

Levetiracetam (Keppra®) Prescrição e administração da solução oral



Leitura Rápida

A rotulagem e cartonagem da solução oral de levetiracetam foi otimizada com códigos de cores e grafismo explicativo, no sentido de minimizar o risco de sobredosagem acidental, sobretudo em crianças, por uso de seringa errada ou erro de medição.

O levetiracetam é utilizado no tratamento da epilepsia em crianças e adultos. O seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido, mas estudos in vitro apontam para ação nos níveis intraneuronais de Ca^{2+} , na dinâmica do GABA e da glicina e em proteínas da vesícula sináptica.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) avaliou uma suspeita de problema (sinal) de segurança relativo a casos de sobredosagem acidental com a solução oral de Keppra®, tendo sido verificado que a maioria dos casos ocorreu em crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 11 anos, devido à utilização de uma seringa errada ou devido à incorreta medição da dose.

Nas idades pediátricas, a dose deste medicamento é ajustada à idade e ao peso corporal, pelo que, em crianças com menos de 6 anos de idade, a solução oral é a forma farmacêutica mais utilizada. Em Portugal, o medicamento Keppra, solução oral, 100 mg/ml, é comercializado em frasco de 300 ml com uma **seringa de 10 ml**.

Para evitar a ocorrência de erros de medicação e minimizar o risco de sobredosagem, foram implementadas medidas para promover a utilização correta da seringa graduada usada para medir a solução oral:

- Diferenciação das várias apresentações através de cores das cartonagens e rotulagens dos frascos da solução oral, indicando claramente o volume do frasco, o volume da seringa graduada e a faixa etária a que se destinam:



- Emissão das seguintes **recomendações**:

- **Os médicos devem prescrever a solução oral de levetiracetam em mg com a equivalência em ml, com base na idade do doente;**
- Os doentes e/ou os cuidadores devem ser esclarecidos sobre a forma correta de medir a solução oral e sobre os possíveis sinais de sobredosagem (**sonolência, agitação, dificuldade em respirar, coma**);
- Os doentes e/ou os cuidadores devem ser alertados para a importância de apenas utilizarem a seringa que se encontra **dentro da embalagem do medicamento**. O frasco vazio e a seringa já utilizada devem ser **entregues na farmácia para destruição**.

Adicionalmente, as cartonagens e rotulagens dos medicamentos genéricos que contêm levetiracetam na forma de solução oral serão também atualizadas com cores para diferenciar as várias apresentações e com indicações claras do volume do frasco, do volume da seringa graduada e da faixa etária a que se destinam.

Magda Pedro

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Apoio Editorial: Leonor Nogueira Guerra

Corpo Redatorial: Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Chambel, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Margarida Guimarães, Pedro Marques Silva, Sílvia Duarte

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. – Comissão de Avaliação de Medicamentos
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades
nas páginas do Infarmed

no LinkedIn

e Twitter

Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se [aqui!](#)

Antagonistas da vitamina K e Antivíricos para Hepatite C Interação



Leitura Rápida

Boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, velpatasvir – pode ocorrer interação medicamentosa entre estes antivíricos de ação direta (DAAV) utilizados no tratamento da hepatite C e os antagonistas da vitamina K (como a varfarina), com redução do INR.

Da ação dos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, resulta um efeito anticoagulante que se traduz laboratorialmente por um INR (Rácio Normalizado Internacional) aumentado.

A utilização concomitante dos medicamentos antivíricos de ação direta utilizados no tratamento da Hepatite C (DAAV) e dos antagonistas da vitamina K poderá levar a uma redução do INR. O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) avaliou os dados disponíveis a partir de casos notificados e a plausibilidade biológica das alterações do INR. Nos RCM/FI de DAAV para o tratamento da Hepatite C deverá vir refletida a recomendação de que, embora não se esperem alterações na farmacocinética da varfarina, devido a variações na função hepática durante o tratamento, deverá ser efetuada uma **monitorização apertada do INR**.

