constituição corporal e anomalias metabólicas associadas à terapêutica anti-retroviral combinada.

Em Fevereiro de 2003 os resultados dos estudos actualmente disponíveis (principalmente os estudos de coortes DAD<sup>1</sup> e VA<sup>2</sup>) foram apresentados ao CPMP pelos principais investigadores e pelos titulares de AIM.

### **Conclusões do CPMP:**

- Os resultados disponíveis dos ensaios elaborados demonstram que a **relação benefício-risco** do tratamento anti-retroviral é **claramente favorável**.
- Até à data, os **efeitos cardiovasculares deletérios** a longo prazo da terapêutica anti-retroviral combinada nos doentes infectados com HIV **não foram demonstrados de forma conclusiva**. Entretanto, o risco absoluto de enfarte do miocárdio é baixo e os resultados actuais não deverão motivar suspensão da terapêutica anti-retroviral combinada, quando esta for indicada.
- Os **estudos em curso** para a avaliação das complicações cardiovasculares a longo prazo (DAD e VA) irão continuar até pelo menos Janeiro de 2005.

2003/Mai

## **Benzobromarona: Suspensão por Hepatotoxicidade Grave**

A benzobromarona (Acifugan® e Harpagin®) é um derivado dos benzofuranos utilizado no tratamento crónico da hiperuricemia/gota, bem como em rádio - e quimioterapia, pelas suas propriedades uricosúricas.

Na sequência de um processo de reavaliação do benefício-risco do tratamento com benzobromarona concluiu-se que, face ao risco de ocorrência de lesões hepáticas graves, nomeadamente **hepatite fulminante e insuficiência hepática aguda**, nalguns casos fatais, a relação benefício-risco é actualmente considerada desfavorável, tanto mais que existem alternativas terapêuticas no mercado que não apresentam os riscos associados à benzobromarona. Assim, o Infarmed suspendeu em Maio as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo benzobromarona, tendo já em Abril o detentor de AIM interrompido a sua comercialização.

2003/Mai

## **Agentes Fibrinolíticos no EAM: Retirada Contra-indicação na Diabetes/Retinopatia Diabética**

Os agentes fibrinolíticos - activadores do plasminogénio - de utilização intravenosa (**tecteplase, reteplase, alteplase, anistreplase, estreptoquinase e uroquinase**) estão indicados no tratamento do enfarte agudo do miocárdio (EAM). A evidência e dados de notificação disponíveis apontam para que o aumento da probabilidade de sobrevivência e a redução de morbilidade cardíaca prevaleça sobre o risco de hemorragia intraocular para o doente diabético, quando tratado precocemente com terapêutica fibrinolítica. Com efeito, tanto as linhas de orientação da Sociedade Europeia de Cardiologia (2002/Setembro) como as guidelines americanas de Cardiologia, reforçam a ideia de que a diabetes, e em particular a retinopatia diabética, não constitui uma contra-indicação para a terapêutica fibrinolítica. No contexto do tratamento do EAM, o Infarmed considerou adequado retirar a contra-indicação da utilização de terapêutica fibrinolítica em doentes diabéticos inclusive com retinopatia diabética.

2003/Fev

1. DAD – The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs - estudo alargado, prospectivo, multi-coortes, para avaliação do risco cardiovascular.

2. VA – A Retrospective Cohort Study of the Risk of Cardiovascular Events in HIV Patients on HAART.