



Do Editor

O que parece óbvio nem sempre o é. As ocorrências de administração de um agente tóxico cutâneo de uso comum pela via errada, nomeadamente oral, ilustram bem como factores inerentes à apresentação do medicamento (forma, cor, etc.), aliados a uma deficiente consulta do Folheto Informativo pelo utilizador e possivelmente a interferências comunicacionais, podem condicionar erros de medicação importantes. O artigo sobre Caladryl® lembra-nos como, enquanto profissionais de saúde, não devemos partir do princípio que o doente conhece a priori todos os aspectos inerentes à forma de toma de um medicamento. O que, para o médico, farmacêutico ou enfermeiro, é evidente pela sua "deformação" profissional, pode ser obscuro ou confuso para o leigo, até independentemente da sua diferenciação educacional.

Neste Número ainda, entre outras questões de segurança, alterações importantes nos RCM de vários antidepressivos.

Utilização concomitante de Tiazolidinedionas (Pioglitazona) e Insulina: risco de Insuficiência Cardíaca

A literatura aponta para que o uso concomitante de insulina e tiazolidinedionas esteja associado a um aumento da incidência de insuficiência cardíaca, edema e aumento de peso. Esta informação foi implementada no Resumo das Características do Medicamento das pioglitazonas (Secção 4.4 do RCM – Advertências e Precauções especiais de utilização). Vão ser também actualizados os RCM e Folhetos Informativos das insulinas.

Apesar do risco acima referido, a combinação de tiazolidinedionas com insulina ainda é considerada uma opção de tratamento da diabetes, desde que adequadamente ponderada a sua relação benefício/risco.

Margarida Guimarães

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

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF

Também online em:

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

Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P.
Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 397
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: ufvt@sapo.pt

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

Anti-inflamatórios não esteróides (AINE): risco de reacções adversas Cardiovasculares

O Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) discutiu os achados de uma meta-análise de estudos sobre a segurança cardiovascular de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) recentemente publicada.¹ As substâncias activas incluídas na meta-análise foram: diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, bem como celecoxib e outros inibidores selectivos da COX-2, etricoxib, lumiracoxib e rofecoxib (estes últimos com AIM revogada a nível da UE).

O PhVWP considerou que a meta-análise confirma que o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares em associação com AINE está aumentado relativamente ao placebo e que o diclofenac e ibuprofeno estão associados a um risco maior que o naproxeno. No entanto, estes dados são consistentes com as conclusões das revisões europeias anteriores acerca da segurança dos AINE, inclusive de inibidores da COX-2, tendo-se concluído não serem necessárias acções regulamentares adicionais.

Mantém-se entretanto relevante a advertência inicial de utilização da **dose mais baixa possível de AINE por apenas um período de tempo suficiente** para tratamento dos sintomas.

Trelle S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J.* 2011; 342: e7086.

Caladryl®: modo de administração incorrecto



Caladryl® suspensão cutânea (difenidramina + calamina + cânfora) é um anestésico local e antipruriginoso, usado em adultos e crianças maiores de 12 anos, para acalmar e aliviar irritações da pele associadas a urticária, dermatites de contacto, outras afecções ligeiras da pele (líquenes, "fogagens"), picadas de insectos e queimaduras solares.

Em 2010, e no seguimento de uma avaliação de segurança efectuada pela Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) do Infarmed, relativa aos medicamentos contendo cânfora como substância activa, foram identificados alguns problemas relacionados com uma incorrecta utilização da via de administração.

De acordo com os dados do Centro de Informação Antivenenos (CIAV) sobre casos de ingestão acidental ocorridos em Portugal com diversos medicamentos contendo cânfora, Caladryl® suspensão cutânea foi identificado como passível de potencial utilização incorrecta da via de administração, por parte dos doentes. De facto, foram identificados vários casos de administração através da via oral, por possível desconhecimento do modo de administração correcto ou por engano.

Caladryl® suspensão cutânea é um medicamento exclusivamente de uso externo que deve ser aplicado localmente na pele afectada. Assim, alerta-se os profissionais de saúde para a necessidade de ser reforçado, no acto da prescrição e da dispensa, o **aconselhamento quanto à via de administração correcta**.

Esta informação foi também transmitida pelo Titular de AIM do medicamento, através de uma Comunicação a todas as farmácias e parafarmácias.

