



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467497/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo texto da informação do medicamento – Extratos das recomendações do PRAC relativamente aos sinais

Aprovado na reunião do PRAC de 3-6 de julho de 2017

A redação da informação do medicamento contida no presente documento é extraída do documento intitulado "Recomendações do PRAC relativamente aos sinais" que inclui o texto integral das recomendações do PRAC relativamente aos sinais para atualização da informação do medicamento, bem como algumas orientações gerais sobre o tratamento dos sinais. Está disponível [aqui](#) (apenas na versão inglesa).

O texto novo a aditar à informação do medicamento está sublinhado. O atual texto que se pretende suprimir é ~~rasurado~~.

1. Amoxicilina; amoxicilina, ácido clavulânico – Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (EPITT n.º 18802)

Amoxicilina

Resumo das características do medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações cutâneas adversas graves e anafilactoides) em doentes em terapêutica com penicilina.

4.8. Efeitos indesejáveis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência «muito rara»: Reações cutâneas como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite bolhosa e esfoliativa, e-pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver secção 4.4) e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).



Folheto informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Muito raros

- outras reações cutâneas graves podem incluir: alterações da cor da pele, inchaços debaixo da pele, formação de bolhas, pústulas, pele com aspeto após escaldão, vermelhidão, dor, prurido, descamação. Estas reações podem estar associadas a febre, dores de cabeça e dores no corpo
- sintomas de tipo gripal com erupção cutânea, febre, gânglios inchados e resultados anormais de análises ao sangue (incluindo o aumento de glóbulos brancos (eosinofilia) e enzimas hepáticas) (Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)).

Amoxicilina + ácido clavulânico

Resumo das características do medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações cutâneas adversas graves e anafilactoides) em doentes em terapêutica com penicilina.

4.8. Efeitos indesejáveis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência «desconhecida»: Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Folheto informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Frequência desconhecida

- Reações cutâneas graves:
 - erupção cutânea generalizada com bolhas e descamação da pele, em particular à volta da boca, do nariz, dos olhos e dos órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*), e uma forma mais grave, causando uma descamação extensa da pele (mais de 30 % da superfície corporal, *necrólise epidérmica tóxica*)
 - erupção cutânea avermelhada generalizada com pequenas bolhas com pus (*dermatite esfoliativa bolhosa*)
 - erupção cutânea avermelhada e escamosa com bolhas e inchaços debaixo da pele (*pustulose exantemática*)
 - sintomas de tipo gripal com erupção cutânea, febre, gânglios inchados e resultados anormais de análises ao sangue (incluindo o aumento de glóbulos brancos (eosinofilia) e enzimas hepáticas) (Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS))

2. Ciprofloxacina; meropenem – Incompatibilidade que leva a possível precipitação quando coadministrado por via intravenosa (EPITT n.º 18790)

Para soluções de ciprofloxacina para perfusão

Resumo das características do medicamento

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

A menos que a compatibilidade com outros medicamentos/soluções tenha sido confirmada, a solução para perfusão deve ser sempre administrada separadamente. Os sinais visuais de incompatibilidade são, p. ex., precipitação, turvação e descoloração.

Verifica-se incompatibilidade com todos os medicamentos/soluções para perfusão que são física ou quimicamente instáveis ao pH das soluções (p. ex., penicilinas, soluções de heparina), especialmente em combinação com soluções ajustadas a um pH alcalino (pH das soluções de ciprofloxacina: 3,9 – 4,5).

Para soluções de meropenem para perfusão

Resumo das características do medicamento

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

3. Darbepoetina alfa; epoetina alfa; epoetina beta; epoetina teta; epoetina zeta; metoxi polietilenoglicol-epoetina beta – Reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (EPITT n.º 18846)

Resumo das características do medicamento

Para todas as epoetinas - 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com epoetina. Foram observados casos mais graves com epoetinas de ação prolongada.

Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à existência de reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, <nome do medicamento> deve ser imediatamente retirado e deve ser considerado um tratamento alternativo.

Caso o doente tenha desenvolvido uma reação cutânea grave, tal como SSJ ou NET, devido à utilização de <nome do medicamento>, o tratamento com <nome do medicamento> não deve ser reiniciado nesse doente em qualquer circunstância.

