

Do Editor

A vigilância contínua dos medicamentos e a implementação de medidas que minimizem novos riscos conhecidos pode constituir uma estratégia de ponderação da relação benefício-risco que permite que os doentes que mais beneficiam de um determinado fármaco possam continuar a ter-lhe acesso, ao mesmo tempo que se protegem aqueles subgrupos de doentes que, geralmente por terem perfis de risco específico, poderão ficar mais expostos a uma relação benefício-risco menos favorável. As novas restrições ao agente antiosteoporótico ranelato de estrôncio são um exemplo deste tipo de medidas.

Neste Número, o clopidogrel destaca-se por duas questões de segurança distintas: a possibilidade de reações alérgicas cruzadas com a ticlopidina e um risco (muito baixo) de pneumonia eosinofílica.

Ainda: necessidade de monitorização da função hepática com flupirtina, revisões de segurança de contraceptivos orais contendo ciproterona + etinilestradiol e dos agentes modificadores do sistema renina-angiotensina, revogação da almitrina, reforço das medidas de minimização do risco de erros de medicação com paracetamol em perfusão.

Notificação online de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

Como posso notificar uma reação adversa?

- **Portal RAM**
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
- **Fichas de Notificação para imprimir:**
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM
- **Impresso RSF**
 - Direção 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
 - 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: ufc@aibili.pt

Ranelato de Estrôncio: Restrições de Utilização

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomendou a restrição da utilização dos medicamentos Protelos® e Osseor® (contendo ranelato de estrôncio), após avaliação de novos dados de segurança que demonstram um risco aumentado de problemas cardíacos graves, incluindo enfarte do miocárdio.

Com efeito, durante uma avaliação da relação benefício-risco de rotina daqueles medicamentos, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA verificou que os Relatórios Periódicos de Segurança (RPS) apresentavam dados relevantes obtidos num ensaio clínico com cerca de 7.500 doentes, que apontavam para um aumento do risco de enfarte do miocárdio em mulheres pós menopáusicas a tomar Protelos® ou Osseor® em comparação com as mulheres a tomar placebo (1,7% versus 1,1%), com um risco relativo de 1,6 (95% IC: 1,07 a 2,38). Verificou-se ainda uma diferença no número de eventos cardíacos graves com estes medicamentos em dois estudos, um em homens com osteoporose e outro em doentes com osteoartrose. Não foi observado aumento do risco de mortalidade. Dada a existência de outros riscos já confirmados pela EMA em 2012 (riscos graves de **tromboembolismo venoso e reações cutâneas raras**), o PRAC concluiu que eram necessárias restrições à utilização destes medicamentos para que o perfil benefício-risco se mantivesse positivo.

Assim, a EMA recomenda que aqueles medicamentos sejam utilizados **apenas no tratamento da osteoporose grave em mulheres pós menopáusicas com elevado risco de fraturas e em homens com risco aumentado de fraturas**.

Foram também incluídas restrições à utilização em doentes com problemas cardíacos ou circulatórios de modo a minimizar o risco cardíaco, incluindo **contra-indicações** em doentes que apresentem quadros clínicos ou antecedentes de **doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular** e ainda em doentes com **hipertensão arterial não controlada**.

As recomendações para os prescritores para garantir a utilização segura e eficaz destes medicamentos incluem a decisão de os prescrever apenas após uma avaliação dos riscos individuais do doente. Em particular, o risco de desenvolvimento de doença **cardiovascular** deve ser avaliado **antes da prescrição e em intervalos regulares** durante o tratamento. Se o doente desenvolver doença cardíaca isquémica, doença arterial periférica ou doença cerebrovascular, ou se a sua hipertensão arterial não estiver controlada, o tratamento deve ser **interrompido**.

Adicionalmente às medidas agora implementadas, a EMA considerou necessário efetuar uma revisão completa de todos os dados disponíveis relativos aos riscos (incluindo cardíacos) e aos benefícios de Protelos® e Osseor®. Os resultados desta avaliação serão tornados públicos quando estiverem disponíveis.