Cristina Mousinho

Avastin® (bevacizumab): associação apenas com Paclitaxel



A EMA recomenda que a utilização de Avastin® (bevacizumab) no tratamento de doentes com cancro da mama metastático seja feita **apenas em associação com paclitaxel**. Não deve ser usada a associação com docetaxel, tendo sido emitido um parecer negativo sobre a proposta de associação de Avastin® com capecitabina naquelas doentes.

O bevacizumab é utilizado no tratamento de vários tipos de cancro, nomeadamente, do cólon, recto, mama, pulmão e rim, em associação com outros antineoplásicos. No cancro da mama, quando há metastização, tem sido utilizado em associação com os taxanos paclitaxel ou docetaxel.

No âmbito de uma solicitação para uma nova indicação de utilização do medicamento Avastin® em associação com a capecitabina no tratamento do cancro da mama metastático, foram apresentados dados de comparação desta associação com a associação com taxanos. Aqueles dados sugeriam que a associação de Avastin® com docetaxel podia ter um impacto negativo na sobrevida global (tempo de vida dos doentes após início do tratamento), o que desencadeou uma revisão aprofundada das várias associações utilizadas no cancro da mama.

Em conclusão:

Associação com capecitabina: Apesar de os dados mostrarem um ligeiro aumento na sobrevida livre de progressão da doença, essa melhoria não se verificou noutros parâmetros igualmente importantes tais como a sobrevida global ou a qualidade de vida. Estes benefícios foram considerados insuficientes face à elevada toxicidade desta associação, pelo que esta nova indicação **não** foi autorizada.

Associação com docetaxel: Esta associação pode ter um impacto negativo na sobrevida global, pelo que a sua relação benefício/risco é negativa. Assim, **não** deve utilizada no tratamento do cancro da mama.

Associação com paclitaxel: O benefício de Avastin® em associação com o paclitaxel é superior ao risco, visto que os dados disponíveis demonstram um prolongamento da sobrevida livre de progressão da doença e sem prejuízo da sobrevida global. Esta associação continua, por isso, a ser uma opção terapêutica **válida**.

Pandemrix®: relação causal entre vacina e narcolepsia não estabelecida



A EMA analisou os dados adicionais obtidos na Finlândia sobre a possibilidade de uma relação entre casos de narcolepsia, notificados em crianças e adolescentes, e vacinação com Pandemrix® (vacina contra a gripe A pandémica). Os resultados preliminares do estudo epidemiológico realizado naquele país, comparando a incidência de narcolepsia em pessoas com idade entre 4 e 19 anos, vacinadas com Pandemrix® entre 1 de Janeiro de 2009 e 31 de Dezembro de 2010, com a incidência de narcolepsia em pessoas não vacinadas com a mesma idade, sugeriam um risco de narcolepsia nove vezes superior na população vacinada (i.e., um aumento de aproximadamente de 1 para 9 casos por 100.000 pessoas vacinadas), embora, mesmo com este potencial aumento, a ocorrência de narcolepsia continue a ser muito rara.

Na Suécia também tem sido notificado um número acima do esperado de casos de narcolepsia após vacinação com Pandemrix®, aguardando-se os resultados de um estudo neste Estado-membro para melhor esclarecer as observações registadas na Finlândia.

Entretanto, **não se tem verificado aumento** da notificação de casos de narcolepsia noutros países **fora do Norte da Europa**. Por exemplo no Canadá, onde um número elevado de crianças e adolescentes foram vacinadas, não houve evidência de um aumento de casos de narcolepsia.

O CHMP considera que é **importante reunir mais dados** sobre a utilização de Pandemrix® e vacinas relacionadas noutros países, de forma a determinar se existe alguma relação entre a vacinação e a narcolepsia. Encontra-se em curso um estudo epidemiológico conduzido pelo European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), em nove Estados-Membros da União Europeia. Os resultados finais deste estudo são esperados até ao final de Junho de 2011.

Não sendo ainda possível chegar a uma conclusão definitiva, a EMA considera não ser necessário, neste momento, alterar o perfil de utilização da vacina Pandemrix®.

Antidepressivos: nova informação de segurança



O Grupo Europeu de Farmacovigilância realizou uma avaliação dos riscos de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN), fracturas ósseas e malformações congénitas associados à utilização de vários antidepressivos, tendo considerado necessário introduzir a seguinte **informação de segurança no RCM** de acordo com os riscos identificados para as diferentes substâncias activas:

RISCO DE MALFORMAÇÕES CONGÉNITAS

fluoxetina

secção 4.6 – fertilidade, gravidez e aleitamento

Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de malformações cardiovasculares associadas ao uso de fluoxetina durante o primeiro trimestre de gravidez. O mecanismo é ainda desconhecido. No seu conjunto, os dados indicam que o risco de um recém-nascido apresentar malformações cardiovasculares na sequência da exposição materna à fluoxetina é de 2/100, enquanto a taxa esperada para estas malformações é de aproximadamente 1/100 na população geral.

