



boletim de **FARMACO**
VIGILÂNCIA

VOLUME 8
NÚMERO 2
2.º TRIMESTRE 2004



infarmed
Instituto Nacional da Farmácia
e do Medicamento

Notas do Editor

Neste número:

- precauções especiais com rosuvastatina em virtude do risco de miotoxicidade;
- a questão do risco aumentado de acidentes cerebrovasculares associado ao uso dos antipsicóticos atípicos olanzapina e risperidona, em idosos com demência;
- afinal podemos estar mais descansados com o uso de tiomersal nos processos de fabrico e conservação de vacinas de uso humano;
- de novo a nimesulida e o risco de hepatotoxicidade: um ponto da situação para arrumar ideias.

O quadro extraído directamente da análise trimestral das notificações recebidas/compiladas no Departamento de Farmacovigilância permite dar uma visão de como o Sistema Nacional de Farmacovigilância vai sendo "alimentado" pelas notificações de todos os intervenientes (profissionais de saúde, ensaios clínicos, indústria).

Rui Pombal

Rosuvastatina toxicidade muscular

A rosuvastatina é um inibidor selectivo e competitivo da HMG-CoA redutase. Em Portugal estão autorizados os medicamentos Crestor® e Visacor® nas doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg, estando comercializada apenas a dose de 10mg.

A **toxicidade muscular** é uma conhecida reacção adversa associada às estatinas que em situações raras pode causar rabdomiólise e pôr em risco a vida. Em todo o mundo têm sido notificados casos de rabdomiólise com a rosuvastatina e a revisão recente das notificações a nível internacional sublinhou o **risco acrescido com doses acima de 20 mg**, em particular em doentes com factores de risco para a rabdomiólise, e com **utilização concomitante de fibratos**. Em função desta nova informação de segurança, o INFARMED considerou ser necessário alertar os profissionais de saúde e alterar o RCM em conformidade, através de um procedimento urgente. Assim,

realçam-se os seguintes aspectos:

Todos os doentes deverão iniciar o tratamento com rosuvastatina com a **dose inicial de 10 mg, uma vez ao dia**. Um ajuste posológico para 20 mg só deve ser efectuado após 4 semanas e se considerado necessário.

A dose de 40 mg (não comercializada em Portugal) só deverá ser prescrita sob supervisão de especialistas e deverá ser considerada apenas em doentes com hipercolesterolemia grave que não tenham factores de risco conhecidos específicos para miopatia.

Mais informação em:

http://www.infarmed.pt/pt/alertas/seguranca/09_06_2004_Circular_060_crescor.pdf

O que significam?!

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CPMP	Comité (Europeu) de Especialidades Farmacêuticas (Committee of Proprietary Medicinal Products)
EMEA	Agência Europeia de Avaliação do Medicamento (European Medicines Evaluation Agency)
FI	Folheto Informativo
RAM	Reacção Adversa Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF

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

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: ufn@med.up.pt

OU

Núcleo de Farmacovigilância do Centro
Tel: 239 851 830 - Fax: 239 851 839
E-mail: farmacovigilancia@nfc.pt

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

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

FICHA TÉCNICA • Directora: Dr.ª Regina Carmona **Editor:** Dr. Rui Pombal **Apoio Editorial:** Dr.ª Alexandra Pêgo; **Corpo Redactorial:** Dr.ª Alexandra Pêgo, Dr.ª Ana Araújo, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dr.ª Fátima Bragança, Dr.ª Isabel Afonso, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr. Luís Pinheiro, Dr.ª Paula Roque, Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr.ª Regina Carmona, Dr.ª Susana Prisca, Prof. Doutor Vasco Maria; **Conselho Consultivo:** Dr. A. Faria Vaz, Dr.ª Ana 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 Dr.ª Rosário Brito Correia Lobato; **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. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt **Design e Produção Gráficos:** PROS - Promoções e Serviços Publicitários. **Execução Gráfica:** Gráfica Maiadouro; **Depósito Legal:** 115 099/97; **ISSN:** 0873-7118; **Tiragem:** 40.000



Portugal em Acção

Olanzapina

risco de acidente cerebrovascular e aumento da mortalidade em doentes idosos com demência



A olanzapina (Zyprexa® e Zyprexa Velotab®) **não possui indicação terapêutica aprovada na demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento.** Recentemente, o Comité Científico da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos foi informado sobre os novos dados provenientes de ensaios clínicos em **doentes idosos com demência.** A análise destes dados revelou que, em comparação com o placebo, a **taxa de mortalidade** dos doentes tratados com olanzapina era o **dobro.** Verificou-se também que a ocorrência de acontecimentos adversos **cerebrovasculares triplicou** nos doentes a tomar olanzapina, não tendo a eficácia da olanzapina nestes doentes ficado demonstrada.

