

Do Editor

Neste Número aborda-se a questão da ocorrência paradoxal de fracturas atípicas com o tratamento antiosteoporótico com bifosfonatos. Não raramente, só com a continuidade do uso dos medicamentos nas populações ao longo do tempo vem a surgir evidência de efeitos adversos que poderão até aí não ser detectados como tal. A farmacovigilância permite actualizar continuamente os perfis de segurança dos fármacos de forma a manter a segurança do respectivo uso, à medida que a experiência e a investigação trazem à luz novos dados. Para que tudo isto seja possível, é da maior importância a participação activa dos profissionais de saúde, através da comunicação de suspeitas de reacções adversas que lhes causem perplexidade ou que sejam de alguma forma inesperadas.

Bisfosfonatos Risco de fracturas do fémur atípicas

A EMA efectuou uma revisão da informação dos bisfosfonatos, medicamentos utilizados para o tratamento e prevenção de distúrbios ósseos, incluindo hipercalcemia, bem como para a prevenção de problemas ósseos em doentes com cancro e para o tratamento da osteoporose e da doença de Paget. A classe dos bisfosfonatos inclui o ácido alendrónico, ácido clodrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido neridrónico, ácido pamidrónico, ácido risedrónico e ácido tiludrónico.

Identificam-se as seguintes mensagens-chave a partir desta revisão:

- Têm sido notificadas, numa **frequência muito baixa**, fracturas do fémur atípicas relacionadas com o tratamento com bisfosfonatos, principalmente em doentes a receber **terapêutica a longo prazo** para a osteoporose.
- As fracturas são muitas vezes **bilaterais**. Como tal, o fémur contralateral deve ser examinado em doentes tratados com bisfosfonatos que tenham sofrido uma fractura do eixo femoral. Dependendo de uma avaliação da relação benefício/risco individual, a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos perante uma suspeita de fractura de fémur atípica deve ser considerada enquanto a avaliação do doente está a decorrer.
- Aquelas fracturas podem ocorrer **após trauma mínimo ou nenhum**. Alguns doentes relatam sintomas como **dor na coxa, anca ou virilha**, muitas vezes associada com aspectos de fractura de stress nos raios-X,

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 | **Directora:** Alexandra Pêgo **Editor:** Rui Pombal **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:** 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:** Peres-Soctip, S.A. **Depósito Legal:** 115 099/97 **ISSN:** 0873-7118 **Tiragem:** 49.000

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@uibili.pt

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

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

semanas ou meses antes de apresentarem uma fractura femoral completa. Foi relatada má cicatrização dessas fracturas. Qualquer doente que apresente os sintomas algícos acima referidos deve ser examinado para avaliar a potencial presença de uma fractura de fémur incompleta.

- A fractura do fémur atípica é considerada um **efeito de classe dos bisfosfonatos** e como tal, irá ser adicionada uma advertência sobre este risco em todos os medicamentos desta classe.
- A relação **benefício/risco** dos bisfosfonatos nas suas indicações autorizadas permanece **positiva**.
- A duração óptima do tratamento com bisfosfonatos para a osteoporose não foi estabelecida. A necessidade de continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente, com base na relação benefício/risco aplicada ao doente individual, especialmente **depois de 5 ou mais anos** de uso.

Para mais informação, a respectiva Decisão da Comissão Europeia encontra-se disponível para consulta em:

http://www.infarmed.pt/pt/medicamentos/uso_humano/arbitragens/concluidas.html

http://ec.europa.eu/index_en.htm.

Nota: O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA adoptou a definição de fractura de fémur atípica do grupo de trabalho da Sociedade Americana para a Investigação Óssea e Mineral (ASBMR - American Society for Bone and Mineral Research): Shane et al. *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.* J Bone Miner Res 2010; 25: 2267-2294.

Margarida Guimarães

Nimesulida

Conclusão da revisão da relação benefício/risco



A EMA concluiu que os benefícios do uso dos medicamentos contendo nimesulida continuam a ser superiores aos riscos no tratamento de **doentes com dor aguda ou com dismenorreia primária**. No entanto, estes medicamentos **não** devem ser utilizados no tratamento sintomático da **osteoartrite** dolorosa.

A EMA considerou que a utilização de nimesulida no tratamento sintomático da osteoartrite dolorosa vai aumentar a probabilidade daquela ser utilizada por longos períodos de tempo e, consequentemente, aumentar o risco de disfunção hepática.

