



Do Director

O ano de 2010 será, para a Direcção da Gestão do Risco de Medicamentos, um importante desafio no sentido de melhorar o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Iremos concretizar diversas iniciativas nas áreas da Detecção de Sinais, Minimização do Risco e Boas Práticas em Farmacovigilância.

Peritos médicos e técnicos superiores com competências em Ciências Farmacêuticas, Matemática e Sociologia/Psicologia serão responsáveis por todas as actividades planeadas. Contamos, ainda, com as Unidades de Farmacovigilância do Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Sul. Também os Arquipélagos da Madeira e dos Açores serão alvo de actividades concretas.

Por último, uma palavra para este Boletim. Tem sido um precioso instrumento de Comunicação e Informação. Queremos sempre melhorar os conteúdos e o formato. Faça, pois, os seus comentários e as suas sugestões para farmacovigilancia@infarmed.pt.

Júlio Carvalhal

Sibutramina: suspensão

A Agência Europeia do Medicamento completou a revisão de segurança iniciada em Dezembro de 2009 para os medicamentos com sibutramina*, tendo concluído que os riscos destes medicamentos são mais elevados do que os seus benefícios e recomendado a suspensão das respectivas AIM na União Europeia.

Esta revisão de segurança decorreu dos dados recolhidos no âmbito do *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes Trial (SCOUT)*, os quais apontavam para um aumento do **risco de eventos cardiovasculares graves** com o uso da sibutramina, comparativamente ao placebo. O estudo SCOUT, que incluiu quase 10.000 doentes durante 6 anos, propunha-se determinar o impacto cardiovascular da utilização da sibutramina para a perda de peso num grande grupo de doentes com excesso de peso e obesos, com factores de alto risco conhecidos para doenças cardíacas. O seu objectivo era avaliar, não só a eficácia na perda de peso, mas também a ocorrência de eventos cardiovasculares como ataque cardíaco, enfarte do miocárdio e paragem cardíaca.

O CHMP notou que o uso dos medicamentos com sibutramina na maioria dos doentes inscritos no estudo SCOUT não estava de acordo com as indicações aprovadas, porquanto esta substância activa está contra-indicada em doentes previamente diagnosticados com doenças cardiovasculares. A duração do tratamento neste estudo foi também maior do que o normalmente recomendado. Não obstante, e porque as pessoas obesas e com excesso de peso apresentam um risco mais elevado de doença cardiovascular, o Comité foi da opinião que os dados do estudo SCOUT são relevantes para a avaliação do uso destes medicamentos na prática clínica.

O que significam?!

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

FICHA TÉCNICA | Director: Júlio Carvalhal **Editor:** Rui Pombal **Apoio Editorial:** Alexandra Pêgo **Corpo Redactorial:** Ana Araújo, Cristina Mousinho, Cristina Rocha, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Joana Oliveira, Luís Pinheiro, Magda Pedro, Margarida Guimarães, Pedro Marques Silva. **Colaboração na Edição:** Inocência Pinto. **Conselho Consultivo:** Vasco Maria, Luísa Carvalho, Hélder Mota Filipe (Conselho Directivo do INFARMED, I.P.); Comissão de Avaliação de Medicamentos. **Redacção e Administração:** INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 217 987 100, Fax. 217 987 316, correio electrónico: 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

Também online em:

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

Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P.
Tel: 217 987 140 - Fax: 211117541
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte
Tel: 225 513 681 - Fax: 225 513 682
E-mail: ufn@med.up.pt

OU
Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro
Tel: 239 480 100 - Fax: 239 480 117
E-mail: ufc@aibili.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo
Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129
E-mail: uflvt@sapo.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul
Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339
E-mail: urfsul@ff.ul.pt

Recomendações para os profissionais de saúde e para os doentes:

- Os médicos **devem deixar de prescrever** estes medicamentos e rever o tratamento dos doentes que estão actualmente a utilizar sibutramina.
- As farmácias **não devem dispensar** estes medicamentos.
- Os doentes em tratamento com sibutramina devem marcar uma consulta com o seu médico, assim que possível, para discutir as alternativas terapêuticas. Antes da consulta, **podem parar o medicamento**, se assim o desejarem.