Por forma a reflectir os novos dados de segurança, o RCM e o Folheto Informativo da olanzapina foram revistos. Assim, o RCM passa a incluir a seguinte informação nas secções indicadas:

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A olanzapina não está aprovada para o tratamento da demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, não sendo recomendada a sua utilização neste grupo de doentes, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 -12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina, em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs.1,5%, respectivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg), nem com a duração do tratamento.

Os factores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p.ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes factores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p.ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respectivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam factores de risco pré-existentes. A idade >75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como factores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado com um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver também 4.4). Efeitos adversos muito frequentes (>10%) associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. A ocorrência de pneumonia e incontinência urinária foi frequentemente observada(1-10%).

Mais informação nos sites do INFARMED e da Agência Europeia do Medicamento: <http://www.infarmed.pt>
<http://www.emea.eu.int/>

Risperidona

também risco aumentado de acidente cerebrovascular em doentes idosos com demência



A risperidona (Belivon®, Belivon Quicklet®, Belivon Consta®, Risperdal®, Risperdal Consta® e Risperdal Quicklet®) é um medicamento antipsicótico atípico que, em Portugal, está autorizado para o tratamento de perturbações do comportamento em doentes com demência. O INFARMED foi informado de novos dados de segurança importantes relacionados com a utilização de risperidona na demência. Estes dados provenientes de ensaios clínicos demonstraram um **aumento do risco de acidentes cerebrovasculares (AVC/AIT)** em doentes **idosos com demência** medicados com risperidona, situação análoga à de outro antipsicótico atípico, a olanzapina (*vide* acima). O mecanismo envolvido não está totalmente esclarecido. Por outro lado, os dados actualmente disponíveis não são suficientes para confirmar a possibilidade de existirem quaisquer diferenças nos riscos identificados entre os antipsicóticos atípicos e os antipsicóticos convencionais.

Tendo em consideração a gravidade das reacções referidas, o INFARMED recomendou aos médicos que a risperidona seja administrada com **precaução em doentes com risco aumentado (diabetes, hipertensão, arritmia, tabagismo, etc) ou com antecedentes de acidente cerebrovascular (AVC/AIT).**

Tiomersal

perfil benefício-risco favorável nas vacinas

O tiomersal é um composto organo-mercurial, antimicrobiano, geralmente utilizado nas etapas iniciais, ou como conservante, no fabrico de vacinas. A acção antimicrobiana do tiomersal está relacionada com o **etilmercúrio** libertado após a separação do tiomersal em etilmercúrio e tiosalicilato.

A EMEA e o INFARMED já anteriormente (1999 e 2000) divulgaram informação de segurança alertando para o facto de, embora não existindo evidência sobre efeitos nocivos do tiomersal em vacinas para além das reacções de hipersensibilidade (alérgicas), deveria ser evitada a utilização do mesmo ou de outros compostos mercuriais no fabrico de vacinas, sobretudo em vacinas de dose única. Desde então, várias vacinas autorizadas na União Europeia foram retiradas ou reduziram a quantidade de tiomersal da sua composição. No entanto, os estudos anteriores de avaliação do risco associado ao etilmercúrio foram baseados em dados do metilmercúrio, tendo sido assumido na altura que o perfil de toxicidade seria semelhante. **Estudos epidemiológicos realizados recentemente demonstraram não haver qualquer associação entre a vacinação com vacinas que contêm tiomersal e alterações do neurodesenvolvimento, como perturbações da fala e autismo.** Os novos dados indicam ainda que, nas crianças, o **etilmercúrio é mais rapidamente excretado** e portanto tem uma farmacocinética bastante diferente da do metilmercúrio, sugerindo que o etilmercúrio poderá ser menos tóxico do que anteriormente se presumiu. Tendo em conta estes dados, o Comité para as Especialidades Farmacêuticas da EMEA concluiu que:

- Os últimos estudos epidemiológicos demonstram não haver associação entre imunização com vacinas contendo tiomersal e alterações do neurodesenvolvimento.
- Os benefícios da vacinação com vacinas contendo tiomersal ultrapassam largamente os riscos (a existirem).
- A utilização de compostos organo-mercuriais durante os processos de fabrico é, por vezes, necessário. Nesses casos, níveis residuais poderão estar presentes no produto final. Contudo, devem continuar a ser realizados todos os esforços no sentido da redução da exposição ao mercúrio, desenvolvendo vacinas com o mais baixo nível possível de conservantes organo-mercuriais.
- O tiomersal poderá ser utilizado em formulações de vacinas multidosas, quando é necessária a utilização de conservantes.
- A rotulagem das vacinas que contêm tiomersal (e outros conservantes) deverá ter informação sobre a sua presença na composição. Os avisos relacionados com o risco de sensibilidade ao tiomersal ou a outros conservantes deverá estar incluído no RCM e FI.