Para todas as epoetinas, exceto darbepoetina alfa e metoxi polietilenoglicol-epoetina beta:

4.8. Efeitos indesejáveis - subsecção «Descrição de reações adversas selecionadas»:

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com epoetina (ver secção 4.4).

Para a darbepoetina alfa:

4.8. Efeitos indesejáveis – tabela das RAM – para doentes com insuficiência renal crónica e doentes com cancro:

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos – (frequência desconhecida) - SSJ/NET, eritema multiforme, formação de bolhas, esfoliação cutânea*

Comentário por baixo da tabela: *ver secção «Descrição de reações adversas selecionadas» abaixo e secção 4.4

4.8. Efeitos indesejáveis – subsecção «Descrição de reações adversas selecionadas»:

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), que podem ser potencialmente fatais ou fatais (ver secção 4.4).

Folheto informativo

Para todas as epoetinas

Secção Advertências e precauções - Ter especial cuidado com <nome do medicamento>:

Foram notificadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação com tratamento com epoetina.

SSJ/NET pode aparecer inicialmente sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco. Também podem ocorrer úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos (olhos vermelhos e inchados). Estas erupções cutâneas graves são muitas vezes precedidas de febre e/ou sintomas de tipo gripal. As erupções cutâneas podem evoluir para uma descamação generalizada da pele e complicações potencialmente fatais.

Se desenvolver uma erupção cutânea grave ou outro destes sintomas cutâneos, pare de tomar <nome do medicamento> e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente.

Secção Efeitos secundários possíveis

Foram notificadas erupções cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com tratamento com epoetina. Estas podem aparecer sob a forma de manchas avermelhadas tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos, e podem ser precedidas de febre e sintomas de tipo gripal. Pare de utilizar <nome do medicamento> se desenvolver estes sintomas e contacte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente. Ver também a secção 2.

4. Fulvestrant – Reação anafilática (EPITT n.º 18832)

Resumo das características do medicamento

4.8. Efeitos indesejáveis

Doenças do sistema imunitário

Frequência «frequente»: Reações de hipersensibilidade

Frequência «pouco frequente»: Reações anafiláticas

Folheto informativo

4. Efeitos secundários possíveis

Poderá precisar de tratamento médico imediato se apresentar algum dos seguintes efeitos secundários:

- Reações alérgicas (hipersensibilidade), incluindo inchaço do rosto, lábios, língua e/ou garganta, que podem ser sinais de reações anafiláticas

- ...

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- ...
- Reações anafiláticas

5. Fluidos intravenosos (IV) que contêm eletrólitos e/ou hidratos de carbono – Hiponatremia (EPITT n.º 18631)

O texto abaixo deve ser adaptado ao nível do medicamento individual e, portanto, o tipo de alteração a apresentar deve ser acordado com a Autoridade Nacional Competente (ANC) antes da submissão.

Resumo das características do medicamento (RCM) para fluidos que contêm glucose

Os ajustes são baseados no RCM existente para um fluido IV com glucose a 5 %. Por isso, para outros medicamentos que contêm glucose nesta categoria (ou seja, B05BA03 (hidratos de carbono) e B05BB02 (eletrólitos com hidratos de carbono)), os ajustes do RCM podem ter de ser adaptados e incorporados no RCM atual para o medicamento específico – de modo a que a essência dos ajustes necessários seja preservada.

4.2. Posologia e modo de administração

O equilíbrio de fluidos, a glucose sérica, o sódio sérico e outros eletrólitos podem ter de ser monitorizados antes e durante a administração, especialmente em doentes com aumento da libertação de vasopressina não-osmótica (síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)) e em doentes co-medicados com medicamentos agonistas da vasopressina devido ao risco de hiponatremia.

A monitorização do sódio sérico é particularmente importante no caso dos fluidos fisiologicamente hipotónicos. <Nome do medicamento> pode tornar-se extremamente hipotónico após a administração devido à metabolização da glucose no organismo (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

As soluções para perfusão intravenosa de glucose são normalmente soluções isotónicas. No entanto, no organismo, os fluidos que contêm glucose podem tornar-se extremamente hipotónicos devido à rápida metabolização da glucose (ver secção 4.2).

