



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, noutras 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 (Trasylol® 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

• **Hipericão** 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)".