Margarida Guimarães

Tigeciclina (Tygacil®) Risco de hipofibrinogenemia



Leitura Rápida

A tigeciclina pode estar associada à redução dos níveis séricos de fibrinogénio.

A tigeciclina é uma tetraciclina indicada no tratamento de infeções complicadas intra-abdominais e da pele e tecidos moles (excluindo no pé diabético) quando outros antibióticos não sejam adequados e tendo em consideração as recomendações oficiais referentes ao uso adequado de antibacterianos.

Num estudo que avaliava o impacto da tigeciclina nos parâmetros de coagulação em doentes com infeções graves, dos 20 doentes tratados com aquele antibiótico, 19 revelaram níveis significativamente diminuídos de fibrinogénio em comparação com o grupo controlo tratado com cefoperazona-sulbactam.¹ O decréscimo dos níveis foi mais pronunciado nos doentes que receberam doses mais elevadas de tigeciclina.

A EMA, a partir destes e outros casos de literatura¹⁻⁷ e da base de dados europeia de reações adversas EudraVigilance, levantou um sinal de segurança. A maioria dos casos do EudraVigilance descreve níveis diminuídos de fibrinogénio, com ou sem alterações em outros parâmetros da coagulação, com associação temporal com a tigeciclina. Inclusivamente, em vários destes casos, os níveis de fibrinogénio aumentaram após descontinuação do antibiótico.

Foi recomendada a seguinte alteração ao texto do RCM:

4.8 Efeitos indesejáveis

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): hipofibrinogenemia

Leonor Chambel

REFERÊNCIAS

- ¹ Zhang Q et al. Tigecycline treatment causes a decrease in fibrinogen levels. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Mar; 59 (3):1650-5
- ² Zhang Q et al. Fibrinogenopenia caused by tigecycline: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(6):915-7
- ³ Sabanis N et al. Hypofibrinogenemia induced by tigecycline: a potentially life-threatening coagulation disorder. *Infect Dis (Lond).* 2015 Oct;47(10):747-50
- ⁴ Pieringer H et al. Severe coagulation disorder with hypofibrinogenemia associated with the use of tigecycline. *Ann Hematol.* 2010 Oct;89(10):1063-4
- ⁵ Rossitto G et al. Life-threatening coagulopathy and hypofibrinogenemia induced by tigecycline in a patient with advanced liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun;26(6):681-4
- ⁶ Poulakou, G. et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *Journal of Infection.* 2009; 58:4:273
- ⁷ Poulakou, G. et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *Journal of Infection.* 2009; 58:4:273

Metformina e função renal moderadamente reduzida



Leitura Rápida

Os doentes com indicação para metformina podem beneficiar da terapêutica com este fármaco inclusivamente quando com função renal apenas moderadamente reduzida (TFG/GFR = 30-59 ml/min). Deve ser monitorizada a sua função renal antes do início do tratamento e depois anualmente.

O antidiabético oral biguanídico metformina é excretado pelo rim. Nos doentes com função renal reduzida existe um maior risco de desenvolvimento de acidose láctica, uma complicação rara, mas potencialmente fatal, por acumulação de metformina resultante do prolongamento da sua semivida de eliminação.

Foi recentemente iniciada uma revisão da informação relativa a todos os medicamentos contendo metformina após se ter verificado que a informação que consta no Resumo das Características do Medicamento (RCM), relativa à sua utilização em doentes com função renal reduzida, não se encontra harmonizada a nível europeu.

Após análise da literatura científica, dos dados clínicos, de estudos epidemiológicos e de normas e orientações clínicas,¹⁻¹⁰ concluiu-se que a população com a função renal moderadamente reduzida (Taxa de Filtração Glomerular (TFG/GFR) = 30-59 ml/min) beneficia do uso da metformina para o tratamento da diabetes tipo 2. **Entretanto, a contra-indicação em doentes com TFG/GFR < 30 ml/min mantém-se.**

Os RCM dos medicamentos contendo metformina vão ser atualizados com a indicação em doentes com função renal moderadamente reduzida. Nestes doentes deve ser considerada a utilização de doses menores, devendo a Taxa de Filtração Glomerular ser avaliada antes do início do tratamento e anualmente durante o mesmo.