*Em Portugal, os medicamentos autorizados com sibutramina são: *Reductil, Zelium, Sibutramina Argam, Sibutramina Arpedex, Sibutramina Atrolex, Sibutramina Blixie, Sibutramina Egostar, Sibutramina Farmoz, Sibutramina Fililex, Sibutramina Generis, Sibutramina Marcoliz, Sibutramina Ocrum, Sibutramina Orexinib, Sibutramina Sandoz, Sibutramina Sibulaite, Sibutramina Snomas, Sibutramina Solufarma, Sibutramina Strami, Sibutramina Teva e Sibutramina West Pharma.*

Joana Oliveira

Benfluorex (Mediator®): retirada do mercado

A Agência Europeia do Medicamento recomendou a retirada do mercado, na União Europeia, de todos os medicamentos contendo a substância activa benfluorex, devido aos riscos associados à sua utilização, em particular o **risco de doença valvular cardíaca**, sopesado com a sua limitada eficácia no tratamento da diabetes.

A doença valvular cardíaca **pode manifestar-se só alguns anos após o tratamento**, pelo que os doentes que tenham tomado benfluorex, mesmo que apenas no passado, devem informar o seu médico, para que possam ser avaliados quanto a eventuais sinais e sintomas de doença valvular cardíaca.

Para informação adicional poderá consultar o sítio da EMA no seguinte endereço: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/benfluorex/Benfluorex_81503309en.pdf

Alexandra Pêgo

Meios de Contraste com Gadolínio: Recomendações para minimizar o risco de Fibrose Sistémica Nefrogénica

[Ver também Boletim nº 3 de 2006 e nº1 de 2007]

A Agência Europeia do Medicamento adoptou um conjunto de recomendações para minimizar o risco de Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN) associado aos meios de contraste com gadolínio em doentes susceptíveis ao desenvolvimento desta doença.

A FSN é uma doença rara, grave e por vezes fatal, caracterizada pela formação de tecido conjuntivo na pele, articulações, músculos e órgãos internos (como fígado, pulmões e coração) em doentes com problemas renais graves.

Os meios de contraste com gadolínio são utilizados em Imagiologia por Ressonância Magnética ou em Angiografia por Ressonância Magnética e incluem nove substâncias activas: gadoversetamida (Optimark®), gadodiamida (Omniscan®), gadofosveset (Vasovist®), ácido gadoxético (Primovist®), gadobenato de dimeglumina (MultiHance®), ácido gadopentético (Magnevist®, Magneqita® e Gado-MRT-Ratiopharm®), gadobutrol (Gadovist®), ácido gadotérico (Dotarem®) e gadoteridol (ProHance®).

Como o risco de desenvolver FSN depende do tipo de meio de contraste com gadolínio utilizado, as substâncias activas são classificadas em **3 categorias de risco**:

I. Risco elevado:

gadoversetamida, gadodiamida e ácido gadopentético.

II. Risco médio:

gadofosveset, ácido gadoxético e gadobenato de dimeglumina.

III. Risco baixo:

gadobutrol, ácido gadotérico e gadoteridol.

Para os meios de contraste com gadolínio de **risco elevado** (Optimark®, Omniscan®, Magnevist®, Magneqita® e Gado-MRT Ratiopharm®), o CHMP recomendou contra-indicações em:

- Doentes com problemas renais graves.
- Doentes que aguardam ou que foram recentemente submetidos a um transplante hepático.
- Recém-nascidos até às 4 semanas de idade, devido à imaturidade renal.

Para os meios de contraste com gadolínio de **risco médio** (Vasovist®, Primovist® e MultiHance®) e de **risco baixo** (Dotarem®, ProHance® e Gadovist®), o CHMP recomendou acrescentar novas advertências no RCM relativas à sua utilização em:

- Doentes com problemas renais graves.
- Doentes submetidos a transplante hepático.

O CHMP recomendou que o RCM de **todos os meios de contraste com gadolínio** deve conter:

- Uma advertência de que os **idosos** podem estar sujeitos a um risco especial de FSN devido à capacidade reduzida dos seus rins para eliminar o gadolínio do organismo.
- Uma frase relativa ao facto de **não** existirem **evidências** que fundamentem o início da **hemodiálise** para prevenir ou tratar a FSN em doentes que não estejam a fazer hemodiálise.
- Uma afirmação de que o **tipo** e a **dose** de meio de contraste utilizados devem ser **registados**.
- Informação sobre os **casos de FSN notificados** para cada meio de contraste.

Recomendações para os prescritores:

- Os meios de contraste com gadolínio continuam a ser um meio de diagnóstico **adequado** para a utilização em Imagiologia por Ressonância Magnética, **mas** os médicos devem estar conscientes do risco de FSN associado, particularmente em doentes com problemas renais e outros grupos de risco elevado.
- Estes medicamentos devem ser utilizados apenas de acordo com o **RCM** actualizado.
- Devem ser **registados** no processo clínico dos doentes o tipo e a dose de meio de contraste utilizados.

