



Notas do Editor

A segurança de um medicamento pode ser descrita simplificada-mente pelo vector resultante do equilíbrio entre os seus benefícios terapêuticos e os seus riscos mais ou menos expectáveis. A avaliação desta relação é um processo dinâmico e contínuo, tendo em vista proteger os doentes, à luz dos melhores conhecimentos disponíveis em cada momento. Se das reavaliações de segurança pode resultar a reconfirmação da pendência dos pratos da balança para o lado dos benefícios, noutros casos esse balanço vem a revelar-se desfavorável ao ponto de ser indicada a suspensão ou retirada do mercado do fármaco em questão. As tiazolidinedionas são um exemplo da primeira circunstância, enquanto lumiracoxib, clobutinol e aprotinina ilustram bem a segunda.

Ranelato de Estrôncio e DRESS

O ranelato de estrôncio é utilizado para o tratamento da osteoporo-rose nas mulheres pós-menopáusicas, para redução do risco de fracturas vertebrais e do colo do fémur. A dose diária recomenda-da é de uma saqueta de 2 g, uma vez por dia, por via oral. Dada a natureza da patologia em questão, este medicamento destina-se a uso prolongado.

Durante a monitorização pós-comercialização, foram notificados em associação com a utilização de ranelato de estrôncio, 16 casos de uma síndrome de hipersensibilidade conhecida como síndrome **DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**, incluindo 2 casos fatais.

O que significam?!

| | |
|-------------|--|
| AIM | Autorização de Introdução no Mercado |
| CHMP | Comité de Medicamentos de uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| EMEA | Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency) |
| FI | Folheto Informativo |
| RAM | Reacção Adversa Medicamentosa |
| RCM | Resumo das Características do Medicamento |

FICHA TÉCNICA | **Director:** Regina Carmona **Editor:** Rui Pombal **Apoio Editorial:** Alexandra Pêgo **Corpo Redactorial:** Alexandra Pêgo, Ana Araújo, Catarina Martins, Eugénio Teófilo, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Madalena Arriegas, Paula Roque, Pedro Marques da Silva, Regina Carmona, Susana Gonçalves **Conselho Consultivo:** Vasco Maria, Luísa Carvalho, Hélder Mota Filipe (Conselho de Administração INFARMED); Comissão de Avaliação de Medicamentos INFARMED. **Redacção e Administração:** INFARMED-Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 217 987 100, Fax. 217 987 316, correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt **Design e Produção Gráfica:** nsolutions - design e imagem, lda. **Execução Gráfica:** Tipografia Peres **Depósito Legal:** 115 099/97 **ISSN:** 0873-7118 **Tiragem:** 40.000

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF

amarelo (médicos), **roxo** (farmacêuticos) ou **branco** (enfermeiros)

Também online em:

www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reacoes_adversas/fichas_notificacao/index.html

Departamento de Farmacovigilância do INFARMED

Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 155

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971

E-mail: ufrn@med.up.pt

OU

Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129

E-mail: ufrvt@sapo.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: urfsul@ff.ul.pt

A síndrome DRESS é uma patologia rara mas grave, potencialmente fatal, de mecanismo fisiopatológico desconhecido, caracterizada pelo aparecimento de reacções cutâneas, febre, eosinofilia, adenopatias e envolvimento sistémico (ex.: hepatite, nefropatia intersticial e doença pulmonar intersticial). As manifestações clínicas ocorrem normalmente **entre 3-6 semanas após o início da terapêutica** e, na maioria dos casos, resolvem-se com a descontinuação do tratamento e com a administração de corticosteróides. A recuperação pode ser lenta, tendo sido relatados casos de recidiva da síndrome após a interrupção da corticoterapia.

Caso surja eritema cutâneo, as doentes devem ser informadas para **parar imediata e definitivamente** a toma do medicamento e consultar o seu médico. As doentes que tenham interrompido o tratamento por ocorrência de reacções de hipersensibilidade não devem reiniciar a terapêutica com ranelato de estrôncio.

Madalena Arriegas

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA

Apneia após vacinação em bebés nascidos muito prematuramente

Os bebés que nascem muito prematuramente têm geralmente um risco maior para a ocorrência de apneia, definida como uma pausa respiratória de 20 segundos ou mais, geralmente associada a bradicardia e para a qual não foi identificada nenhuma causa. Esta reacção pode ser explicada pela imaturidade do sistema respiratório e neurológico das crianças e aparentemente está relacionada com o seu grau de prematuridade.

A EMEA conduziu recentemente uma revisão dos casos de apneia em prematuros após imunização com diferentes vacinas, tendo concluído o seguinte:

* A ocorrência de apneia após a vacinação está especialmente aumentada nesta população pediátrica. Contudo considerou-se que este problema não está relacionado com nenhuma vacina em particular, mas com a **vacinação em geral** devido à imaturidade do sistema imunitário.