Mais informações em:

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/119404en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/po/157800en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2096299EN.pdf>

Nimesulida

Reavaliação do Perfil de Segurança – Ponto da Situação

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) cuja acção farmacológica se deve à inibição preferencial da ciclooxigenase-2, com redução da produção de prostaglandinas. Encontra-se autorizada em Portugal desde 1985, estando autorizada também noutros Estados-Membros. Actualmente o medicamento encontra-se comercializado em mais de 50 países.

O risco de ocorrência de reacções adversas hepáticas associadas à nimesulida é talvez o principal problema de segurança deste medicamento, conforme já anteriormente abordado neste Boletim. A natureza idiossincrática destas reacções dificulta a identificação rigorosa dos factores de risco associados e a consequente definição dos indivíduos mais vulneráveis. Em 1999, o INFARMED, na sequência da avaliação do perfil de segurança do medicamento, com base nas notificações espontâneas recebidas e na literatura científica publicada, concluiu que:

- a relação benefício-risco do medicamento nas idades pediátricas era negativa, pelo que as indicações pediátricas da nimesulida foram **suspensas** em Portugal;
- a informação aprovada (RCM e FI) para os medicamentos com nimesulida deveria ser revista por forma a reflectir os dados de segurança decorrentes daquela avaliação. Nesse sentido os titulares de AIM procederam a uma revisão que consistiu na restrição das indicações (nomeadamente a indicação na pirexia), bem como a inclusão de novas contra-indicações, advertências, interacções e efeitos indesejáveis.

Em Março de 2002, a Agência Finlandesa do Medicamento, face aos dados disponíveis e a um acréscimo da frequência de reacções adversas hepáticas (desde o aumento assintomático das enzimas hepáticas até à insuficiência hepática necessitando de transplante), e tendo presente as suas indicações em situações de gravidade relativa, considerou que a sua relação benefício-risco era desfavorável e decidiu suspender a sua comercialização. Esta atitude foi seguida, em Maio de 2002, pela Espanha. Posteriormente, com base numa profunda reavaliação desencadeada pela EMEA, a Comissão Europeia decidiu em Abril de 2004 manter este medicamento no mercado, mas obrigando ao cumprimento escrupuloso da informação contida nos RCM e FI harmonizados, de acordo com os novos dados decorrentes daquela reavaliação.

As principais conclusões decorrentes desta reavaliação de segurança feita pelo comité europeu de peritos estão sumariadas de seguida:

EFICÁCIA

Em termos de indicações terapêuticas, foi demonstrado que a relação benefício-risco da nimesulida em formulações orais é favorável **apenas** nas seguintes situações:

Tratamento da dor aguda.

Tratamento sintomática da osteoartrose em fase álgica.

Dismenorreia primária.

SEGURANÇA

Como regra geral, é importante que o medicamento seja usado durante **o menor tempo possível**, de acordo com a indicação terapêutica. A dose máxima diária de nimesulida deve ser de **100 mg duas vezes ao dia**, por via oral.

ADMINISTRAÇÃO PEDIÁTRICA

De acordo com a evidência científica actual, não existem dados que justifiquem a sua utilização em crianças, pelo que este medicamento está **contra-indicado em crianças com idade inferior a 12 anos**.

SEGURANÇA GASTROINTESTINAL

As reacções adversas mais frequentes relacionadas com a administração de anti-inflamatórios não esteróides são as gastrointestinais e vão desde a dispepsia e outras queixas de menor gravidade, a reacções mais graves, potencialmente fatais, como úlceras, hemorragias e perfuração. Os dados epidemiológicos indicam que a ocorrência de complicações gastroduodenais graves (hemorragia e perfuração) é cerca de 10 vezes maior do que a hepatotoxicidade. Os dados disponíveis obtidos a partir de ensaios clínicos e os dados farmacoepidemiológicos que comparam a nimesulida com outros anti-inflamatórios não esteróides indicam que a nimesulida apresenta um perfil de segurança gastrointestinal aceitável, especialmente com tratamentos de curta duração.