Magda Pedro

Ceftriaxona: Risco de formação de precipitados de cálcio

A Agência Europeia do Medicamento finalizou recentemente uma avaliação da informação de segurança para todos os medicamentos que contêm ceftriaxona. Consequentemente, foi acordada a actualização do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo destes produtos.

O principal motivo desta revisão foi o **risco de formação de precipitados de cálcio**. Não obstante este risco se apresentar com uma frequência muito baixa e ter apenas ocorrido, até à data, **em prematuros ou bebés muito pequenos**, a inexistência de dados de utilização segura sobre o risco de precipitação do sal ceftriaxona-cálcio em crianças mais velhas sugere uma **abordagem cautelosa em doentes com mais de 28 dias**. Este risco já vem abordado no RCM dos medicamentos autorizados em Portugal.

A actualização, a ser harmonizada em toda a UE, inclui:

- explicitação de contra-indicação em recém-nascidos até aos 28 dias de idade que necessitem de tratamento concomitante com cálcio;
- reforço dos cuidados a observar em relação ao risco de formação de precipitados de cálcio nos restantes grupos etários;
- alerta para os cuidados a observar no caso de necessidade de administração concomitante de infusões com cálcio.

Circular Informativa em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=2235529

Joana Oliveira

Natalizumab (Tysabri®): Recomendações adicionais na gestão do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva

O Comité de Medicamentos para Uso Humano da EMA concluiu que o **risco** de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (**LMP**), embora reduzido, **aumenta após dois anos de utilização** de Tysabri®. No entanto, para os doentes com **Esclerose Múltipla com exacerbação-remissão muito activa**, para os quais existem poucas alternativas terapêuticas, os **benefícios** do medicamento continuam a ser superiores aos riscos.

Recomendações para os prescritores e para os doentes:

- Os doentes e prescritores devem estar informados sobre o risco de LMP com Tysabri® e de que este risco se encontra aumentado após dois anos de tratamento.
- Os doentes, seus prestadores de cuidados e familiares, deverão conhecer os sintomas de LMP e, no caso de surgir qualquer um deles, contactar com urgência o seu médico.
- Os prescritores deverão seguir as recomendações actuais que se encontram no Resumo das Características do Medicamento de Tysabri®. Essas recomendações incluem o acompanhamento dos doentes antes, durante e após o tratamento com o medicamento, incluindo a **realização periódica de ressonância magnética, discussão dos riscos de LMP** com os doentes antes de iniciarem o tratamento e ponderação sobre se o tratamento deverá continuar para além de **dois anos**.

Alexandra Pêgo

Propiltiouracilo: risco de lesão hepática grave

O propiltiouracilo é usado para o tratamento do hipertireoidismo há mais de 50 anos. A FDA (USA Food and Drug Administration) informou os profissionais de saúde em 2009 acerca do risco de ocorrência de lesão hepática grave, incluindo insuficiência hepática e morte, com o uso de propiltiouracilo em adultos e crianças. A FDA alertou para a importância de cautela na sua utilização em doentes recentemente diagnosticados com a doença de Graves. Foi ainda sugerido que os médicos monitorizassem atentamente os doentes tratados com propiltiouracilo para sintomas ou sinais de insuficiência hepática, especialmente durante os **primeiros seis meses após início da terapêutica**. O propiltiouracilo **não** deverá ser utilizado em **crianças**, excepto se o doente em causa for alérgico ou intolerante ao metimazol, na ausência outras opções de tratamento disponíveis.

Na sequência do alerta da FDA, foi avaliada na União Europeia a associação de casos graves de reacções hepáticas ao tratamento com propiltiouracilo. O PhVWP (Pharmacovigilance Working Party) considerou a informação suficiente para proceder à actualização das secções 4.4 e 4.8 do RCM e secções correspondentes do FI com a informação acerca do risco de ocorrência de lesão hepática grave em adultos e crianças e ainda um aviso para **suspender de imediato a terapêutica em doentes que desenvolvam alterações significativas das enzimas hepáticas**.

Informação disponível em linha em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/ALTER_TIPO2_SEGURANCA

Margarida Guimarães

RAM na Literatura...

Cefalosporinas em doentes alérgicos à penicilina?

Quando o doente relata uma história de alergia à penicilina, é prodente sondar a fiabilidade desse dado. Frequentemente verifica-se que o fármaco na realidade nunca foi sequer tomado, ou o evento ocorrido foi um efeito adverso de mecanismo não imunológico, como vómitos, diarreia ou uma erupção cutânea inespecífica. A verdadeira incidência de alergia à penicilina em doentes com uma história positiva é provavelmente inferior a 10%.