Dependendo da tonicidade da solução, do volume e da velocidade de perfusão, bem como do estado clínico subjacente do doente e da sua capacidade para metabolizar a glucose, a administração intravenosa da glucose pode causar desequilíbrios de eletrólitos e, mais importante, hiponatremia hipo- ou hiperosmótica.

Hiponatremia:

Os doentes com libertação de vasopressina não-osmótica (p. ex., em doenças agudas, dor, stress pós-operatório, infeções, queimaduras e doenças do SNC), doentes com doenças cardíacas, hepáticas e renais e doentes expostos a agonistas da vasopressina (ver secção 4.5) apresentam um risco particular de hiponatremia aguda após perfusão de fluidos hipotónicos.

A hiponatremia aguda pode levar a encefalopatia hiponatrémica aguda (edema cerebral), caracterizada por dores de cabeça, náuseas, convulsões, letargia e vómitos. Os doentes com edema cerebral apresentam um risco particular de lesões cerebrais graves, irreversíveis e potencialmente fatais.

Crianças, mulheres em idade fértil e doentes com resposta cerebral reduzida (p. ex., meningite, hemorragia intracraniana e contusão cerebral) apresentam um risco particular de edema cerebral grave e potencialmente fatal causado por hiponatremia aguda.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que causam um aumento do efeito da vasopressina

Os medicamentos listados abaixo aumentam o efeito da vasopressina, levando a uma redução da excreção renal de água sem eletrólitos, e aumentam o risco de hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar na sequência de um tratamento inadequadamente equilibrado com fluidos IV (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

- Medicamentos que estimulam a libertação de vasopressina, p. ex.:
Clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, 3,4-metilenodioxo-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos
- Medicamentos que potenciam a ação da vasopressina, p. ex.:
Clorpropamida, AINE, ciclofosfamida
- Análogos da vasopressina, p. ex.:
Desmopressina, oxitocina, vasopressina, terlipressina

Outros medicamentos que aumentam o risco de hiponatremia também incluem os diuréticos em geral e antiepiléticos como a oxcarbazepina.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

<Nome do medicamento> deve ser administrado com especial cuidado em mulheres grávidas durante o parto, particularmente se for administrado em combinação com oxitocina devido ao risco de hiponatremia (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8. Efeitos indesejáveis

Tabela das reações adversas		
Classes de Sistemas de Órgãos	Reação adversa (termo MedDRA)	Frequência
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar**	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Encefalopatia hiponatrémica**	Desconhecida

** A hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar pode causar lesões cerebrais irreversíveis e morte devido ao desenvolvimento de encefalopatia hiponatrémica aguda (ver secções 4.2 e 4.4).

RCM para fluidos IV sem glucose

Os ajustes são baseados num RCM existente para um fluido IV de lactato de Ringer. Por isso, para outros medicamentos nesta categoria (ou seja, B05BB01 – eletrólitos; medicamentos hipotónicos), os ajustes do RCM podem ter de ser adaptados e incorporados no RCM atual para o medicamento específico – de modo a que a essência dos ajustes necessários seja preservada.

4.2. Posologia e modo de administração

O equilíbrio de fluidos, os eletrólitos séricos e o equilíbrio ácido-base podem ter de ser monitorizados antes e durante a administração, com especial atenção ao sódio sérico em doentes com aumento da libertação de vasopressina não-osmótica (síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)) e em doentes co-medicados com agonistas da vasopressina devido ao risco de hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

A monitorização do sódio sérico é particularmente importante no caso dos fluidos hipotónicos.

Tonicidade do <nome do produto>: XXX

O volume e a velocidade de perfusão dependem da idade, do peso e do estado clínico do doente (p. ex., queimaduras, cirurgia, ferimentos na cabeça, infeções), e a terapia concomitante deve ser determinada pelo médico especialista em terapêutica pediátrica com fluidos intravenosos (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

A perfusão de volumes elevados deve ser utilizada sob monitorização específica em doentes com insuficiência cardíaca ou pulmonar e em doentes com libertação de vasopressina não-osmótica (incluindo SIADH), devido ao risco de hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar (ver abaixo).