RISCO DE HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE NO RECÉM-NASCIDO

secção 4.6 – fertilidade, gravidez e aleitamento

citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral ocorrem um a dois casos de HPPN por 1000 gravidezes.

venlafaxina

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). Embora não existam estudos relativos à relação entre a HPPN e o tratamento com inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina, este risco potencial não pode ser excluído para o tratamento com este medicamento, tendo em consideração o mecanismo de acção relacionado (inibição da recaptção da serotonina).

mirtazapina

Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). Embora não existam estudos relativos à relação entre a HPPN e o tratamento com mirtazapina, este risco potencial não pode ser excluído, tendo em consideração o mecanismo de acção relacionado (aumento da concentração de serotonina).

RISCO DE FRACTURAS ÓSSEAS

citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina e trimipramina

secção 4.8 – efeitos indesejáveis

Efeitos de classe:

Dados epidemiológicos, sobretudo de estudos conduzidos em doentes com idade igual ou acima de 50 anos, evidenciam um risco aumentado de fracturas ósseas em doentes a tomar inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos. O mecanismo subjacente a este risco é ainda desconhecido.

Joana Oliveira

Thelin® (sitaxentano): retirada do mercado



O medicamento Thelin®, cuja substância activa é o sitaxentano, é um antagonista do receptor da endotelina (ARE). Estava autorizado, na União Europeia, para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar desde 2006.

O CHMP da EMA analisou três **casos fatais de lesão hepática**, um ocorrido no Reino Unido em 2009 e dois durante os ensaios clínicos efectuados na Índia e na Ucrânia em 2010. Dois destes casos tiveram uma relação causal directa com o Thelin®. Os dados analisados sugerem que a toxicidade hepática grave não pode ser prevenida em todos os doentes. Os casos de toxicidade não foram associados a factores de risco identificáveis, não são detectáveis através da monitorização hepática e, após interrupção do tratamento, não se verificou a recuperação dos doentes. Estão **disponíveis outras opções** de tratamento, incluindo outros antagonistas do receptor da endotelina: bosentano (Tracleer®) e ambrisentano (Volibris®).

A toxicidade hepática pode ser um efeito comum aos outros medicamentos desta classe, mas as suas frequência e intensidade podem variar. Assim, deve ser rigorosamente cumprida a posologia recomendada e monitorizada a função hepática.

Foi entretanto iniciada uma revisão cumulativa do perfil hepatotóxico dos ARE para confirmar se estes continuam a ser uma opção terapêutica no tratamento de hipertensão pulmonar.

RAM na Literatura...



Exposição intrauterina à carbamazepina e malformações congénitas

Foram revistos estudos de coortes correspondendo a um total de 2680 gestações com exposição a monoterapia com carbamazepina, bem como a base de dados EUROCAT. Obteve-se uma prevalência global de malformações congénitas major em associação com exposição a carbamazepina em monoterapia durante o primeiro trimestre da gravidez, de 3,3% (IC 95%: 2,7-4,2). A espinha bífida foi a única malformação *major* específica e significativamente associada à carbamazepina em monoterapia, embora mesmo assim com um risco inferior ao da exposição ao ácido valpróico. Outros dados preliminares sugerem um eventual risco aumentado de defeito septal auriculoventricular ou de ventrículo único, mas requerem estudo mais aprofundado.

Jentink J et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. BMJ 2010; 341:c6581.

Reacção adversa muito rara notificada ao SNF: quadro febril com um antibacteriano



Foi notificado um caso de RAM ocorrido no País que apresenta algumas características que importa divulgar: por um lado a posologia e a indicação terapêutica aprovadas e pouco habituais em antibacterianos (administração oral em dias alternados para profilaxia) e, por outro, os aspectos clínicos muito relevantes em termos de farmacovigilância.