Joana Oliveira

O que significam?!

| | |
|-------------|---|
| AIM | Autorização de introdução no Mercado |
| EMA | Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency) |
| FI | Folheto Informativo |
| PRAC | Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância |
| RAM | Reação Adversa Medicamentosa |
| RCM | Resumo das Características do Medicamento |

Clopidogrel Risco de Reatividade Cruzada



Flupirtina Função Hepática



O clopidogrel é um agente antitrombótico usado na prevenção de aterotrombose em doenças vasculares periféricas, acidente vascular cerebral, síndrome coronária aguda, enfarte do miocárdio e fibrilhação auricular.

Os medicamentos autorizados por procedimento centralizado contendo clopidogrel têm sido utilizados por um número estimado de mais de 115 milhões de doentes em todo o mundo (entre 1998 e 2010).

Um estudo retrospectivo realizado em 76 doentes que desenvolveram **alergia** ao clopidogrel ou à ticlopidina mostrou que aproximadamente um terço dos doentes desenvolveu a mesma reação quando subsequentemente tratado com o outro medicamento.¹ Mais recentemente, durante as atividades de deteção de sinal de rotina, 20 notificações de casos espontâneos relevantes foram captados no *EudraVigilance* (base de dados europeia de reações adversas) que suportou um sinal do potencial de reatividade cruzada entre ticlopidina e clopidogrel.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA analisou esta questão e concluiu haver de facto indícios de **reatividade cruzada entre o clopidogrel e a ticlopidina e entre as tienopiridinas em geral**. Assim, recomendou uma alteração em consonância da informação dos medicamentos contendo clopidogrel.

Margarida Guimarães

¹ Lokhandwala JO et al. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Aug;2(4):348-51.

A EMA iniciou uma revisão de segurança dos medicamentos contendo flupirtina no seguimento de um aumento detetado pela agência alemã do medicamento do número de notificações de casos de RAM hepáticas que abrangeram desde o aumento assintomático das enzimas hepáticas até à insuficiência hepática. No total, foram notificados 330 casos de problemas hepáticos, 15 dos quais foram fatais ou resultaram em transplantação hepática.

Adicionalmente, a agência alemã concluiu serem escassos os dados que suportam a eficácia da utilização da flupirtina no alívio da dor a longo prazo. O PRAC da EMA verificou de facto que, contrariamente aos dados de estudos da utilização de flupirtina no tratamento da dor aguda, os dados da utilização a longo prazo são pouco robustos, tendo realçado que não existem dados suficientes sobre os benefícios da sua utilização em tratamentos superiores a quatro semanas.

Em relação à segurança hepática, o PRAC verificou que a duração do tratamento parece ser relevante para a ocorrência de problemas hepáticos, não tendo sido notificados casos de insuficiência hepática ou de transplante hepático em doentes que utilizaram o medicamento em tratamentos com uma duração igual ou inferior a duas semanas.

Para garantir que os benefícios dos medicamentos contendo flupirtina continuam a superar os riscos, o PRAC da EMA recomenda provisoriamente:

- Os medicamentos para administração oral e os supositórios devem ser utilizados apenas no tratamento da dor aguda (curta duração) em adultos que não podem utilizar outros analgésicos (tais como os anti-inflamatórios não esteroides e os opioides *fracos*);
- O tratamento **não** deve **exceder as duas semanas**.
- A **função hepática** dos doentes deve ser monitorizada **após cada semana** de tratamento completo, devendo este ser interrompido se existirem sinais de problemas hepáticos.
- A flupirtina não deve ser utilizada em doentes:
 - com doença hepática pré-existente;
 - que sofram de abuso ou dependência de álcool;
 - que estejam a utilizar outros medicamentos hepatotóxicos.

Em Portugal apenas existem medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) contendo flupirtina para administração oral, encontrando-se somente comercializado o medicamento Metanor® 100 mg cápsulas.