Assim, não deverá ser prescrita nimesulida para o tratamento sintomático da osteoartrite dolorosa, apenas devendo sê-lo como terapêutica de segunda linha no tratamento da dor aguda e da dismenorreia.

Vareniclina:

Relação benefício/risco permanece positiva



O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA e o Grupo Europeu de Farmacovigilância (PhVWP) concluíram que os benefícios do medicamento Champix® (vareniclina) na cessação tabágica, superam o risco ligeiramente aumentado de eventos cardiovasculares notificados pelos autores de um artigo recente.

O artigo, publicado no Canadian Medical Association Journal, analisou o número de eventos cardiovasculares verificados num total de 8.216 pessoas a tomarem Champix® ou placebo, num total de 14 ensaios clínicos aleatorizados que duraram cerca de um ano. Os eventos incluíram ataque cardíaco, enfarte, perturbação do ritmo cardíaco, insuficiência cardíaca e morte relacionada com problemas cardiovasculares. A maioria dos estudos incluiu mais de 700 doentes com patologia cardiovascular pré-existente.

O CHMP solicitou ao Titular de AIM a inclusão nos RCM e FI de mais informação acerca dos efeitos cardiovasculares da vareniclina, prevenindo-se que esta actualização da informação de segurança esteja concluída muito em breve.

Os doentes que se encontrem em tratamento com Champix® não devem deixar de o tomar sem indicação do seu médico, com o qual devem procurar esclarecer todas as dúvidas numa próxima consulta.

Pioglitazona

Risco de cancro de bexiga ligeiramente aumentado



A EMA finalizou recentemente uma revisão sobre a relação benefício/risco dos medicamentos contendo pioglitazona, tendo concluído que existe **um ligeiro aumento do risco de cancro da bexiga** em doentes diabéticos, continuando, no entanto, estes medicamentos a serem uma opção de tratamento válida para alguns doentes com diabetes tipo 2.

Os benefícios da pioglitazona continuam a superar os seus riscos em doentes que respondam adequadamente ao tratamento. No entanto, face ao exposto, a EMA e o Infarmed recomendam que devem ser tomadas medidas que permitam reduzir o risco de cancro da bexiga, nomeadamente:

- A pioglitazona não deve ser prescrita a doentes que tenham, ou tenham tido, cancro da bexiga, ou que apresentem hematúria macroscópica de causa desconhecida.

- Antes de iniciar o tratamento com pioglitazona, deve ser verificada a existência de factores de risco para o cancro da bexiga (idade, tabagismo e exposição a certos químicos ou tratamentos).

- Nos doentes mais idosos, o tratamento com pioglitazona deve ser iniciado com a dose mais baixa, pois estes doentes apresentam um risco acrescido de cancro da bexiga e de insuficiência cardíaca.

- O tratamento com pioglitazona deve ser revisto a cada três a seis meses. Deve ser descontinuado sempre que não revele benefício suficiente.

Dexrazoxano

Restrições de utilização



O dexrazoxano está indicado em doentes oncológicos, para prevenir a toxicidade cardíaca a longo prazo causada pelo tratamento com doxorubicina e epirrubicina. Foi iniciada uma revisão da segurança do dexrazoxano após suspeita de um risco acrescido de ocorrência de **leucemia mielóide aguda (LMA)** e **síndrome mielodisplásica (SMD)**.

A EMA recomendou a restrição da utilização de dexrazoxano a doentes adultos com **cancro da mama, metastizado ou em fase avançada**, que tenham recebido uma dose cumulativa a partir de 300 mg/m² de doxorubicina ou de 540 mg/m² de epirrubicina (antraciclina antineoplásica). O CHMP recomendou também a **contra-indicação** destes medicamentos em **crianças e adolescentes** até aos 18 anos de idade.

Ao prescrever dexrazoxano, os médicos devem levar em conta as novas restrições acima mencionadas, bem como ponderar cuidadosamente a relação entre o benefício do efeito cardioprotector e os riscos a curto e a longo prazo, em particular de LMA e SMD.

Dronedarona (Multaq®)

Riscos cardiovascular, hepático e pulmonar



O Multaq® é um anti-arrítmico para utilização em doentes adultos com fibrilhação auricular não permanente. Não se encontra comercializado em Portugal.

