

## Flucloxacilina pustulose exantematosa generalizada aguda



### Leitura Rápida

A ocorrência, no início de um tratamento com flucloxacilina, de um quadro febril associado a eritema generalizado, pode refletir uma pustulose exantematosa generalizada aguda (PEAG). O doente não deverá voltar a ser exposto àquele antibiótico.

*A flucloxacilina é um antibiótico de largo espectro do grupo das isoxazolpenicilinas, resistente às beta-lactamases estafilocócicas e que atua na síntese da parede bacteriana. Está indicada em infeções causadas por organismos sensíveis, particularmente Streptococcus e Staphylococcus.*

*A PGEA é uma erupção pustulosa generalizada. Caracteriza-se habitualmente por febre e leucocitose, acompanhadas do aparecimento súbito de lesões eritematosas com edema, nas quais se desenvolvem múltiplas pústulas estéreis, não foliculares. Cerca de 90% dos casos são induzidos por fármacos – mais frequentemente penicilinas e macrólidos.*

Com base em 3 casos recebidos entre novembro de 2011 e junho de 2015, a agência do medicamento holandesa levantou um sinal (suspeita de problema) de segurança associado à utilização de flucloxacilina e pustulose exantematosa generalizada aguda (**PEAG**). Considerando os casos da base de dados europeia de reações adversas EudraVigilance, a literatura científica<sup>1-7</sup> e a associação conhecida entre reações cutâneas e flucloxacilina, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) concordou que os titulares de AIM dos medicamentos contendo flucloxacilina submetessem as seguintes alterações aos textos de RCM (Resumo das Características do Medicamento):

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

A ocorrência, no início do tratamento, de um quadro febril associado a eritema generalizado pode ser um sintoma de pustulose exantematosa generalizada aguda (PEAG) (ver secção 4.8). Em caso de diagnóstico de PEAG, deverá interromper-se o tratamento com flucloxacilina, sendo contraindicada qualquer administração subsequente de flucloxacilina.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

[...] Frequência desconhecida: PEAG - pustulose exantematosa generalizada aguda (ver secção 4.4).

Márcia Silva

#### Referências:

- <sup>1</sup> UpToDate. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), accessed Aug 2016. <http://www.uptodate.com/contents/acute-generalized-exanthematous-pustulosis-agep>
- <sup>2</sup> Feldmeyer L, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci* 2016; 17(8).
- <sup>3</sup> Sidoroff A et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *Journal of Cutaneous Pathology* 2011; 28(3): 113-119.
- <sup>4</sup> van Hattem S et al. Severe flucloxacillin-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN)-like features: does overlap between AGEP and TEN exist? *Clinical report and review of the literature. Br J Dermatol* 2014; 171(6):1539-45.
- <sup>5</sup> Murad A et al. Cutaneous vasculitis overlap with acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP). *BMJ Case.Rep* 2014;2014
- <sup>6</sup> Natkunarajah J et al. Severe acute generalized exanthematous pustulosis with blistering, mimicking toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(2):188-9.
- <sup>7</sup> Koehler MJ, et al. Acute developing generalized pustular rash. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(3):189-92. Sidoroff A, et al Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989.

## 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](mailto: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 [aquil](http://aquil)

## Loperamida em doses elevadas: reações cardíacas por mau uso ou abuso



### Leitura Rápida

O abuso ou mau uso de loperamida em doses elevadas poderá estar associado à ocorrência de reações cardíacas graves como *torsades de pointes*.

A loperamida está indicada no tratamento sintomático da diarreia. Liga-se aos recetores opiáceos da parede intestinal e, conseqüentemente, inibe a libertação de acetilcolina e de prostaglandinas reduzindo, deste modo, o peristaltismo propulsivo e aumentando o tempo de trânsito intestinal. A loperamida é um derivado fenilpiperidínico com uma estrutura química semelhante aos agonistas dos recetores opioides como o difenoxilato ou o haloperidol. Tem baixa absorção oral e potencial mínimo para efeitos no sistema nervoso central, pelo que vinha sendo a ser considerada como livre de potencial de abuso (Baker DE, 2007).

A FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos emitiu uma comunicação, em junho deste ano, alertando para o facto de a utilização de loperamida em doses elevadas poder conduzir a problemas cardíacos graves, especialmente em contexto de toma simultânea com outros medicamentos que com ela interagem, aumentando a sua concentração.

A maioria dos casos graves reportados nos EUA ocorreram em indivíduos que, **intencionalmente**, fizeram uma má utilização ou mesmo abusaram desta substância, ingerindo doses elevadas em tentativas de auto-tratamento da síndrome de privação dos opiáceos ou com o intuito de alcançar um estado de euforia.

Estes acontecimentos conduziram, em novembro de 2016, à alteração da informação do medicamento nos EUA, o que incluiu a introdução de um aviso para a possibilidade de ocorrência, em doses elevadas, de *torsades de pointes*, paragem cardíaca e mesmo morte.

Na Europa, a nível da EMA, este alerta originou um sinal de segurança cuja avaliação se encontra atualmente decorrer:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2016/09/WC500213110.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/09/WC500213110.pdf)

Leonor Nogueira, Leandro Ponte

## O que significam?



**AIM** Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** *Marketing Authorisation*

**EMA** Agência Europeia do Medicamento – do inglês *European Medicines Agency*

**FI** Folheto Informativo – em inglês *PIL Patient Information Leaflet*

**PRAC** Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

**RAM** Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** *Adverse Drug Reaction*

**RCM** Resumo das Características do Medicamento (vulgo “bula”) – em inglês **SmPC** *Summary of Product Characteristics*

# Cobicistato

## risco de supressão adrenal por interação com corticosteroides



### Leitura Rápida

O cobicistato pode interagir com os corticosteroides resultando num aumento do risco de efeitos adversos a nível suprarrenal.

O cobicistato, através de inibição da metabolização hepática, funciona como um potenciador farmacocinético de atazanavir, darunavir, elvitegravir, emtricitabina ou tenofovir, como parte de uma terapêutica de associação de antirretrovirais em adultos com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1).

Durante as atividades de rotina de farmacovigilância, o Reino Unido levantou, com base em 8 casos da base de dados europeia de reações adversas EudraVigilance, um sinal (suspeita de problema) de segurança de interação medicamentosa de medicamentos contendo cobicistato com corticosteroides. Esta interação conduzia a uma supressão das suprarrenais.

Com base na análise dos dados disponíveis, incluindo a literatura científica,<sup>1-8</sup> a Agência Europeia do Medicamento recomendou as seguintes alterações aos RCM:

### Cobicistato

#### 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Corticosteroides metabolizados principalmente pela CYP3A (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Interação não estudada com nenhum dos componentes de <nome do medicamento>.  As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem estar aumentadas quando coadministrados com <nome do medicamento>, resultando em concentrações séricas de cortisol reduzidas.	O uso concomitante de <nome do medicamento> e corticosteroides que são metabolizados pela CYP3A (por exemplo propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistêmicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal.  Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pela CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistêmicos dos corticosteroides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo da CYP3A, como a beclometasona para uso intranasal ou inalatório.
--	---	--

#### Todos os corticosteroides que não a beclometasona (excluindo formulações cutâneas)

Secção 4.4 ou 4.5., conforme aplicável:

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistêmicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistêmicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

#### Medicamentos que contêm beclometasona (excluindo formulações cutâneas)

Secção 4.4 ou 4.5, conforme aplicável:

A beclometasona é menos dependente do metabolismo da CYP3A do que alguns outros corticosteroides, sendo as interações, em geral, pouco prováveis; no entanto, não pode ser excluída a possibilidade de efeitos sistêmicos com a utilização concomitante de inibidores fortes da CYP3A (por exemplo, ritonavir, cobicistato), pelo que, se estes medicamentos forem utilizados, se recomenda precaução e uma monitorização apropriada.