Os resultados de um recente estudo multicêntrico de caso-controlo, realizado em dezoito hospitais de Espanha e Itália, com a avaliação de 2.813 casos de hemorragia digestiva alta por lesões gástricas ou duodenais, indicam que 38% dos casos estavam relacionados com o uso de AINE. Calculado o risco relativo para cada anti-inflamatório não esteróide individualmente, estimou-se que risco associado à nimesulida era modesto (3,2; IC 95%: 1,9, 5,6) quando comparado com o de outros medicamentos deste grupo farmacológico. Assim, por exemplo, o risco relativo mais alto esteve associado ao cetorolac (24,7; IC 95%: 8,0, 77,0) e o mais baixo ao celecoxib (0,3; IC 95%: 0,03, 4,1).

TOXICIDADE HEPÁTICA

O mecanismo de hepatotoxicidade associada à nimesulida e aos outros AINE foi extensivamente investigado, sem que tenha sido completamente esclarecido. No entanto, foi identificado um conjunto de factores que parecem contribuir para a hepatotoxicidade da nimesulida: susceptibilidade genética, interacções medicamentosas, patologias concomitantes pré-existentes (como a insuficiência hepática), disfunção mitocondrial, hipersensibilidade.

Os **sistemas de notificação de reacções adversas finlandês e espanhol** foram exaustivamente analisados e, de facto, sugerem que a nimesulida apresenta um **risco de toxicidade hepática superior ao dos outros AINE**. Contudo, esta situação não foi confirmada em mais nenhum Estado-Membro onde o medicamento é comercializado. Não foi possível esclarecer completamente as razões para estas diferenças na taxa de notificação. De facto, com base na avaliação de sistemas de notificação mundiais, de ensaios clínicos e de dados epidemiológicos, verificou-se que a frequência de reacções hepáticas graves parece ser similar à de muitos outros AINE.

Em Portugal a nimesulida já se encontrava **contra-indicada em doentes com insuficiência hepática** e é, actualmente, contra-indicada também em doentes com história de reacções

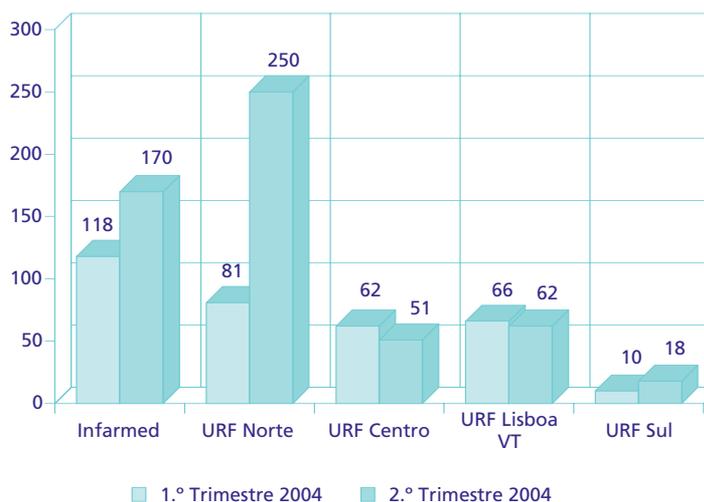
de hepatotoxicidade à nimesulida. Nos doentes que venham a desenvolver sintomas compatíveis com lesão hepática durante o tratamento com nimesulida ou que apresentem alterações laboratoriais persistentes do perfil hepático, o tratamento deverá ser interrompido e os doentes não deverão ser reexpostos à nimesulida. **A administração concomitante de nimesulida com medicamentos hepatotóxicos, assim como o abuso de álcool, deverão ser evitados.**

O conhecimento sobre a segurança e eficácia dos medicamentos, e portanto do seu lugar no universo terapêutico, varia ao longo do tempo, com a experiência terapêutica e o melhor conhecimento acerca da sua segurança e eficácia. Para tal, os sistemas de notificação espontânea, a vigilância activa e permanente do mercado, assim como o intercâmbio de informação entre os vários países, permitem conjugar esforços para responder a questões de segurança com maior eficácia e de forma consensual, sempre que é detectado um sinal potencial.

Paula Roque

- Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27(6):411-20.
- Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003;327(7405):18-22.
- Boelsterli, UA, Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002, 25(9):633-48.

O Sistema Nacional de Farmacovigilância a par e passo. RAM notificadas no primeiro semestre de 2004.



URF: Unidade Regional de Farmacovigilância; VT: Vale do Tejo.