* Relativamente à definição de prematuridade, ficou acordada a utilização do termo “muito prematuro”, definido como **idade gestacional menor ou igual a 28 semanas** de gestação, considerando-se que é esta população que tem o **maior risco** de ocorrência de apneia pós-vacinal.

* Como este problema parece estar associado a todas as vacinas administradas nesta população, qualquer que seja a via de administração, os Resumos das Características do Medicamento deverão conter informação que reflecta os dados disponíveis, ou seja, que as crianças nascidas muito prematuramente têm um risco maior para a ocorrência de apneia nos primeiros 2 dias após a vacinação.

* Contudo, como o benefício da vacinação é elevado neste grupo pediátrico, a vacinação não deve deixar de ser realizada, nem deve ser adiada. Deste modo, recomenda-se que estas crianças sejam **vacinadas e cuidadosamente monitorizadas nas 48-72 horas após** a vacinação.

O RCM de todas as vacinas que possam ser administradas **até aos 3 meses de idade** em bebés nascidos muito prematuramente, será actualizado de forma a incluir a seguinte informação:

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve ser considerado o potencial risco para a ocorrência de apneia e a necessidade de monitorização respiratória durante 48-72 horas quando se administra a primovacinação a bebés nascidos muito prematuramente (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação) e particularmente naqueles com antecedentes de imaturidade respiratória. Como o benefício da vacinação é elevado neste grupo pediátrico, a vacinação não deve deixar de ser realizada, nem deve ser adiada.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

Apneia em bebés nascidos muito prematuramente (≤ 28 semanas de gestação) (ver secção 4.4).

Epoetinas:

- risco de aumento da progressão tumoral e eventos tromboembólicos em doentes oncológicos

- risco cardiovascular em doentes com insuficiência renal crónica

Foi recentemente concluída a avaliação de segurança que se encontrava a decorrer, a nível europeu, relativamente a todas as epoetinas. As epoetinas são utilizadas no tratamento da anemia em insuficientes renais crónicos e em doentes oncológicos com doença maligna não-miélóide submetidos a quimioterapia.

Aquela avaliação foi iniciada devido a dados provenientes de ensaios clínicos recentes que revelavam um excesso de mortalidade inexplicável em doentes oncológicos com anemia tratados com epoetinas. Adicionalmente, os resultados de dois estudos e uma meta-análise, recentemente publicados, sugerem que, em doentes com insuficiência renal crónica, tratados com epoetinas para a anemia, de modo a atingir níveis de concentração de hemoglobina relativamente elevados, poderá haver um aumento do risco de mortalidade e morbidade cardiovasculares.

O benefício destes medicamentos continua a ser superior ao risco, mas recomendaram-se as seguintes alterações aos RCM:

- Alteração à secção *Indicações terapêuticas* – as epoetinas **só devem ser utilizadas** no tratamento de anemia **se os doentes tiverem sintomas**.
- Alteração à secção *Posologia e modo de administração* – estipulação de um intervalo de valores de hemoglobina a atingir, para todas as epoetinas, entre 10g/dl a 12 g/dl, com advertência para **não ser ultrapassada a concentração de 12 g/dl**.
- Alteração à secção *Advertências e precauções especiais de utilização* – informação sobre os resultados de ensaios que mostram um pequeno excesso de mortalidade inexplicável em associação com valores alvo de concentração de hemoglobina elevados, não tendo mostrado benefícios significativos atribuíveis à administração de epoetinas para um aumento da concentração de hemoglobina para além do nível necessário ao controlo dos sintomas da anemia e à prevenção da necessidade de transfusão sanguínea.
- Alteração à secção *Propriedades farmacodinâmicas* – nova informação sobre os resultados dos ensaios clínicos que mostraram **excesso de mortalidade** significativo em doentes com diversos tipos de cancro e anemia que foram tratados com epoetinas, em comparação com os que não foram tratados com epoetinas.

Os profissionais de saúde deverão utilizar as epoetinas seguindo estritamente a informação que se encontra no RCM, relativamente às indicações e posologia.

Para informação adicional poderá consultar o sítio da EMEA no seguinte endereço:

www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf

Vareniclina: atenção ao aparecimento de sintomatologia depressiva



O medicamento Champix® (vareniclina), indicado para a cessação tabágica em adultos, encontra-se disponível no mercado sob a forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película. Está autorizado na União Europeia desde Setembro de 2006 e encontra-se comercializado em múltiplos países.

A EMEA tem vindo a monitorizar a segurança deste medicamento desde a sua autorização na UE. Como parte das actividades de Farmacovigilância de rotina, todas as reacções adversas são analisadas de forma regular, tendo sido revistos em Julho, Outubro e Novembro de 2007 os casos notificados de ideação suicida e suicídio.