A EMA terminou uma revisão da relação benefício/risco do medicamento Multaq® iniciada após a ocorrência de casos de lesão hepática grave em doentes tratados com este medicamento. Durante a revisão, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) foi informado da interrupção de um ensaio clínico (estudo PALLAS) devido ao registo de efeitos adversos cardiovasculares graves. Com base na avaliação dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que a utilização de Multaq® aumenta o **risco de lesões hepáticas e lesões pulmonares**, quando utilizado de acordo com a informação aprovada no RCM. Apesar da análise da informação decorrente do estudo PALLAS demonstrar um aumento do **risco de reacções adversas cardiovasculares em alguns doentes** com fibrilhação auricular não permanente, Multaq® continua a ser uma opção terapêutica, desde que sejam tomadas medidas de minimização do risco:

- O tratamento deve ser limitado a doentes com fibrilhação auricular paroxística ou persistente, quando o ritmo sinusal tenha sido restabelecido e não quando o doente se encontra em fibrilhação auricular.
- O tratamento apenas deve ser iniciado por um especialista, após terem sido consideradas as alternativas terapêuticas. Esta utilização deve ser monitorizada.
- Não deve ser utilizado em doentes com fibrilhação auricular permanente, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda.
- Deverá ser considerada a possibilidade de descontinuar o tratamento se houver recorrência da fibrilhação auricular.
- Não deve ser utilizado em doentes que tenham tido lesões hepáticas ou pulmonares resultantes do tratamento com amiodarona ou outro medicamento antiarrítmico.
- As funções hepática, pulmonar e cardíaca devem ser monitorizadas regularmente. Deve ser dada especial atenção à função hepática durante as primeiras semanas de tratamento.

Orlistato Dimensão do risco hepático?



A EMA iniciou uma revisão da segurança dos medicamentos contendo orlistato (em Portugal; Xenical® e Alli®), com o objectivo de avaliar o impacto dos **casos raros** de lesão hepática notificados na relação benefício/risco e nas condições de utilização destes medicamentos que são utilizados no tratamento da obesidade, em associação com dieta.

O risco de reacções hepáticas com orlistato é bem conhecido e tem sido monitorizado pela EMA desde a concessão da AIM.

Com orlistato 120 mg, globalmente, entre 1997 e Janeiro de 2011 foram notificados 21 casos de suspeita de toxicidade hepática grave para os quais o nexo de causalidade não pode ser excluído nem confirmado. O número de casos notificados deve ser considerado tendo em conta a utilização cumulativa destes medicamentos num universo de 38 milhões de doentes.

No período compreendido entre Maio de 2007 e Janeiro de 2011 foram notificados um total de 9 casos de suspeita de lesão hepática grave com orlistato a 60 mg. Em alguns destes casos existem também outras explicações possíveis para a lesão hepática e noutros ainda a informação disponível não é suficiente para permitir a sua avaliação. Estes 9 casos devem também ser considerados numa perspectiva de utilização cumulativa num universo de 11 milhões de doentes.

Vacina Anti-Gripe A (H1N1) Limitações na utilização em menores de 20 anos



A EMA, após finalização da revisão sobre Pandemrix® e narcolepsia, recomendou que esta vacina só deve ser usada em indivíduos com idade inferior a 20 anos, no caso de não estar disponível a vacina da gripe sazonal e se a imunização contra a infecção pelo vírus A (H₁N₁) ainda for necessária; por exemplo, em pessoas com risco de complicações decorrentes da infecção. A EMA confirmou, por outro lado, que a relação benefício/risco para a vacina, em indivíduos com idade superior a 20 anos, permanece positiva.

A EMA e o Infarmed recomendam aos médicos e aos doentes o seguinte:

- A vacina Pandemrix® só deve ser utilizada em pessoas com menos de 20 anos **se** a vacina da gripe sazonal não estiver disponível **e se** a imunização contra o vírus A (H₁N₁) ainda for necessária.
- As pessoas vacinadas com Pandemrix® que não tenham sintomas de narcolepsia não necessitam de precauções adicionais.
- Qualquer pessoa (vacinada ou não) que apresente sintomas sugestivos de narcolepsia, como excessiva sonolência diurna inexplicável, deve consultar o seu médico ou aconselhar-se com o seu farmacêutico.