Márcia Silva

REFERÊNCIAS:

- ¹ Ekström, N. et al., 'Effectiveness and safety of metformin in 51675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register', *BMJ Open*, 2012, 2:e001076.
- ² Eppenga, W.L. et al., 'Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: A population-based cohort study', *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), p. 2218.
- ³ Inzucchi, S.E. et al., 'Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review', *JAMA*, 2014, Vol. 312, p. 2668.
- ⁴ Richy, F.F. et al., 'Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study', *Diabetes Care*, 2014, Vol. 37 (8), p. 2291.
- ⁵ Rousset, R. et al., 'Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis', *Arch Intern Med*, 2010, Vol. 170, p. 1892.
- ⁶ Salpeter, S.R. et al., 'Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus', *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, CD00296.
- ⁷ Solini, A. et al., 'Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study', *J Am Geriatr Soc*, 2013, Vol. 61, p. 1253.
- ⁸ Norma da Direção Geral da Saúde, Norma nº 052/2011 de 27/12/2011 atualizada a 27/04/2015
- ⁹ Circular Informativa n.º 006/CD/550.20.001, de 29/01/2016
- ¹⁰ Circular Informativa n.º 151/CD/550.20.001, de 20/10/2016

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 (da EMA)
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento



Materiais Educativos publicados na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Darzalex (daratumumab)	<p> Informação para profissionais de saúde Brochura para profissionais de Bancos de Sangue (BBD) 1.ª versão aprovada em setembro de 2016 Brochura para profissionais de saúde (HCP) 1.ª versão aprovada em setembro de 2016</p> <p> Informação para o doente Cartão do doente – 1.ª versão aprovada em setembro de 2016 Publicados a 28-09-2016</p>
Imlygic (talimogene laherparepvec)	<p> Informação para profissionais de saúde Guia para o médico – 1.ª versão aprovada em julho de 2016</p> <p> Informação para o doente Guia para o doente/prestadores de cuidados de saúde e contactos próximos – 1.ª versão aprovada em julho de 2016 Cartão de Alerta para o Doente – 1.ª versão aprovada em julho de 2016 Publicados a 26-09-2016</p>
Pamidran (pamidronato de sódio)	<p> Informação para o doente Cartão de Alerta para o Doente – 1.ª versão aprovada em setembro de 2016 Publicado a 30-09-2016</p>
Stelara (ustecinumab)	<p> Informação para profissionais de saúde Informação de segurança importante para o profissional de saúde 6.ª versão aprovada em março de 2016 Instruções de utilização para o profissional de saúde 3.ª versão aprovada em março de 2016 Instruções de utilização para o profissional de saúde (brochura) 3.ª versão aprovada em março de 2016</p> <p> Informação para o doente Informação de segurança para o doente – 6.ª versão aprovada em março de 2016 Instruções de utilização para o doente – 3.ª versão aprovada em março de 2016 Instruções de utilização para o doente (brochura) 3.ª versão aprovada em março de 2016 Publicados a 28-09-2016</p>
Uptravi (selexipag)	<p> Informação para profissionais de saúde Carta de apresentação para o profissional de saúde 1.ª versão aprovada em agosto de 2016 Guia de titulação do profissional de saúde – 1.ª versão aprovada em agosto de 2016 Publicados a 26-09-2016</p>

Compilado por Magda Pedro

Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde



Medicamento (DCI)	Clique no assunto para pormenores
ellaOne (acetato de ulipristal)	Vigilância pós-comercialização deste método de contraceção de emergência através de registo de gravidez Publicada a 10-10-2016
Reminyl (galantamina)	Reações adversas cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson e pustulose exantematosa aguda generalizada) Publicada a 26-09-2016

Compilado por Ana Sofia Martins