Margarida Guimarães

Clopidogrel Risco de Pneumonia Eosinofílica



Com base numa revisão de sete casos contidos no *EudraVigilance* (base de dados europeia de reações adversas), foi identificado pela EMA um potencial sinal de segurança de pneumonia eosinofílica. O PRAC confirmou que a reação havia sido notificada **muito raramente** tendo em conta a elevada exposição mundial de clopidogrel. No entanto, os dados revistos suportaram uma associação causal entre clopidogrel e risco de pneumonia eosinofílica. Dado que esta constitui um evento adverso grave que requer tratamento imediato e pode obrigar à interrupção do medicamento, as informações dos medicamentos contendo clopidogrel serão atualizadas em consonância. Assim, passarão a incluir referência ao risco de pneumonia eosinofílica como um efeito indesejável "muito raro".

Margarida Guimarães

Notificação *online* de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

Acetato de ciproterona 2 mg + Etinilestradiol 35 µg: Conclusão da Revisão de Segurança



O PRAC da EMA avaliou todos os dados de segurança disponíveis sobre o risco de tromboembolismo associado aos medicamentos contendo acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 35 µg, com base em dados pós comercialização europeus e na literatura publicada. Os profissionais de saúde, associações de doentes e público em geral foram também convidados a submeter dados relevantes para a avaliação. Concluiu que o risco de **tromboembolismo venoso** associado a estes medicamentos é **1,5 a 2 vezes** superior aos contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel e é semelhante ao risco associado aos contraceptivos contendo gestodeno, desogestrel ou drospirenona.

Entretanto, em termos gerais, o risco de tromboembolismo venoso associado a ciproterona + etinilestradiol é **baixo e bem conhecido** e existem advertências no RCM e no Folheto Informativo destes medicamentos para alertar médicos e doentes, respetivamente.

Em termos de efetividade, os dados disponíveis **suportam a utilização** dos medicamentos contendo acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 35 µg no tratamento da **acne moderada** a grave em mulheres com doenças andrógeno-dependentes e/ou hirsutismo, em idade reprodutiva. Já no tratamento da **alopécia**, os **riscos são superiores** os benefícios.

Para minimizar os riscos de tromboembolismo associados a estes medicamentos, o PRAC recomendou as medidas adicionais abaixo indicadas.

Recomendações aos profissionais de saúde

- Os medicamentos contendo acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 35 µg só devem ser prescritos no tratamento da **acne moderada a grave** andrógeno-dependente (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo em mulheres em idade reprodutiva.
- No tratamento da acne, estes medicamentos **só** devem ser prescritos quando o tratamento **tópico ou a antibioterapia sistémica não forem eficazes**.
- Como os medicamentos contendo acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 35 µg também atuam como contraceptivos hormonais, **não** devem ser utilizados em **simultâneo outros contraceptivos hormonais**.
- Os médicos devem, numa próxima consulta, **reavaliar** as doentes que tomam estes medicamentos.

Recomendações às doentes

- Se está a utilizar os medicamentos contendo acetato de ciproterona 2 mg + etinilestradiol 35 µg para outras indicações que não o tratamento da acne e/ou hirsutismo, deve marcar uma consulta, sem urgência, com o seu médico assistente para que este possa rever o tratamento.
- Não deve parar de tomar o medicamento antes de falar com o médico. Estes medicamentos também podem ser utilizados como contraceptivos, pelo que a interrupção da sua toma obriga à utilização de outros métodos contraceptivos para prevenir uma eventual gravidez não desejada.
- Deve comunicar imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas como dor ou inchaço nas pernas, falta de ar ou dor aguda no peito.

Catarina Costa

Modificadores do Sistema Renina-Angiotensina: Revisão de Segurança



A EMA iniciou uma revisão de segurança para avaliar o impacto da utilização simultânea de vários medicamentos modificadores do sistema renina-angiotensina no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Os modificadores do sistema renina-angiotensina podem atuar de 3 formas diferentes: como antagonistas do recetor da angiotensina (ARA), como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e como inibidores diretos da renina (ex.: aliscireno).

Atendendo aos resultados de alguns estudos publicados, incluindo uma recente meta-análise publicada no British Medical Journal,¹ de 33 estudos clínicos envolvendo mais de 68.000 doentes, a revisão da EMA pretende avaliar se a utilização concomitante de vários modificadores do sistema renina-angiotensina aumenta os riscos de hipercaliemia, de redução da pressão arterial e de insuficiência renal, em comparação com a utilização de apenas um tipo de modificador. Pretende-se ainda verificar se o benefício da utilização combinada é superior ao da utilização de um único modificador em termos de mortalidade global.