Hiponatremia

Os doentes com libertação de vasopressina não-osmótica (p. ex., em doenças agudas, dor, stress pós-operatório, infeções, queimaduras e doenças do SNC), doentes com doenças cardíacas, hepáticas e

renais e doentes expostos a agonistas da vasopressina (ver secção 4.5) apresentam um risco particular de hiponatremia aguda após perfusão de fluidos hipotónicos.

A hiponatremia aguda pode levar a encefalopatia hiponatrémica aguda (edema cerebral), caracterizada por dores de cabeça, náuseas, convulsões, letargia e vômitos. Os doentes com edema cerebral apresentam um risco particular de lesões cerebrais graves, irreversíveis e potencialmente fatais.

Crianças, mulheres em idade fértil e doentes com resposta cerebral reduzida (p. ex., meningite, hemorragia intracraniana, contusão cerebral e edema cerebral) apresentam um risco particular de edema cerebral grave e potencialmente fatal causado por hiponatremia aguda.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que causam um aumento do efeito da vasopressina

Os medicamentos listados abaixo aumentam o efeito da vasopressina, levando a uma redução da excreção renal de água sem eletrólitos, e podem aumentar o risco de hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar na sequência de um tratamento inadequadamente equilibrado com fluidos IV (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

- Os medicamentos que estimulam a libertação de vasopressina incluem:
Clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, 3,4-metilenodiox-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos
- Os medicamentos que potenciam a ação da vasopressina incluem:
Clorpropamida, AINE, ciclofosfamida
- Os análogos da vasopressina incluem:
Desmopressina, oxitocina, vasopressina, terlipressina

Outros medicamentos que aumentam o risco de hiponatremia também incluem os diuréticos em geral e antiepiléticos como a oxcarbazepina.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

<Nome do medicamento> deve ser administrado com especial cuidado em mulheres grávidas durante o parto, particularmente quanto ao sódio sérico se administrado em combinação com oxitocina (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8. Efeitos indesejáveis

- Hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar*
- Encefalopatia hiponatrémica aguda*

*A hiponatremia adquirida em ambiente hospitalar pode causar lesões cerebrais irreversíveis e morte devido ao desenvolvimento de encefalopatia hiponatrémica aguda, frequência desconhecida (ver secções 4.2, 4.4, 4.5).

6. Prednisolona; prednisona – Crise de esclerodermia renal induzida (EPITT n.º 18888)

Medicamentos em causa: formulações sistémicas de medicamentos com prednisolona e medicamentos com prednisona em doses que proporcionam uma concentração sistémica equivalente a mais de 15 mg de prednisolona diariamente

Para formulações tópicas, não é necessária qualquer ação.

Resumo das características do medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Crise de esclerodermia renal

É necessária precaução em doentes com esclerose sistémica devido ao aumento da incidência (possivelmente fatal) de crises de esclerodermia renal com hipertensão e diminuição do débito urinário observados com uma dose diária de 15 mg ou mais de prednisolona. Por conseguinte, a tensão arterial e a função renal (s-creatinina) devem ser verificadas rotineiramente. Quando existe suspeita de crise renal, a tensão arterial deve ser cuidadosamente controlada.

4.8. Efeitos indesejáveis

Frequência «desconhecida»: Crise de esclerodermia renal*

*ver secção c)

Crise de esclerodermia renal

A ocorrência de crises de esclerodermia renal varia entre as diferentes subpopulações. O risco mais elevado foi notificado em doentes com esclerose sistémica difusa. O risco mais baixo foi notificado em doentes com esclerose sistémica limitada (2 %) e esclerose sistémica juvenil (1 %)

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar <nome do medicamento>

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar <nome do medicamento>, se tem:

Esclerodermia (também conhecida como esclerose sistémica, uma doença autoimune), pois doses diárias de 15 mg ou superiores podem aumentar o risco de uma complicação grave chamada crise de esclerodermia renal. Os sinais de crise de esclerodermia renal incluem o aumento da tensão arterial e a diminuição do débito urinário. O médico pode aconselhá-lo a verificar regularmente a tensão arterial e a urina.

4. Efeitos secundários possíveis

Efeitos secundários cuja frequência é desconhecida

Crise de esclerodermia renal em doentes que já sofrem de esclerodermia (uma doença autoimune). Os sinais de crise de esclerodermia renal incluem o aumento da tensão arterial e a diminuição do débito urinário.