A informação de segurança do Champix® vai ser actualizada para alertar os médicos prescritores e os doentes sobre os casos de depressão notificados em doentes que estão a tentar parar de fumar com a ajuda da vareniclina. Os sintomas de depressão podem incluir ideação suicida e tentativa de suicídio.

Recomendações:

* Os médicos devem ter em atenção que a cessação tabágica, com ou sem terapêutica farmacológica, tem sido associada à **exacerbação de doenças psiquiátricas subjacentes** (por exemplo, depressão), devendo assim acompanhar e aconselhar os doentes de forma apropriada, sobre os **sintomas de depressão**.

* Os doentes que estejam em tratamento com Champix® e que desenvolvam **ideação suicida** deverão interromper o tratamento e contactar o seu médico de imediato.

Rosiglitazona e Pioglitazona: relação benefício-risco mantém-se positiva



Ao concluir a revisão de segurança das tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona), a EMEA confirmou que os benefícios destes medicamentos antidiabéticos continuam a ser superiores aos riscos decorrentes da sua utilização dentro das indicações aprovadas.

O Comité de Medicamentos de Uso Humano efectuou esta revisão no âmbito da monitorização contínua da segurança destes medicamentos e na sequência de nova informação relativa aos seus efeitos indesejáveis. Os novos dados incluíam informação sobre o risco de fracturas ósseas em mulheres e, no caso dos doentes expostos à rosiglitazona, o possível risco adicional de doença cardiovascular isquémica. Tendo avaliado todos os dados disponíveis, o CHMP concluiu que os benefícios da rosiglitazona e da pioglitazona no tratamento da diabetes tipo 2 continuam a ser superior aos riscos. No entanto, a informação para a prescrição da rosiglitazona deverá ser actualizada no sentido de incluir uma **advertência relativamente aos doentes com doença isquémica cardíaca**, na medida em que este medicamento apenas poderá ser administrado nesta situação após rigorosa avaliação dos riscos individuais do doente. Adicionalmente, a rosiglitazona só deverá ser administrada em associação **com a insulina em situações excepcionais e sob rigorosa vigilância**. Relativamente aos medicamentos contendo pioglitazona, foi concluído que nesta fase não será necessário proceder a alterações.

Agonistas dopaminérgicos: perturbações do foro psiquiátrico



Os agonistas dopaminérgicos encontram-se indicados no tratamento sintomático da doença de Parkinson, quer em monoterapia, quer em associação com levodopa. Pertencem a este grupo farmacoterapêutico as seguintes substâncias activas: levodopa (em associação com carbidopa, benserazida ou entacapona), apomorfina, bromocriptina, pergolida, piribedilo, pramipexole, rotigotina e ropinirol.

O Grupo Europeu de Farmacovigilância avaliou a relação entre a administração destes medicamentos e a possibilidade de ocorrência de perturbações do foro psiquiátrico, tais como **jogo patológico, aumento da libido e hipersexualidade**, tendo sido verificada a existência de relação temporal entre a administração do medicamento e a ocorrência destes sintomas, assim como o facto de estes efeitos serem **dose-dependentes**. A maioria dos doentes recuperou na sequência da descontinuação do tratamento.

Neste contexto, o INFARMED solicitou a alteração dos RCM e Folhetos Informativos para que estes documentos incluam informação sobre a possibilidade de ocorrência destas reacções adversas.

Medicamentos retirados do mercado

Medicamentos para a tosse contendo Clobutinol. Os medicamentos contendo clobutinol (nome comercial Silomat®), indicados para o tratamento sintomático de curta duração da tosse irritativa, não produtiva, foram retirados do mercado nacional a pedido da empresa Titular de AIM em Setembro de 2007, com base nos resultados preliminares de um estudo clínico que indicavam que a utilização de clobutinol estava associada a efeitos adversos cardíacos. A EMEA concluiu com efeito que a utilização do clobutinol está associada a um **risco de prolongamento do intervalo QT**, por sua vez potencialmente associado a perturbações do ritmo cardíaco, especialmente quando em doses elevadas. Dado que o clobutinol é utilizado para o tratamento de um sintoma comum para o qual existem alternativas terapêuticas disponíveis, o Comité Científico de Medicamentos de Uso Humano considerou que os benefícios deste medicamento não superam os riscos. **(Madalena Arriegas)**