Em Fevereiro de 2012, a EMA já havia concluído que a combinação de aliscireno com um IECA ou um ARA podia aumentar o risco de efeitos secundários cardíacos, circulatórios e renais [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=6055877]. Das recomendações então efetuadas, destaca-se:

- Os medicamentos contendo aliscireno não devem ser prescritos, em combinação com IECA ou ARA, a doentes com diabetes tipos 1 ou 2 ou com insuficiência renal moderada a grave. Nestes casos, deve considerar-se uma alternativa terapêutica.
- A continuação da terapêutica com medicamentos contendo aliscireno em combinação com IECA ou ARA deve ser cuidadosamente ponderada nos restantes doentes.

A EMA e o Infarmed continuarão a acompanhar e a divulgar todas as informações pertinentes relativas a esta matéria. Mantenha-se atento.

Magda Pedro

¹ Makani H et al. BMJ, 2013 Jan 28; 346:f360.

Almitrina Revogação de todas as AIM



A almitrina é um derivado piperazínico que estimula a respiração atuando como agonista dos quimiorrecetores periféricos carotídeos. Estava indicada no tratamento de insuficiência respiratória com hipoxemia na bronquite obstrutiva. Em Portugal existe apenas um medicamento com AIM contendo almitrina (Vectarion®), o qual não se encontra comercializado.

A Agência Francesa do Medicamento solicitou uma revisão de segurança destes medicamentos na sequência da identificação em alguns doentes de efeitos secundários incluindo **perda de peso e neuropatia periférica** potencialmente grave e de longa duração.

O PRAC da EMA considerou que as evidências disponíveis não suportavam as indicações terapêuticas da almitrina como parte do tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e que existem alternativas terapêuticas disponíveis. Assim, foi concluído que os riscos dos medicamentos administrados por via oral contendo almitrina **superam** os seus **benefícios**, pelo que foram revogadas todas as AIM desses medicamentos na União Europeia.

Margarida Guimarães

Paracetamol para Perfusão: Risco de Sobredosagem Acidental

Na sequência da avaliação dos dados disponíveis sobre o risco de erros de mediação com paracetamol para perfusão que originaram casos de sobredosagem acidental em recém nascidos e adultos com baixo peso, devido à confusão entre miligramas (mg) e mililitros (ml), a EMA concluiu que todos os titulares de AIM de medicamentos com esta substância ativa autorizadas na União Europeia devem implementar medidas de minimização de risco, as quais foram agrupadas num Plano de Gestão do Risco (PGR) e incluem, entre outras, a atualização dos respetivos RCM e Folhetos Informativos. O objetivo é esclarecer as tabelas de prescrição já incluídas, bem como efetivar a distribuição de materiais educacionais destinados aos profissionais de saúde para reforçar a necessidade de adesão às recomendações corretas de prescrição, preparação e administração.

Atualização da informação já constante do RCM relativa às tabelas com a posologia e ao modo de administração (destaques acrescentados para esta publicação):

secção 4.2 – posologia e modo de administração

| Peso do doente | Dose por administração | Dose por administração | Volume máximo (10 mg/ml) por administração de acordo com o limite superior do intervalo de peso (ml)*** | Dose máxima diária** |
|---|------------------------|------------------------|---|--------------------------|
| ≤ 10 kg* | 7,5 mg/kg | 0,75 ml/kg | 7,5 ml | 30 mg/kg |
| > 10 kg até ≤ 33 kg | 15 mg/kg | 1,5 ml/kg | 49,5 ml | 60 mg/kg sem exceder 2 g |
| > 33 kg até ≤ 50 kg | 15 mg/kg | 1,5 ml/kg | 75 ml | 60 mg/kg sem exceder 3 g |
| > 50 kg com fatores de risco hepáticos adicionais | 1 g | 100 ml | 100 ml | 3 g |
| > 50 kg sem fatores de risco hepáticos adicionais | 1 g | 100 ml | 100 ml | 4 g |

* Recém nascidos prematuros: não estão disponíveis dados de segurança e eficácia para os recém nascidos prematuros (ver secção 5.2).

** Dose máxima diária: A dose máxima diária apresentada destina-se a doentes que não estão a receber outros medicamentos contendo paracetamol, devendo ser ajustada em conformidade caso tal se verifique.

*** Doentes com peso menor necessitarão de volumes mais pequenos.

O intervalo mínimo entre cada administração deve ser de pelo menos 4 horas.

O intervalo mínimo entre cada administração em doentes com insuficiência renal grave deve ser de pelo menos 6 horas.

Não devem ser administradas mais do que 4 doses num período de 24 horas.

Modo de administração:

Tenha atenção aquando da prescrição e administração, de forma a evitar erros de dosagem decorrentes da confusão entre miligrama (mg) e mililitro (ml), o que pode conduzir a sobredosagem acidental e morte. Cuide de garantir que a dose correta é comunicada e dispensada. Inclua ambas as indicações de dose total em miligrama (mg) e em volume (ml) no momento da prescrição. Garanta que a dose é medida e administrada de forma exata.

A solução de paracetamol destina-se a ser administrada como perfusão intravenosa de 15 minutos.

Doentes com peso ≤ 10 kg:

- O frasco/saco não deve ser pendurado e administrado como uma perfusão devido ao pequeno volume que deve ser utilizado nesta população.
- O volume a administrar deve ser retirado do frasco/saco e diluído numa solução de cloreto de sódio a 0,9% ou de glucose a 5% até um décimo (um volume em nove volumes de diluente) e administrado durante 15 minutos.
- Usar uma seringa de 5 ml ou 10 ml para medir a dose apropriada ao peso da criança e o volume desejado, o qual no entanto, nunca deve exceder 7,5 ml por dose.
- O profissional responsável pela preparação e administração deve consultar as recomendações de dose.

Para frascos para injetáveis de 50 ml e 100 ml, usar uma agulha de 0,8 mm (calibre 21) para remover o volume desejado e perfurar verticalmente a rolha no local especificamente indicado.

O frasco para injetáveis de 50 ml também pode ser diluído numa solução de cloreto de sódio a 0,9% ou de glucose a 5% até um décimo (um volume em nove volumes de diluente). Neste caso, utilizar a solução diluída até uma hora após a preparação (incluindo o tempo de perfusão).

Joana Oliveira

RAM na Literatura

Orlistato aparentemente não relacionado com risco de lesão hepática aguda

Neste estudo autocontrolado da casuística da base de dados populacional de cuidados primários, UK Clinical Practice Research Datalink, os autores procuraram medir a associação entre orlistato e lesão hepática aguda. Mais concretamente, estudaram a incidência relativa de lesão hepática aguda, ligando os dados dos cuidados primários com os dados hospitalares de mais de uma década e comparando os períodos em que mais de noventa mil utentes tomaram orlistato versus os períodos em que não receberam aquele fármaco. Constataram que a incidência de hepatotoxicidade aguda foi superior nos períodos, quer imediatamente antes, quer imediatamente depois do início do tratamento com orlistato, o que aponta mais para alterações do estado de saúde dos utentes relacionadas com a sua decisão de iniciarem um tratamento do que para qualquernexo de causalidade com o fármaco.

Douglas IJ et al. BMJ 2013;346:f1936

RAM na Literatura

Risco de Herpes Zoster não superior aquando da instituição de Fator Anti-Necrose Tumoral

Sabe-se que os doentes com artrite reumatoide têm à partida um risco aumentado de serem afetados por uma reativação de herpes zoster (zona). Neste estudo, comparou-se aquele risco aquando da introdução de terapêutica anti-TNF versus medicamentos modificadores da doença (DMARD) não-biológicos, numa coorte dos EUA de doentes com artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Concluíram os autores que os doentes com artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias crónicas que iniciam anti-TNF não parecem ficar expostos a um maior risco de herpes zoster que aqueles em quem são instituídos regimes terapêuticos não-biológicos.

JAMA. 2013;309(9):887-895. doi:10.1001/jama.2013.1099.

ÍNDICE REMISSIVO DO BOLETIM EM LINHA

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/INDICE_REMISSIVO

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