O caso, notificado por um médico, refere-se a um adulto do sexo masculino que apresentou quadro febril com tremor, calafrios e mialgias quando da administração de cotrimoxazol indicado na profilaxia de *Pneumocystis jirovecii* (ex-*Pneumocystis carinii*), na posologia de 960mg às 2.ª, 4.ª e 6.ª-feiras. A elevação da temperatura situou-se entre 38°C e 39°C e motivou internamento por suspeita de infecção. Não houve isolamento de agente patogénico na cultura de sangue nem de urina. Os sintomas acentuavam-se à medida que o tratamento continuava, mas começou-se a verificar que as queixas coincidiam com os dias de toma do cotrimoxazol. O medicamento foi suspenso devido à reacção e o doente não voltou a apresentar o quadro febril e as mialgias. São reacções adversas muito raras, descritas no Resumo das Características do Medicamento.

O RCM é um documento oficial destinado aos profissionais de saúde e que pode ser acedido através da página do INFARMED, I.P. Podemos verificar no ponto 4.8 *Efeitos indesejáveis*, que a febre medicamentosa e mialgias são reacções expectáveis numa frequência inferior a 1/10.000, i.e. são reacções consideradas muito raras, conforme a escala da OMS.

Importa ainda salientar que, de acordo com a prática clínica e dependendo do número de casos notificados, entre outros factores, a frequência das reacções referida no RCM pode ser alterada, uma vez que este documento vai reflectindo o perfil de segurança do medicamento em cada momento. As atitudes de prevenção do profissional de saúde podem ser diferentes perante a informação de que se trata de uma RAM muito rara ou de uma RAM frequente, pelo que informação mais precisa sobre a frequência das RAM pode ser mais um instrumento de ponderação diagnóstica.

Com o resumo deste caso pretende-se também exemplificar que as reacções adversas muito raras acontecem na rotina diária e que a acuidade do profissional de saúde permite a sua identificação e notificação, sendo um contributo imprescindível para o Sistema Nacional de Farmacovigilância e para a protecção da saúde pública.

Fátima Bragança

Com agradecimentos ao médico notificador.

Alendronatos: risco de cancro esofágico



O Grupo Europeu de Farmacovigilância conduziu uma revisão do risco de cancro esofágico associado à utilização de bifosfonatos de administração oral, na sequência de notificações espontâneas e da publicação de dados que apontam para um risco aumentado (e crescente com a duração do tratamento) de cancro esofágico associado à utilização de bifosfonatos de administração oral.

Assim, vão ser incluídas advertências acerca da utilização destes medicamentos em **doentes com esófago de Barrett** (um factor de risco significativo para cancro esofágico) nos RCM/FI dos alendronatos.

1. Green J et al. *BMJ* 2010; 341: e 4444

Margarida Guimarães

RAM na Literatura...



Fármacos supressores da secreção gástrica ácida e risco de pneumonia

Na sequência de estudos vários com resultados inconsistentes, os autores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise (incidindo sobre 31 estudos) para investigar a potencial associação entre utilização de medicamentos supressores da secreção ácida (nomeadamente inibidores da bomba de protões e anti-H₂) e risco de pneumonia. Concluíram que poderá de facto haver uma associação com pneumonia, quer adquirida na comunidade, quer hospitalar.

Propõem assim que os clínicos ponderem com cuidado a decisão de prescreverem inibidores da bomba de protões ou anti-H₂, especialmente em doentes com risco prévio de pneumonia. Uma vez que geralmente não é necessário obter um estado de acloridria, recomendam ainda que se utilize apenas a dose eficaz estritamente necessária para atingir os objectivos terapêuticos.

Eom CS, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2011 Feb 22;183(3):310-9. Epub 2010 Dec 20.

Interações a lembrar!



Doentes com refluxo gastroesofágico*

Risco de:

Interação entre antiácidos e outros medicamentos

- Os antiácidos diminuem a absorção de numerosos medicamentos. Poderá ser prudente afastar sistematicamente, em cerca de 2 a 3 horas, a toma de antiácidos da administração de qualquer outro medicamento.

Interação entre inibidores da bomba de protões e medicamentos cuja absorção depende significativamente do pH gástrico

- Diminuição da absorção dos antifúngicos azóis, como o cetoconazol ou o itraconazol.
- Diminuição da biodisponibilidade do antirretroviral atazanavir em cerca de 75%.

Notas

- Sendo os inibidores da bomba de protões metabolizados pela isoenzima CYP2C19 do citocromo P450, seria de esperar competição com o metabolismo de fármacos como o diazepam ou a varfarina, mas os estudos de farmacocinética apontam para que a interacção seja mínima.
- De uma forma geral, os **inibidores da bomba de protões** condicionam **pouco** a ocorrência de **interacções** medicamentosas.

* 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

Para novidades e publicações, registe-se! www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR