

Editorial

Faz pouco mais de um ano, a 27 de Setembro de 1997, reuniam-se em Erice (Sicília) diversos representantes dos vários sectores científicos, económicos e sociais, envolvidos no processo de monitorização, avaliação e comunicação da segurança de fármacos, incluindo profissionais de saúde, investigadores, membros da comunicação social, da indústria farmacêutica e de organismos regulamentadores, bem como ainda pacientes e consumidores, juristas e organizações internacionais da área da saúde. Sob os auspícios do Centro de Monitorização (Farmacovigilância) de Uppsala, do Instituto de Farmacologia da Universidade de Verona, da Escola Internacional de Farmacologia (Centro Ettore Majorana para a Cultura Científica) e da Organização Mundial de Saúde, e com o apoio da *euuus Communications* (Londres), decorreu assim a primeira Conferência Internacional sobre o Desenvolvimento de Comunicações Efectivas em Farmacovigilância.

Dos trabalhos desta conferência resultou uma Declaração de consenso que define linhas de acção para uma maior efectividade da comunicação da relação risco/benefício naturalmente inerente a todos os fármacos. Subjacente encontra-se a convicção de que a responsabilização e a optimização das potencialidades dos vários actores envolvidos no processo só irá beneficiar em última análise todas as partes, tendo sempre em vista a

Neste número

Editorial	p. 1
Declaração de Erice Comunicação de Informação sobre Segurança de Fármacos	p. 1
Tolcapone: Suspensão da Comercialização	p. 2
Antagonistas dos Leucotrienos: Perfil de Segurança em Avaliação	p. 2
Propacetamol Dermatite de Contacto	p. 3
Terfenadina 120 mg e Associação com Pseudoefedrina	p. 4
Correcção	p. 4
Fármacos em estudo	p. 4

prossecução serena de um objectivo comum: a máxima protecção da saúde pública possível em cada momento.

É a versão final da Declaração que agora nos chega e que seguidamente se transcreve.

Declaração de Erice: Comunicação de Informação sobre Segurança dos Fármacos

A monitorização, avaliação e comunicação da segurança dos fármacos constitui uma actividade de saúde pública com profundas implicações que dependem da integridade e da responsabilidade colectiva de todos os participantes – profissionais de saúde, investigadores, académicos, comunicação social, indústria farmacêutica, organismos de regulação dos medicamentos, consumidores, governos e organizações internacionais. Esta actividade deve reger-se por elevados padrões éticos e profissionais. A incerteza intrínseca sobre a relação risco/benefício dos fármacos deve ser reconhecida e explicada. As decisões e acções baseadas nesta incerteza devem ser fundamentadas por considerações científicas e clínicas que levem em conta as realidades sociais.

As falhas de comunicação sobre segurança de fármacos a todos os níveis da sociedade podem levar à desconfiança, à desinformação e a acções mal conduzidas que resultarão em

prejuízos e na criação de um clima em que os dados sobre a segurança dos fármacos poderão ser ocultados, omitidos ou ignorados.

Dever-se-ão distinguir os factos das especulações e de meras hipóteses, devendo ser encetadas acções que reflectam as necessidades das pessoas afectadas e os respectivos cuidados requeridos. Estas acções implicam a existência de sistemas e de uma legislação, a nível nacional e internacional, que assegurem um intercâmbio completo e aberto de informação, bem como de padrões de avaliação. Estes assegurarão por sua vez a avaliação e explicação dos riscos e benefícios, de forma a se poder actuar sobre eles abertamente e num espírito que promova um clima geral de fiabilidade e confiança.

As declarações seguintes estabelecem os requisitos básicos para que tudo isto aconteça. Resultaram do acordo entre os participantes de 34 países reunidos em Erice:

1. A informação sobre segurança de fármacos deve estar ao serviço da saúde pública. Esta informação deve ser comunicada de forma eficaz, em termos de conteúdo e metodologia. Devem distinguir-se os factos das hipóteses e das conclusões, reconhecer-se a incerteza e fornecer informação sob formas que permitam atingir tanto os objectivos gerais como os individuais.
2. A educação sobre o uso apropriado dos fármacos, incluindo a interpretação da informação de segurança, é essencial para o público em geral, bem como para os doentes e para os prestadores de cuidados de saúde. Uma tal educação necessita de empenho e recursos.
3. Deve encontrar-se facilmente disponível toda a evidência necessária para avaliar e compreender os riscos e os benefícios. Os constrangimentos de cada participante que prejudiquem a sua capacidade para atingir este objectivo deverão ser reconhecidos e ultrapassados.
4. Todos os países necessitam de um sistema com financiamento adequado e peritos independentes, por forma a assegurarem-se que a informação de segurança sobre todos os fármacos disponíveis é colhida adequadamente, avaliada imparcialmente e tornada acessível a todos. O intercâmbio de dados e avaliações entre os países deve ser encorajado e apoiado.
5. Durante um longo período, tem-se vindo a estabelecer uma forte base de monitorização da segurança dos fármacos, embora por vezes em resposta a situações de desastre. A inovação neste campo consiste em garantir que os problemas urgentes sejam prontamente reconhecidos e eficientemente abordados e que a informação e as soluções sejam comunicadas de forma efectiva.

Sendo estes ideais realistas, os participantes da conferência vão empenhar-se e dedicar-lhes a atenção correspondente. Os pormenores sobre o que poderá ser feito para que esta declaração entre em vigor foram abordados na conferência e constituem o conteúdo principal do relatório da mesma.

Erice (Sicília, Itália), 27 de Setembro, 1997

O nosso telefone mudou! Agora, se tiver alguma dúvida sobre como notificar uma reacção adversa suspeita, pode entrar em contacto imediato e personalizado com o Centro Nacional de Farmacovigilância através do telefone (01) 798 71 40 ou do fax (01) 798 71 55. Pode também contactar o Director do CNF através do seu endereço electrónico: faria.vaz@infarmed.pt.

Tolcapone: Suspensão da Comercialização

O tolcapone (Tasmar[®]) é um inibidor da COMT (catecol-o-metiltransferase) a nível periférico e central, autorizado pela Comissão Europeia em Agosto de 1997 para tratamento adjuvante da doença de Parkinson, em combinação com levodopa/benserazida ou levodopa/carbidopa, especialmente em doentes que apresentam flutuações motoras (fenómeno de fim de dose) e que não podem ser estabilizados com estas associações.

Em finais de Outubro de 1998, tinha sido notificado um total de 9 casos de disfunção hepática grave (dos quais, dois fatais) em 100.000 doentes tratados até essa altura. O Comité das Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos foi de opinião que o tolcapone não podia continuar a ser utilizado de forma segura na prática clínica, devido à incapacidade para se prevenir o desenvolvimento de reacções adversas hepáticas graves (eventualmente

fatais) através de uma monitorização frequente da função hepática, bem como à possibilidade de ocorrência do *neuroleptic malignant-like syndrome* e de rabdomiólise, entretanto também notificados. A relação risco/benefício do tolcapone foi, portanto, considerada desfavorável na indicação autorizada, não tendo parecido ser possível restringir as suas indicações de modo a permitir uma utilização segura.

Após notificação pela Comissão Europeia, o INFARMED, à semelhança das Autoridades competentes dos outros Estados Membros, desencadeou as acções necessárias para a concretização da suspensão do Tasmar[®], com efeitos a partir de 17 de Novembro de 1998. Foram, entretanto, emitidas recomendações, aos doentes e aos médicos prescritores, relativas aos cuidados a ter na suspensão da terapêutica deste medicamento. 98.Nov.30.

AG

Antagonistas dos Leucotrienos: Perfil de Segurança em Avaliação

Os leucotrienos (eicosanóides derivados do ácido araquidónico) intervêm nas doenças alérgicas e inflamatórias, causando aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação e contracção do músculo liso. O montelucaste e o zafirlucast são antagonistas competitivos e selectivos dos receptores dos leucotrienos, activos por via oral, que inibem a ligação dos cisteinil-leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4) aos receptores

cysLT1 no pulmão. Em Portugal, estes fármacos obtiveram Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Março/98, com indicação terapêutica na profilaxia e tratamento da asma.

Dado serem recentes, a experiência com os antagonistas dos receptores dos leucotrienos é ainda relativamente limitada, pelo que o seu perfil de segurança não está ainda completamente definido.

Em associação à terapêutica com ambos os antagonistas dos receptores dos leucotrienos têm sido notificados casos raros de Síndrome de Churg-Strauss. Não está esclarecido se estes casos representam toxicidade directa do fármaco ou se resultam da redução concomitante da terapêutica com corticosteróides, o que aconteceu nos casos relatados. Pode, assim, colocar-se a hipótese teórica de que a síndrome ter sido inicialmente mantido oculto pela corticoterapia.

O zafirlukast está contraindicado em doentes com insuficiência hepática. Têm sido notificados casos de reacções adversas do foro hepático, incluindo elevações dos níveis séricos das transaminases, hepatite e icterícia. Apesar de, na sua maioria, os casos serem considerados ligeiros a moderados e transitórios, uma minoria foi considerada grave, pelo que não pode ser excluída a hipótese de hepatotoxicidade por parte deste fármaco cuja monitorização intensiva, no que diz respeito a estas reacções, se mantém.

Para o montelukaste, desde o lançamento em Fevereiro/98 no Reino Unido, foram notificadas várias reacções adversas que não tinham sido identificadas no decorrer dos ensaios clínicos pré-comercialização, as quais incluem edema, reacções psiquiátricas (agitação/inquietação), alergia

(incluindo anafilaxia, angioedema e urticária), dor torácica, tremor, boca seca, tonturas e artralguas.

A semelhança de qualquer fármaco novo com um início de utilização recente, estes medicamentos merecem uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde, uma vez que é de extrema importância a sua contribuição para o estabelecimento do seu perfil de segurança.

98.Dez.30

FC

BIBLIOGRAFIA

1. Lewis J, Smith A. Risk-benefit assessment of antileukotrienes in asthma. *Drug Safety* 1998; 19(3):205-218.
2. Wechsler ME et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279(6):455-7.

NOMES COMERCIAIS DE MONTELUCASTE COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Singulair®; Singulair Junior®.
NOME COMERCIAL DE ZAFIRLUKAST COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Accolate®.

Propacetamol: Dermatite de Contacto

O propacetamol (Pro-Dafalgan®) é um medicamento que não tem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, sendo utilizado em vários estabelecimentos de saúde mediante Autorização de Utilização Especial concedida pelo INFARMED, de acordo com a legislação em vigor.

O propacetamol é um pró-fármaco (N,N-dietilglicina) do paracetamol para uso parentérico, sendo completamente hidrolisado a paracetamol por esterases plasmáticas inespecíficas. Está indicado no tratamento sintomático da dor cirúrgica, em particular no pós-operatório, em oncologia, e no tratamento sintomático da febre em situações de doença infecciosa ou oncológica.

Este medicamento esteve recentemente em avaliação pelas autoridades francesas (país de origem da importação para Portugal) devido à ocorrência de vários casos de dermatite de contacto (nas mãos, face e outras áreas expostas) em profissionais de saúde, após o seu manuseamento. Adicionalmente, foram descritos 3 casos de reacções de hipersensibilidade grave após a sua administração a profissionais previamente sensibilizados.

A análise dos dados disponíveis parece revelar que o propacetamol pode induzir dermatite de contacto ocupacional sem qualquer evidência de sensibilização ao paracetamol ou à dietilglicina. É provável que a sensibilização possa estar relacionada com o N,N-dietilglicina fenil éster, uma forma activada da N,N-dietilglicina após ruptura da ligação covalente ao paracetamol. Durante a reconstituição do propacetamol, os técnicos que o manuseiam podem sofrer uma exposição devido à projecção de gotículas da solução que são expelidas do frasco pela pressão excessiva quando se retira a agulha.

Tendo em conta este efeito, o laboratório responsável pela importação do medicamento para Portugal, em consonância com o Centro Nacional de Farmacovigilância, divulgou uma carta aos profissionais dos estabelecimentos de saúde utilizadores de Pro-Dafalgan®, informando das precauções que devem ser respeitadas:

- Uso de luvas sempre que se manuseie o Pro-Dafalgan® (etapas de preparação e administração).
- Contra-indicação em doentes com hipersensibilidade ao propacetamol e em situações em que se suspeite de hipersensibilidade ao propacetamol em qualquer pessoa previamente exposta, sobretudo em profissionais de saúde.

De modo a evitar o contacto da pele com o propacetamol durante o seu manuseamento, o titular da Autorização de Utilização Especial está a proceder a alterações no acondicionamento primário do Pro-Dafalgan®. 98.Dez.31

AL

BIBLIOGRAFIA:

1. Barbaud A, Trechot P, Bertrand O, Schmutz JL. Occupational allergy to propacetamol. *Lancet* 1995; 346:902.
2. Barbaud A, Reichert-Penetrato S, Trechot P, Cuny J-F, Weber M, Schmutz J-L. Occupational contact dermatitis to propacetamol. *Dermatology* 1997; 195: 329-33.
3. Mathelier-Fusade P, Mansouri S, Aissaoui M, Chabane M-H, Aractingi S, Leynadier F. Airborne contact dermatitis from propacetamol. *Contact Dermatitis* 1997; 36:267-268.