As verdadeiras reacções alérgicas, mediadas por IgE, manifestam-se habitualmente por **brôncoespasmo**, **urticária** ou erupção cutânea **pruriginosa**. É pouco provável que uma erupção não-urticárica nem pruriginosa seja mediada por IgE, não havendo risco aumentado de recorrência com tomas repetidas do mesmo antibiótico.

Caso o doente tenha uma história compatível com uma reacção adversa grave à penicilina ou à ampicilina/amoxicilina, mediada por IgE, as cefalosporinas com cadeia lateral similar devem ser utilizadas muito cautelosamente (ver Quadro). Já as cefalosporinas com cadeias laterais diferentes não têm maior probabilidade de causar reacções em alérgicas em doentes com alergia a penicilina ou ampicilina/amoxicilina que em doentes não-alérgicos. Inversa mas analogamente, os doentes com história de alergia a uma determinada cefalosporina têm maior probabilidade de reagir adversamente a outras cefalosporinas com cadeias laterais similares.

Agrupamento de Penicilinas e Cefalosporinas de acordo com as estruturas químicas das suas cadeias laterais

Estrutura similar: possível reactividade cruzada dentro do Grupo			Estrutura não similar: reactividade cruzada pouco provável	
Relacionadas	Relacionadas	Relacionadas	Não relacionadas	Não relacionadas
Penicilina G	Amoxicilina	Cefotaxima	Cefsulodina	Cefotiam
Cefaloridina	Ampicilina	Ceftizoxima	Cefazolina	Ceftazidima
Cefalotina	Cefaclor	Ceftriaxona	Cefonicide	Cefamandole
Cefoxitina	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefotetan	Cefapirina
	Cefradina	Cefpiroma	Cefuroxima	Cefixime
	Cefprozil	Cefepime	Cefoperazona	Cefmetazole
	Cefatrizina	Cefetamet	Cefdinir	Ceftibuteno
	Cefadroxil	Cefteram		Moxalactam

Pichichero ME. Prescribing cephalosporins to penicillin-allergic patients. North American Pharmacotherapy (2005) 1-4.

RAM na Literatura...

Evitar o chá verde durante a terapêutica com amoxicilina?

Num estudo em ratinhos, a administração de extracto de chá verde diminuiu o efeito antibacteriano da amoxicilina contra a infecção por *Staphylococcus aureus* metilino-resistente.

Peng Q et al. Green tea extract weakens the antibacterial effect of amoxicillin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infected mice. *Phytotherapy Research* (2009) 24(1): 141-5.

Interações a lembrar! Doentes com insuficiência cardíaca*

Risco de:

Agravamento da sintomatologia de base

- ▲ AINE, corticosteróides, glitazonas: retenção hídrica e/ou salina
- ▲ Formulações em comprimido efervescente: sobrecarga salina
- ▲ Antiarrítmicos, itraconazol, etc.: efeito inotrópico negativo
- ▲ Antraciclínicas, tratuzumab, anti-TNFa, etc.

Hipercaliemia grave

- ▲ Associação de diurético poupador de potássio com um IECA ou um sartan.

Insuficiência renal

- ▲ Associação de um AINE, um diurético e um IECA ou um sartan.

Intoxicação digitálica

- ▲ Associação com digoxina de medicamentos que afectam a função renal (AINE, diuréticos, IECA, sartans; aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina B, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, tenofovir, certos citotóxicos como o metotrexato ou a cisplatina, certos imunodepressores como a ciclosporina ou o tacrolimus, as imunoglobulinas intravenosas, os produtos de contraste iodados, etc.).
- ▲ Associação com claritromicina (necessidade de monitorização de digoxinemia, caso uso simultâneo não seja evitável).**

* Com a devida vénia: la revue Prescrire.

** Agnes LF et al. Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:1237-1243.

Interações a lembrar! Doentes sob terapêutica antiarrítmica*

Risco de:

Torsade de pointes

- ▲ Associação de antiarrítmicos com contextos de bradicardia, hipocaliemia ou QT longo congénito.

Insuficiência cardíaca e arritmias paradoxais

- ▲ Associação de dois antiarrítmicos.

Hipoglicemia

- ▲ Associação de terapêutica antidiabética com disopiramida, hidroquinidina ou cibenzolina.

* Com a devida vénia: la revue Prescrire

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

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