Efeitos adversos com a vacina anti-gripe pandémica A (H1N1) em profissionais de saúde



A campanha de vacinação contra a pandemia da Gripe A (H₁N₁) em Portugal teve início a 26 de Outubro de 2009, com a aquisição da vacina Pandemrix®, autorizada em 29 de Setembro. Foram então criados grupos prioritários de vacinação com o objectivo de proteger os mais vulneráveis, reduzir a morbilidade e mortalidade, manter em funcionamento os serviços fundamentais e reduzir a rápida disseminação da infecção. Destes grupos prioritários faziam parte os profissionais de saúde.

Neste contexto, a Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN) levou a cabo um estudo com o objectivo de identificar os efeitos adversos (EA) após imunização com a vacina Pandemrix® em profissionais de saúde. A escolha desta população específica prendeu-se com o facto de estes profissionais terem conhecimentos de saúde e estarem habilitados a notificar efeitos adversos, pelo que originariam informação valiosa para o melhor conhecimento do perfil de segurança da vacina em estudo. Neste sentido, foi desenhado um questionário de notificação de reacções adversas após vacinação e distribuído aos profissionais de saúde a trabalhar em dois grandes hospitais e um centro hospitalar da região Norte de Portugal (Hospital de São João, Hospital Pedro Hispano e Centro Hospitalar do Porto), vacinados no período de 26 de Outubro de 2009 a 31 de Janeiro de 2010.

Todos os participantes eram adultos não imunocomprometidos, tendo recebido uma só dose da vacina. Os EA foram codificados de acordo com a terminologia MedDRA e classificados como esperados (muito frequentes, frequentes, pouco frequentes) e inesperados.

A análise estatística foi feita através do cálculo dos *odds ratios* (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95%, para identificar os factores de risco associados ao desenvolvimento de EA após vacinação, usando uma regressão logística simples e multivariada.

Do total de indivíduos vacinados, 864 (37%) responderam ao questionário. Dos respondentes, 71% eram mulheres das quais 3% estavam grávidas quando foram vacinadas. Dezanove por cento responderam sofrer de alguma comorbilidade e 73% desenvolveram pelo menos um EA. Os EA mais frequentemente reportados foram os esperados e muito frequentes: reacção no local de injeção (57%), mialgia (31%), fadiga (incluindo astenia) (24%) e dor de cabeça (19%). O género **feminino** e a existência de **comorbilidades** foram factores de risco independentes para o desenvolvimento de pelo menos um EA após a vacinação. Entre os respondentes que desenvolveram pelo menos um EA, 34% necessitaram de tratamento medicamentoso, 3% de tratamento médico; em 3% foi motivado absentismo, tendo 2% recorrido ao hospital. Embora a grande maioria dos profissionais de saúde vacinados tenha desenvolvido pelo menos um EA, só **8% foram considerados inesperados** e **3% necessitaram de tratamento médico**. De referir ainda que não foi reportado nenhum caso de morte ou risco de vida, tendo sido os EA mais frequentemente reportados os esperados e muito frequentes.

Os resultados deste trabalho sugerem que a relação benefício/risco é favorável para a vacina pandémica Pandemrix®, conforme descrito noutros países e noutros grupos de indivíduos adultos. Os nossos resultados são igualmente consistentes com as notificações de reacções adversas recebidas pelo Infarmed, no mesmo período. Este trabalho sugere assim um perfil de segurança aceitável para a vacina em profissionais de saúde, sendo tanto a severidade como a frequência dos EA observados semelhantes ao esperado.

Joana Isabel Marques

Supositórios de Transpulmina® Restrições de utilização

Os derivados terpénicos são obtidos a partir de compostos naturais de origem vegetal e incluem substâncias como a cânfora, o cineol (eucaliptol), niaouli, tomilho, terpineol, terpinina, citral, mentol e óleos essenciais de pinho, eucalipto e terebentina. Estão normalmente indicados para o tratamento de afecções brônquicas agudas ligeiras, particularmente tosse produtiva ou não produtiva, e podem ser adquiridos sem receita médica. Em Portugal, apenas os supositórios Transpulmina® (Infantil) contêm estas substâncias.

Uma revisão de segurança da utilização destes medicamentos, por parte do CHMP, concluiu existir risco de reacções neurológicas, principalmente convulsões, em lactentes e crianças pequenas; bem como de lesões ano-rectais (massas pré-cancerosas no ânus ou recto) em crianças com história prévia de lesões deste tipo.

Assim, o uso de supositórios contendo derivados terpénicos, para o tratamento da tosse, é **contra-indicado** em crianças com **idade inferior a 30 meses** e em **crianças com antecedentes de epilepsia, convulsões febris ou história recente de lesões ano-rectais**, de acordo com as recomendações da EMA.