O nosso telefone mudou! Agora, se tiver alguma dúvida sobre como notificar uma reacção adversa suspeita, pode entrar em contacto imediato e personalizado com o Centro Nacional de Farmacovigilância através do telefone (01) 798 71 40 ou do fax (01) 798 71 55. Pode também contactar o Director do CNF através do seu endereço electrónico: faria.vaz@infarmed.pt

Lembre-se que pode notificar através do impresso amarelo (médicos) ou azul (farmacêuticos). Caso o seu serviço não disponha dos impressos, pode solicitá-los em qualquer altura através do telefone (01) 798 71 40 ou do fax (01) 798 71 55. Pode também optar por notificar directamente através destes números de telefone ou fazê-lo on-line em <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilancia/corpo.html> (página da Farmacovigilância).

Terfenadina 120 mg e Associação com Pseudoefedrina

A terfenadina é um anti-histamínico não sedativo antagonista específico dos receptores H₁. Desde o início da sua comercialização que é conhecido o seu potencial arritmogénico em terapêutica concomitante com alguns antifúngicos (imidazóis, como o ketoconazole ou o itraconazole) ou antibióticos (macrólidos, como a eritromicina ou a claritromicina), ou ainda em doentes com insuficiência hepática e/ou renal.

Estas situações estão associadas a uma inibição da principal via de metabolização da terfenadina (isoenzima CYP3A4 do citocromo P450), a qual em condições normais permite manter níveis plasmáticos de terfenadina relativamente baixos. A elevação da sua concentração plasmática pode levar ao prolongamento do intervalo QT, com o conseqüente risco de disritmia.

O perfil de segurança da terfenadina foi reavaliado na União Europeia, na sequência de uma arbitragem decorrente da aplicação do artigo 12 da Directiva 75/319/CE, conforme já anteriormente referido (cf. Boletim de Farmacovigilância, vol. 1, n.º 2). Na sequência desta avaliação, a Comissão Europeia adoptou duas Decisões relativas a medicamentos para uso humano contendo esta substância activa.

Por um lado foram revogadas as Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) das formulações de comprimidos contendo terfenadina na dosagem de 120 mg e qualquer dosagem com a associação terfenadina+pseudoefedrina.

Por outro lado, foram *mantidas* as AIM das formulações em comprimidos contendo 60 mg desta substância activa, assim como as suspensões orais contendo 6mg/ml. O RCM (Resumo das Características do Medicamento) destas formulações foi, no entanto, alterado de acordo com a Opinião do Comité de Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia de Avaliação do Medicamento, com especial ênfase do risco de cardiotoxicidade referido no capítulo das Contra-Indicações e Interações Medicamentosas. 98.Dez.31

CR

NOME COMERCIAL DE TERFENADINA **120 MG** COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Triludan 120 mg®.
NOME COMERCIAL DE TERFENADINA **EM ASSOCIAÇÃO** COM PSEUDOEFEDRINA COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Trilufen®.

Correcção

No número anterior do Boletim de Farmacovigilância (volume 2, número 3), no artigo *Nimesulide: Reacções Adversas Notificadas ao CNF*, no 3.º parágrafo sobre RAM cutâneas notificadas, onde se lê “três casos de erupção cutânea, um caso de urticária/angioedema e um caso de fasceíte necrosante com posterior septicémia e morte.”, deverá ler-se “três casos de erupção cutânea, um caso de urticária/angioedema e um caso de fasceíte necrosante com posterior septicémia.”

Fármacos em Estudo*

• albumina • amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anorexígenos • anti-histamínicos não sedativos • aprotinina • associações de analgésicos (salicilatos, pirazolona, paracetamol, em associação com cafeína) • bromocriptina • cânfora • carvedilol • cetorolac • clozapina • contraceptivos orais • corticosteróides de inalação • dipiridamol • droperidol • fenilpropanolamina e pseudoefedrina • glimepiride • glicipizida • inibidores da protease • inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS) • isotretinoína • meios de contraste de alta osmolaridade • meloxicam • metadona • montelucaste • nicotina • nimesulide • nucleosidos (análogos) • pancreatina • piroxicam • sertindole • sildenafil • tamoxifeno • terapêutica hormonal de substituição • terfenadina • ticlopidina • tiomersal • vigabatrim • zafirlukast

* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, não correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos *Resumos das Características dos Medicamentos* (RCM) ou nas *Autorizações de Introdução no Mercado* (AIM).