Lumiracoxib. O lumiracoxib é um medicamento anti-inflamatório não esteroide pertencente à classe dos inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (cox-2), também designados por coxibes. Encontrava-se comercializado em Portugal sob a designação comercial Prexige®, indicado para o alívio sintomático da osteoartrite do joelho e anca. Em Dezembro de 2007, a EMEA concluiu uma revisão da informação de segurança sobre **efeitos indesejáveis hepáticos**, sendo que os riscos associados aos medicamentos que contêm lumiracoxib são superiores aos benefícios. Já anteriormente o RCM fora actualizado de modo a incluir a contra-indicação em doentes com potenciais problemas hepáticos e a necessidade de monitorização regular da função hepática. Atendendo a que continuaram a ser notificadas reacções adversas hepáticas graves e que não se considerou que as medidas propostas pelo Titular da AIM para reduzir o risco destas reacções não asseguravam de forma adequada a segurança dos doentes, a EMEA recomendou a revogação das AIM dos medicamentos contendo lumiracoxib, tendo o INFARMED suspenso a respectiva AIM, enquanto aguarda a decisão da Comissão Europeia.

Aprotinina. A aprotinina é um medicamento de uso hospitalar, indicado na redução de perdas sanguíneas e de transfusões de sangue, em doentes submetidos a *bypass* cardiopulmonar no decurso de cirurgia de *bypass* coronário por enxerto e que apresentam risco aumentado destas situações. A EMEA concluiu em Novembro de 2007 que os riscos da utilização deste medicamento são superiores aos benefícios, com base nos resultados recentes e preliminares do estudo BART, que indicavam um **aumento da mortalidade** nos doentes que fizeram aprotinina. Consequentemente, foi recomendada a suspensão da AIM dos medicamentos que contêm aprotinina para uso sistémico (Trasylo® e Trasynin®). Os médicos deverão analisar a necessidade de terapêutica antifibrinolítica na prevenção de perdas sanguíneas durante a cirurgia de *bypass* e, no caso de ser necessário, utilizar outros medicamentos com a mesma indicação terapêutica. Mais informação no sítio da EMEA em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/53467807en.pdf>

O Que Notificar ?

Todas as suspeitas de reacções adversas **graves**, mesmo as já descritas. Os critérios de gravidade incluem:

- Causar a morte
- Por a vida em risco
- Motivar hospitalização
- Prolongar hospitalização
- Resultar em incapacidade persistente ou significativa
- Suspeita de anomalia congénita ou malformação
- O profissional de saúde considera tratar-se de uma RAM grave apesar de não obedecer a nenhum dos critérios acima referidos.

Todas as suspeitas de reacções adversas **não descritas** (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves.

Todas as suspeitas de **aumento da frequência** de RAM (graves e não graves).

Plantas Medicinais de A a Z

reacções adversas descritas

• **Ginkgo** (*Ginkgo biloba*) [*ginkgo*]

- cefaleias, tonturas
- palpitações
- reacções cutâneas e gastrointestinais

N.º citações Medline: 12

Principais usos descritos: insuficiência circulatória, acufenos, ansiedade/stress, perturbações da memória

• **Ginseng** (*Panax ginseng*) [*ginseng*]

- irritabilidade, ansiedade
- hipoglicemia
- nodularidade mamária difusa, metrorragias
- possível interacção com varfarina (redução do efeito anticoagulante) e com os diuréticos de ansa (antagonização do efeito)

N.º citações Medline: 14

Principais usos descritos: imunomodulador, modulador neurológico, cardiovascular, endócrino

• **Guaraná** (*Paullinia cupana Kunth*) [*guarana*]

- irritabilidade, ansiedade, insónia, efeitos cafeínicos
- potenciação de convulsões em epilépticos (?)
- contra-indicado na gravidez e lactação

N.º citações Medline: 6

Principais usos descritos: estimulante físico e intelectual, perda de peso, antifatulento, antidiarreico

• **Hamamélis** (*Hamamelis virginiana*) [*witch hazel*]

- náuseas, vómitos, obstipação (se ingestão)
- hepatotoxicidade (se absorção excessiva de taninos)
- contra-indicado o uso interno

N.º citações Medline: 3

Principais usos descritos: adstringente, hemostático

• **Hibisco** (*Hibiscus sabdariffa*) [*hibiscus*]

- redução da eficácia da profilaxia antipalúdica com cloroquina

N.º citações Medline: 5

Principais usos descritos: diurético (hipotensor), laxante, antiespasmódico, emoliente; irritação das vias respiratórias

• **Hiperício** ver *Erva de S. João*

Nota1: Os principais usos referidos são os mais frequentemente descritos na literatura, independentemente da evidência da sua eficácia. A sua menção não implica qualquer tipo de indicação terapêutica ou recomendação de uso por parte desta publicação.

Nota2: O nº de citações Medline destina-se apenas a dar uma ideia sobre a magnitude das publicações sobre reacções adversas associadas ao produto. Utilizaram-se como palavras-chave: "side effect(s)", "toxicity in humans", "adverse reaction(s)".