RAM na Literatura...

Espironolactona e trimetoprim-sulfametoxazol: risco de hipercaliemia

Este estudo canadiano incluiu doentes com 66 ou mais anos a fazerem espironolactona como tratamento crónico e que foram hospitalizados com hipercaliemia nos 14 dias subsequentes à prescrição de trimetoprim-sulfametoxazol (TSM), amoxicilina, norfloxacina ou nitrofurantoína. Em comparação com a amoxicilina, a prescrição de TSM associou-se a um risco marcadamente aumentado de internamento por hipercaliemia (*odds ratio* ajustado de 12,4, IC 95%: 7,1 a 21,6). O estudo sugere que cerca de 60% dos casos de hipercaliemia em doentes idosos que estavam a fazer espironolactona e que foram tratados com um antibiótico para uma infecção urinária poderia ter sido evitado caso não tivesse sido prescrito TSM. A terapêutica com nitrofurantoína também esteve associada a um risco aumentado, ainda que menor, de hipercaliemia (*odds ratio* ajustado de 2,4, IC 95%: 1,3 a 4,6) não se tendo detectado tal risco para a norfloxacina. Os autores sugerem que, sempre que possível, se evite a combinação de espironolactona com TSM em doentes mais velhos.

Antonioni, Toni et al. *BMJ* 2011; 343:d5228.

Interacções a lembrar!

Pacientes sob Contraceção Hormonal*

Os estrogénios e progestativos são em grande medida rapidamente metabolizados pelo fígado, o que leva a que a maior parte da dose administrada por via oral não chegue à circulação geral. A sua grande dependência da metabolização hepática explica a sua elevada sensibilidade aos indutores enzimáticos, cujo uso concomitante promove a eliminação dos estroprogestativos, implicando um risco significativo de falência contraceptiva. Nessas circunstâncias será prudente o recurso a outros métodos não hormonais.

Risco de:

Diminuição da eficácia da contraceção

● Indutores enzimáticos como:

- Antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, primidona
- Topiramato
- Rifampicina
- Antirretrovirais (incluindo alguns inibidores do citocromo P450) como efavirenz, nevirapina, ritonavir
- Hipericão

● Orlistat (a diarreia que pode ocasionar diminuir a absorção do contraceptivos orais)

NOTA – A aparentemente falsa questão dos antibióticos em geral:

Teoricamente, a modificação da flora intestinal poderia reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Os estudos disponíveis não apontam para falência contraceptiva atribuível a estes medicamentos, pelo que poderá não se justificar especial prudência.

Antagonização do efeito de outros medicamentos pelos contraceptivos orais

● Anticoagulantes (anti-vitamina K):

- Preferir métodos mecânicos ou um progestagénio de baixa dosagem, evitando os de 3ª geração como o desogestrel ou o gestodeno

● Antidiabéticos orais

- Necessidade de ajustes na terapêutica hipoglicemiante; os progestativos de baixa dosagem poderão ser mais fáceis de manusear

● Anti-hipertensores

- Maior risco de acidentes cardiovasculares. Preferir um progestagénio de baixa dosagem.

● Hipolipemiantes

● Lamotrigina

- Redução da sua concentração plasmática pela associação etinilestradiol + levonorgestrel. Poderão ser necessários ajustes de dose de lamotrigina que podem ir até ao dobro, ou optar por métodos não hormonais.

● Levotiroxina

- Redução da sua fracção livre activa por aumento da concentração da sua proteína de transporte, a tiroglobulina. Poderão ser necessários ajustes de dose de levotiroxina.

● Paracetamol e morfina

- Aumento da sua eliminação com os estroprogestativos, pela que a sua dose poderá ter de ser aumentada para obter o mesmo efeito antálgico.

Aumento do efeito de outros medicamentos pelos contraceptivos orais

● Corticóides, teoflina, selegilina, ropirole, ciclosporina, tacrolimus

- Aumento das respectivas concentrações plasmáticas

● Benzodiazepinas

- Aumento ou diminuição da sua eliminação.

Potenciação de efeitos indesejáveis

● Fenómenos tromboembólicos

● Hipertensão arterial

● Hiperlipidemia

● Hiperglicemia

● Hipercaliemia

- Medicamentos hipercaliemiantes em concomitância com a associação etinilestradiol + drospirenona

* 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