

22 June 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/303272/2020 Corr<sup>2</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

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

Adotado na reunião do PRAC de 11-14 de maio de 2020

A redação da informação do medicamento contida no presente documento é extraída do documento intitulado "Recomendações do PRAC relativas a sinais" que inclui o texto integral das recomendações do PRAC relativas a sinais para atualização da informação do medicamento, bem como algumas orientações gerais sobre o tratamento de 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. Baricitinib – Diverticulite (EPITT n.º 19496)

#### Resumo das características do medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

##### Diverticulite

Foram relatados casos de diverticulite e perfuração gastrointestinal em ensaios clínicos e de fontes de dados pós-comercialização. O baricitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com doença diverticular e, especialmente, em doentes tratados cronicamente com medicamentos concomitantes associados a um risco acrescido de diverticulite: medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e opiáceos. Os doentes que apresentem novos sinais e sintomas abdominais devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de diverticulite ou perfuração gastrointestinal.

4.8. Efeitos indesejáveis

Doenças gastrointestinais

Frequência «pouco frequentes»: diverticulite

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).

<sup>2</sup> Some minor amendments were implemented in the product information for hormone replacement therapy (HRT) on 3 August 2020.



## **Folheto informativo**

### 2. O que precisa de saber antes de tomar Olumiant

[...]

#### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes e durante o tratamento com Olumiant se:

[...]

- já teve diverticulite (um tipo de inflamação do intestino grosso) ou úlceras no estômago ou nos intestinos (ver secção 4)

Se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, deve informar o seu médico de imediato:

- dor abdominal intensa, especialmente se acompanhada de febre, náuseas e vômitos.

#### Outros medicamentos e Olumiant

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Olumiant se estiver a tomar:

- medicamentos que podem aumentar o risco de diverticulite, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (geralmente utilizados para tratar patologias dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos ou das articulações) e/ou (utilizados no tratamento da dor intensa) e/ou corticosteroides (geralmente utilizados no tratamento de doenças inflamatórias) (ver secção 4).

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

[...]

- Diverticulite (inflamação dolorosa de pequenas bolsas na parede do intestino)

## **2. Buprenorfina; buprenorfina, naloxona – Interação medicamentosa com medicamentos serotoninérgicos que causa síndrome serotoninérgica (EPITT n.º 19475)**

### **Resumo das características do medicamento**

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

##### Síndrome serotoninérgica

A administração concomitante de [nome do medicamento] e de outros agentes serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver secção 4.5).

Caso o tratamento concomitante com outros agentes serotoninérgicos seja clinicamente justificado, aconselha-se a observação cuidadosa do doente, especialmente durante o início do tratamento e o aumento da dose.

Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações no estado mental, instabilidade autonómica, anomalias neuromusculares e/ou sintomas gastrointestinais.

Em caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, deve ser considerada a redução da dose ou a descontinuação da terapêutica em função da gravidade dos sintomas.

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

[Nome do medicamento] deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente com:

- Medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores da MAO, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou antidepressivos tricíclicos, pois o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal, é acrescido (ver secção 4.4).

#### 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:

- Depressão ou outras patologias que são tratadas com antidepressivos.  
A utilização destes medicamentos juntamente com [nome do medicamento] pode causar síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal (ver «Outros medicamentos e [nome do medicamento]»).

Outros medicamentos e [nome do medicamento]

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos indesejáveis de [nome do medicamento] e podem, por vezes, provocar reações muito graves. Não tome nenhum outro medicamento enquanto estiver a tomar [nome do medicamento] sem falar primeiro com o seu médico, especialmente:

- antidepressivos, tais como moclobemida, trancipromina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, doxepina ou trimipramina. Estes medicamentos podem interagir com [nome do medicamento] e poderá experienciar sintomas tais como contrações ritmicas involuntárias dos músculos, incluindo os músculos que controlam o movimento dos olhos, agitação, alucinações, coma, transpiração excessiva, tremor, exagero de reflexos, aumento da tensão muscular, temperatura corporal acima de 38 °C. Contacte o seu médico se experenciar estes sintomas.

### **3. Terapêutica hormonal de substituição (THS)<sup>3</sup> – Nova informação sobre o risco conhecido de cancro da mama (EPITT n.º 19482)**

Novo texto **sUBLINHADO e a negrito**.

#### **Alterações propostas no resumo das características do medicamento (RCM) principal e no folheto informativo (FI) para medicamentos de THS com estrogénio isolado e THS combinada com estrogénio-progestagénio**

##### **RCM principal para medicamentos de THS**

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

###### **Cancro da mama**

A evidência global ~~sugere~~**revela** um risco aumentado de cancro da mama nas mulheres submetidas a THS combinada com estrogénio-progestagénio e ~~possivelmente também~~ **ou** com estrogénio isolado, que é dependente da duração do tratamento.

###### **Terapêutica combinada com estrogénio-progestagénio**

- O ensaio aleatorizado controlado por placebo, o (estudo Women's Health Initiative (WHI), e **uma meta-análise de** estudos epidemiológicos **prospectivos** são concordantes na identificação de um risco aumentado de cancro da mama em mulheres submetidas a THS combinada com estrogénio-progestagénio que se torna aparente ao fim de cerca de 3 **(1-4)** anos (ver secção 4.8).

###### **THS com estrogénio isolado<sup>4</sup>**

- [...] Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado, que é ~~substancialmente~~ inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8).

~~O risco acrescido torna-se aparente após alguns anos de utilização, mas regressa ao estado inicial alguns anos (no máximo cinco). Os resultados de uma grande meta-análise revelaram que, depois da interrupção do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.~~

[...]

###### **4.8. Efeitos indesejáveis**

###### **Risco de cancro da mama**

- [...]
- **O**Qualquer risco acrescido para utilizadoras de terapêutica com estrogénio isolado é ~~substancialmente~~ inferior ao risco observado em utilizadoras de combinações de estrogénio e progestagénio.
- [...]

<sup>3</sup> Clorotrianiseno; estrogénios conjugados; estrogénios conjugados, bazedoxifeno; dienestrol; dietilestilbestrol; estradiol; estradiol, noretisterona; estriol; estrona; etinilestradiol; metalenestril; moxestrol; promestrieno; tibolona

<sup>4</sup> Paragraph added on 3 August 2020 due to the required deletion of the word "substantially".

- São apresentadas abaixo as estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos (MWS).

Estudo Million Women Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos

**Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Faixa etária/idade no início da THS (anos)	Casos adicionais <u>Incidência</u> por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 5 anos <u>(50-54 anos)*</u>	Razão de risco & 95% IC#	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS durante <u>após</u> um período de 5 anos (95% IC)
<b>THS com estrogénio isolado</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,2	1-2 (0-3) <b>2,7</b>
<b>Combinação estrogénio-progestagénio</b>			
50-65	9-12 <b>13,3</b>	1,7 <b>1,6</b>	6 (5-7) <b>8,0</b>

\*Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em países desenvolvidos mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

#Razão do risco global. A razão do risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração da utilização

Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.

**Estimativa do risco adicional de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<u>Idade no início da THS (anos)</u>	<u>Casos adicionais</u> <u>Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 10 anos (50-59 anos) *</u>	<u>Razão de risco</u>	<u>Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 10 anos</u>
<b>THS com estrogénio isolado</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,3</b>	<b>6,9-7,1</b>
<b>Combinação estrogénio-progestagénio</b>			
<b>50</b>	<b>26,6</b>	<b>1,8</b>	<b>20,8</b>

\*Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)

Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.

**FI principal para medicamentos de THS**

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

[...]

**Cancro da mama**

As evidências sugerem revelam que a toma de terapêutica hormonal de substituição (THS) combinada de estrogénio-progestagénio-e<sup>5</sup>, possivelmente, tambémou de estrogénio isolado aumenta o risco de cancro da mama. O risco acrescido depende da duração da utilização da THS. O risco

<sup>5</sup> "And" was put in strike-through font on 3 August 2020 as it needs to be deleted from the product information.

adicional torna-se mais evidente após ~~alguns~~3 anos **de utilização**. Contudo, volta ao normal após alguns anos (no máximo 5 anos) após a interrupção do tratamento. **Após a interrupção da THS, o risco adicional diminuirá com o tempo; porém, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais se tiver utilizado THS durante um período superior a 5 anos.**

{*Informações complementares para os medicamentos com estrogénios isolados*}

As mulheres que removeram o útero e que utilizam THS com estrogénios isolados durante 5 anos mostram um aumento nulo ou pequeno no risco de cancro da mama.

#### Comparação

Em mulheres com idades entre 50 e ~~54~~79 anos que não tomam THS, cerca de ~~9~~13 a 17 em cada 1000 mulheres em média serão diagnosticadas com cancro da mama ao longo de um período de 5 anos.

**Em mulheres com 50 anos que começem a tomar THS com estrogénios isolados durante 5 anos, existirão 16-17 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 0 a 3 casos adicionais).**

Em mulheres com 50 e ~~79~~anos que **comecem** a tomar ~~em~~ THS com estrogénio-progestagénio **durante** 5 anos, existirão ~~21~~13 a ~~23~~ casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 4 a ~~6~~8 casos adicionais).

**Em mulheres com idades entre 50 e 59 anos que não tomam THS, cerca de 27 em cada 1000 mulheres em média serão diagnosticadas com cancro da mama ao longo de um período de 10 anos.**

**Em mulheres com 50 anos que começem a tomar THS com estrogénios isolados durante 10 anos, existirão 34 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 7 casos adicionais)**

**Em mulheres com 50 anos que começem a tomar THS com estrogénio-progestagénio durante 10 anos, existirão 48 casos em cada 1000 utilizadoras (isto é, 21 casos adicionais).**

## Alterações propostas no RCM e no FI dos medicamentos de THS que são estrogénios de aplicação vaginal, cuja exposição sistémica permanece dentro do intervalo pós-menopáusico

### RCM principal para o anexo da THS

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

##### **Cancro da mama**

**Os dados epidemiológicos de uma grande meta-análise sugerem que não há qualquer aumento do risco de cancro da mama em mulheres sem historial de cancro da mama que recebam estrogénios de aplicação vaginal em doses baixas. Desconhece-se se os estrogénios vaginais de dose baixa estimulam a recorrência do cancro da mama.** As evidências globais sugerem um risco aumentado de cancro da mama em mulheres tratadas com terapêutica hormonal de substituição (THS) sistémica combinada de estrogénio-progestativo e possivelmente também apenas com estrogénios, estando o risco dependente da duração da THS.

O excesso de risco torna-se aparente ao fim de alguns anos de tratamento, mas retorna os valores de base ao fim de alguns anos (máximo 5 anos) após a interrupção do mesmo.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

##### Efeitos de classe associados à THS sistémica

###### Risco de cancro da mama

- Um aumento de até 2 vezes no risco de cancro da mama diagnosticado foi comunicado em mulheres que tomam terapia combinada de estrogénio-progestativo durante mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em utilizadoras de terapia de estrogénio isolado é substancialmente menor do que o observado em utilizadoras de combinações de estrogénio-progestativo.
- O nível de risco depende da duração da utilização (ver secção 4.4).
- São apresentados abaixo os resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS).

##### ~~Million Women study (MWS, estudo do milhão de mulheres)~~ Risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Casos adicionais por cada 1000 não utilizadoras de THS durante um período de 5 anos <sup>[4]</sup>	Taxa de risco & 95% IC <sup>#</sup>	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (95% IC)
<b>THS com estrogénio isolado</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Taxa de risco global. A taxa de risco não é constante, aumentando com a duração de utilização.

Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.

##### ~~Estudos WHI nos EUA~~ Risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização

Faixa etária (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Taxa de risco & 95% IC	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (95% IC)
<b>GEE com estrogénio isolado</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	4 (6-0)* <sup>[2]</sup>

##### FI principal para o anexo da THS

2. O que precisa de saber antes de utilizar <X>

[...]

###### **THS e cancro**

Os seguintes riscos aplicam-se aos medicamentos de **terapêutica hormonal de substituição (THS)** que circulam no sangue. Contudo, <X> destina-se ao tratamento local na vagina e a sua absorção no sangue é muito reduzida. É menos provável que as condições abaixo mencionadas piorem ou recorram durante o tratamento com <X>, mas deve consultar o seu médico caso tenha alguma preocupação.

###### **Cancro da mama**

As evidências sugerem que a ~~tema~~utilização de <X>THS combinada com estrogénio-progestagénio, e possivelmente também de estrogénios isolados, não aumenta o risco de cancro da mama em mulheres que não tiveram cancro da mama no passado. Desconhece-se se <X> pode ser utilizado com segurança em mulheres que tiveram cancro da mama no passado. O risco

<sup>[4]</sup> \*Retirado das taxas de incidência de base em países desenvolvidos

<sup>[2]</sup> \*Estudo WHI em mulheres sem útero, que não revelou um aumento no risco de cancro da mama

~~adicional depende da duração da THS. O risco adicional torna-se evidente após alguns anos. Contudo, regressa ao normal alguns anos (no máximo 5) após a interrupção do tratamento.~~

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

As seguintes doenças foram comunicadas com mais frequência em mulheres a usar medicamentos de THS que circulam no sangue, em comparação com mulheres que não utilizam THS. Estes riscos aplicam-se em menor dimensão a tratamentos administrados por via vaginal, como <X>:

- ~~cancro da mama;~~

### **Alterações propostas no RCM e no FI de Duavive (estrogénios conjugados/bazedoxifeno)**

#### **RCM**

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

###### Cancro da mama

A evidência geral ~~sugere~~**revela** um possível aumento do risco de cancro da mama em mulheres que estejam a fazer uma terapêutica **THS** com estrogénio isolado, que é dependente da duração da **utilização da terapêutica THS**.

[...]

Estudos observacionais comunicaram apenas um pequeno aumento do risco de cancro da mama diagnosticado **em utilizadoras de estrogénios isolados**, que é substancialmente<sup>6</sup> inferior ao observado em utilizadoras de combinações estrogénio-progestagénio (ver secção 4.8). O risco acrescido torna-se aparente após alguns anos de utilização, mas regressa ao estado inicial alguns anos (no máximo cinco)**Os resultados de uma grande meta-análise revelaram que, depois da interrupção do tratamento, o risco acrescido diminui com o tempo e o tempo necessário para regressar ao estado inicial depende da duração da utilização anterior de THS. Quando a THS foi utilizada durante um período superior a 5 anos, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais.**

[...]

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

###### Risco de cancro da mama

Vários estudos apontam para o risco de cancro da mama associado à utilização de estrogénios isolados. Qualquer**O** risco acrescido para utilizadoras de terapêutica com estrogénio isolado é substancialmente inferior ao observado em utilizadoras de combinações de estrogénio e progestagénio. O nível de risco depende da duração da utilização (ver secção 4.4). São apresentadas abaixo **estimativas de risco absoluto com base nos resultados do maior ensaio aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e da maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos (MWS).**

Braço com estrogénio isolado (ET) do WHI dos EUA – risco acrescido de cancro da mama após 5 anos de utilização

<sup>6</sup> "Substantially" was missing in the document initially published on 23 June 2020.

Faixa etária (anos)	Incidência por 1000 mulheres no braço com placebo ao longo de 5 anos	Razão de risco & IC 95%	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de ET durante 5 anos (IC 95%)
<b>EC estrogénio isolado</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*

\*Estudo WHI em mulheres sem útero que não demonstraram um aumento do risco de cancro da mama

Million Women Study **Maior meta-análise de estudos epidemiológicos prospetivos** (braço com estradiol isolado)

**Risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

Faixa etária <b>Idade no início da THS (anos)</b>	Casos adicionais <b>Incidência</b> por 1000 mulheres que nunca fizeram <b>THS</b> durante um período de 5 anos ( <b>50-54 anos</b> )*	Razão de risco#	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de <b>THS ET</b> durante <b>após</b> 5 anos (IC 95%)
<b>Estradiol isolado Estrogénio isolado</b>			
50-65	9-12- <b>13,3</b>	1,2	1-2 (0-3)- <b>2,7</b>

\*Retirada das taxas de incidência basal em países desenvolvidos em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27

**Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.**

# Razão do risco global. A razão do risco não é constante, mas aumenta com o aumento da duração da utilização.

**Risco adicional estimado de cancro da mama após 10 anos de utilização em mulheres com IMC 27 (kg/m<sup>2</sup>)**

<b>Idade no início da THS (anos)</b>	<b>Incidência por 1000 mulheres que nunca fizeram THS durante um período de 10 anos (50-59 anos)*</b>	<b>Razão de risco</b>	<b>Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS após um período de 10 anos</b>
<b>Estrogénio isolado</b>			
50	26,6	1,3	7,1

\*Retirada das taxas de incidência de base em Inglaterra, em 2015, em mulheres com IMC 27

**Nota: dado que a incidência base de cancro da mama varia nos países da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama irá também variar proporcionalmente.**

## FI

2. O que precisa de saber antes de tomar DUAVIDE

[...]

### DUAVIDE e cancro

#### Cancro da mama

As evidências sugerem revelam que a toma de **terapêutica hormonal de substituição (THS)** possivelmente apenas com estrogénio aumenta o risco de cancro da mama. O risco adicional depende

da duração da utilização da THS. O risco adicional torna-se mais evidente após alguns 3 anos de utilização. Entretanto, volta ao normal alguns anos (no máximo 5 anos) após a interrupção do tratamento. Após a interrupção da THS, o risco adicional diminuirá com o tempo; porém, o risco pode persistir durante 10 anos ou mais se tiver utilizado THS durante um período superior a 5 anos. Nas mulheres que utilizam THS apenas com estrogénio, durante 5 anos, observou-se que o aumento do risco de cancro da mama é pouco ou nenhum.

[...]

## **Alterações propostas no RCM e no FI da tibolona**

The translations of the product information changes for tibolone will be published on 6 July 2020.

## **4. Mirtazapina – Amnésia (EPITT n.º 19506)**

### **Resumo das características do medicamento**

4.8. Efeitos indesejáveis

Tabela de RAM - Doenças do sistema nervoso

Frequência «frequentes»: Amnésia\*

\*Na maioria dos casos, os doentes recuperaram após a interrupção do medicamento.

### **Folheto informativo**

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Frequência «frequentes»: Problemas de memória que, na maioria dos casos, se resolveram quando o tratamento foi interrompido.

## **5. Mirtazapina – Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (EPITT n.º 19565)**

### **Resumo das características do medicamento**

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

#### Reações cutâneas adversas graves

Foram relatadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), dermatite bolhosa e eritema multiforme, que podem ser potencialmente fatais ou fatais, em associação com tratamento com <mirtazapina>.

Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, a terapêutica com <mirtazapina> deve ser imediatamente interrompida.

Caso o doente tenha desenvolvido uma destas reações devido à utilização de <mirtazapina>, o tratamento com <mirtazapina> não deve ser reiniciado nesse doente em momento algum.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram notificadas reações cutâneas adversas graves (RCAG), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), dermatite bolhosa e eritema multiforme, associadas ao tratamento com <mirtazapina> (ver secção 4.4).

Tabela de RAM - Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Frequência: desconhecida

#### **Folheto informativo**

2. O que precisa de saber antes de utilizar <mirtazapina>

NÃO TOME - OU - INFORME O SEU MÉDICO ANTES DE TOMAR <mirtazapina>:

Se já desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, aparecimento de bolhas e/ou feridas na boca depois de tomar <mirtazapina> ou outro(s) medicamento(s).

Tome especial cuidado com <mirtazapina>:

Foram relatadas reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (TEN) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), com a utilização de <mirtazapina>. Interrompa a utilização e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas descritos na secção 4 em relação a estas reações cutâneas graves.

Se alguma vez tiver desenvolvido reações cutâneas graves, o tratamento com <mirtazapina> não deve ser reiniciado.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Interrompa a utilização de mirtazapina e consulte o seu médico ou procure assistência médica imediatamente caso desenvolva um dos seguintes efeitos secundários graves:

Frequência desconhecida:

- Áreas de pele avermelhadas no tronco, que se manifestam como máculas em forma de alvo ou circulares, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser antecedidas de febre e sintomas semelhantes à gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos).

## **6. Sertralina – Colite microscópica (EPITT n.º 19513)**

#### **Resumo das características do medicamento**

4.8. Efeitos indesejáveis

Doenças gastrointestinais

Frequência «desconhecida»: Colite microscópica

**Folheto informativo**

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Inflamação do cólon (que causa diarreia)