Márcia Silva

#### Referências

- <sup>1</sup> Daley-Yates P et al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *J Clin Pharmacol* 2001; 51, 400-409.
- <sup>2</sup> Derendorf H et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 1042-1050
- <sup>3</sup> Jakeman B et al. Iatrogenic Cushing's syndrome after triamcinolone plus ritonavir-boosted atazanavir. *J Am Pharm Assoc.* 2015;55:193-197
- <sup>4</sup> Lewis J et al. Correspondence: A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. *AIDS* 2014, 28:2633-2639
- <sup>5</sup> Mortimer K et al. Oral and inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: a case-control study. *Thorax* 2006;61:405-408.
- <sup>6</sup> Roberts J et al. Metabolism of Beclomethasone Dipropionate by Cytochrome P450 3A Enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;345:308-316
- <sup>7</sup> Saberi P et al. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Medicine* 2013;14, 519-529
- <sup>8</sup> Todd G et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-461



### Leitura Rápida

Foram reportados casos de hepatotoxicidade grave (incluindo casos fatais), de instalação muito rápida, em doentes com síndrome de Cockayne, após o início de terapêutica com metronidazol sistémico.

O metronidazol é um fármaco com propriedades antibacterianas e antiparasitárias com indicação em infeções provocadas por uma grande variedade de agentes etiológicos. Está incluído na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde.

A síndrome de Cockayne é uma doença neurodegenerativa rara, de transmissão autossómica recessiva, cujas manifestações incluem fotossensibilidade e envelhecimento prematuro.

A publicação de uma série de casos da literatura,<sup>1</sup> levou a uma análise de segurança na sequência da qual os RCM (Resumos das Características do Medicamento) de metronidazol passarão a incluir a seguinte advertência:

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização








Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início de ação muito rápido, em doentes com síndrome de Cockayne, após o início do tratamento com medicamentos contendo metronidazol para uso sistémico. Consequentemente, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco e apenas se não existir tratamento alternativo. As provas da função hepática devem ser realizadas imediatamente antes do início da terapêutica, durante e após a conclusão do tratamento, até os valores da função hepática alcançarem níveis normais, ou até se atingirem os valores de referência. Se durante o tratamento as provas da função hepática tiverem resultados manifestamente elevados, o medicamento deve ser descontinuado.

Os doentes com síndrome de Cockayne devem ser instruídos para comunicarem imediatamente ao seu médico quaisquer sinais e sintomas de uma possível lesão hepática e interromper a toma de metronidazol.

Sílvia Duarte

## Materiais Educacionais publicados na página eletrónica do Infarmed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
<b>Abacavir Sandoz (abacavir)</b>	 <b>Informação para profissionais de saúde</b> <a href="#">Informação de Segurança sobre reações de hipersensibilidade graves associadas à utilização de Abacavir Sandoz® (abacavir) – 1.ª versão aprovada em agosto de 2016</a> Publicado a 23-11-2016
<b>Abacavir + Lamivudina Teva (abacavir + lamivudina)</b>	 <b>Informação para profissionais de saúde</b> <a href="#">Material educacional sobre reações de hipersensibilidade graves associadas à utilização de abacavir – 1.ª versão aprovada em novembro de 2016</a> Publicado a 23-11-2016
<b>Keytruda (pembrolizumab)</b>	 <b>Informação para o médico</b> <a href="#">Brochura de informação para os profissionais de saúde – 3.ª versão aprovada em agosto de 2016</a>  <b>Informação para o doente</b> <a href="#">Brochura de informação para o doente – 3.ª versão aprovada em agosto de 2016</a> <a href="#">Cartão de alerta para o doente - 3ª versão aprovada em agosto de 2016</a> Publicados a 23-11-2016
<b>Portrazza (necitumumab)</b>	 <b>Informação para profissionais de saúde</b> <a href="#">Informação de segurança importante sobre os riscos de acontecimentos tromboembólicos e alterações cardiorrespiratórias associados à utilização de Portrazza – 1.ª versão aprovada em novembro de 2016</a> Publicado a 29-11-2016
<b>Xalkori (crizotinib)</b>	 <b>Informação para profissionais de saúde</b> <a href="#">Informação de segurança importante sobre a utilização de crizotinib para Profissionais de Saúde – 5.ª versão aprovada em outubro de 2016</a>  <b>Informação para o doente</b> <a href="#">Guia para o doente informação de segurança sobre o seu tratamento com Xalkori – 5.ª versão aprovada em outubro de 2016</a> Publicados a 23-11-2016