

Editorial

Há dois anos, iniciava o INFARMED a publicação do Boletim de Farmacovigilância (BFV), meio privilegiado de comunicação entre o Centro Nacional de Farmacovigilância e os profissionais de saúde. Nos oito números trimestrais publicados até à data foram revistos aspectos candentes relativos aos perfis de segurança de mais de cinquenta fármacos comercializados em Portugal. Continuamos a receber pedidos de médicos e farmacêuticos portugueses e dos outros países lusófonos, bem como de instituições congéneres do CNF no estrangeiro, para que lhes seja enviado o BFV. Este passou, entretanto, a ter uma versão em inglês e a estar disponível na Internet.

Esperamos que, à sua escala, o BFV possa continuar a contribuir para a informação e formação contínua dos profissionais de saúde, promovendo a notificação num país que ainda detém das mais baixas

Neste número

Editorial	p. 1
Amineptina: Comercialização suspensa	p. 1
Relembre-se (alendronato; amoxicilina+ácido calvulânico; análogos dos nucleosídeos; anorexígenos; cisapride; fluoroquinolonas; IECA; insulina; isotretinoína; ISRS; laxantes contendo fenoltaleína; minociclina; nifedipina de curta duração; propacetamol; sildenafil; terfenadina; ticlopidina; tramadol; vigabatrim)	p. 2
Lipodistrofia dos inibidores da protease	p. 3
Fármacos em estudo	p. 4

taxas de notificação espontânea de reacções adversas per capita na Europa e, sobretudo, contribuindo para a protecção da saúde das pessoas.

Amineptina: Comercialização Suspensa

A amineptina é um antidepressivo tricíclico inibidor da recaptação da dopamina, comercializado em Portugal com as marcas Survector® e Directim®.

Os respectivos titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) decidiram suspender a comercialização, em acordo com o INFARMED, dos medicamentos contendo esta substância activa, com base nas considerações abaixo explicitadas.

O risco de dependência com a amineptina é conhecido. O abuso pode acontecer em doentes medicados com este fármaco que tenham antecedentes de alcoolismo, ou dependência de fármacos psicoactivos ou ilícitos. A dependência coloca problemas

particulares quando se interrompe a administração do fármaco, manifestando-se por agitação, mania, confusão e recidiva da depressão. Não existindo consenso nas estratégias mais adequadas para a sua suspensão (súbita ou gradual) é, em todos os casos, necessária uma cuidadosa e prolongada supervisão clínica.

Em França, entre 1978 e 1993, foram notificados 565 casos de abuso pela amineptina, com uma incidência estimada em cerca de 0,5 por cada 1000 meses de tratamento. Em 1998, foi avaliada pela Agência francesa a eficácia de medidas entretanto tomadas que incluíram o envio de uma carta aos médicos, a revisão da informação do Resumo das

Características do Medicamento e a supressão da publicidade ao mesmo. A situação não mudou significativamente, apontando uma estimativa do número de doentes com problemas de abuso para valores entre 200 e 1000 numa população tratada de 40.000 a 60.000 doentes. Na sequência destes factos, a companhia produtora do Survector® decidiu suspendê-lo a partir de 31 de Janeiro de 1999.

Em Portugal, foram recebidas no CNF, entre 1993 e 1998, 6 notificações de RAM, incluindo 5 casos de alterações da função hepática, dos quais 3 casos de hepatite e um de prostração e sonolência. Não foi notificada qualquer situação de abuso ou dependência.

Por medida de precaução, os detentores de AIM, em acordo com o INFARMED, decidiram suspender a comercialização dos medicamentos Survector® e Directim®.

Dado o tipo de medicamento em causa e a especificidade dos doentes a quem ele se destina, foi decidido que, a partir de 1 de Fevereiro, a dispensa e

comercialização destes medicamentos fica condicionada pelas seguintes linhas de orientação:

- planificação da substituição da terapêutica;
- **suspensão progressiva da terapêutica** nos doentes farmacodependentes, evitando qualquer interrupção brusca no tratamento;
- não iniciar esta terapêutica em novos doentes.

A comercialização destes medicamentos em Portugal será definitiva e totalmente suspensa em 30 de Junho/99.

A. Faria Vaz

Pode notificar através do impresso amarelo (médicos) ou azul (farmacêuticos), ou ainda: pelo telefone: (01) 798 71 40; por fax: (01) 798 71 55; on-line em <http://www.infarmed.pt/areas/farmacovigilância/corpo.html> (página da Farmacovigilância).

Relembre-se...

ALENDRONATO – precauções na toma do medicamento:

- tomar de manhã ao levantar com um copo de água (mais de 200 ml)
- não mastigar ou dissolver o comprimido na boca
- não comer nos 30 minutos seguintes
- não se deitar ou reclinar nos 30 minutos seguintes

[vol.1 n.º 2]

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÂNICO

Monitorizar a função hepática quando o tratamento for superior a 14 dias.

[vol.1 n.º 4]

ANÁLOGOS DOS NUCLEOSIDOS: atenção ao risco (especialmente em mulheres obesas) de disfunção hepática, hepatomegalia (esteatose) e acidose láctica.

[vol. 2 n.º 1]

ANOREXÍGENOS

Realizar avaliação ecocardiográfica nos indivíduos em que a história e/ou exame objectivo sejam sugestivos de valvulopatia.

[vol.1 n.º 4]

CISAPRIDE

- contraindicado em recém-nascidos prematuros, desde o nascimento até aos 3 meses de idade;
- não administrar concomitantemente com:

- antifúngicos orais
- macrólidos
- inibidores da protease HIV
- nefazodone

[vol. 2 n.º 3 e vol.1 n.º 4]

FLUOROQUINOLONAS

Suspender se surgir dor ou inflamação ao nível da região do tendão de Aquiles. Risco maior de tendinite ou rotura em idosos e doentes sob corticoterapia concomitante.

[vol.1 n.º 1]

IECA

Um dos grupos farmacológicos de eleição no tratamento da hipertensão no diabético, mas atenção ao potencial risco de hipoglicemia, sobretudo no primeiro mês de tratamento.

[vol.1 n.º 3]

INSULINAS: atenção às hipoglicemias e ao risco que implicam para a condução de viaturas ou utilização de máquinas.

[vol. 2 n.º 1]

ISOTRETINOÍNA

Precaução especial em doentes com antecedentes depressivos: risco de depressão, psicose e, raramente, tentativa de suicídio.

[vol. 2 n.º 2]

ISRS (inibidores selectivos da recaptação da serotonina).

Atenção à possibilidade de ocorrência de síndrome de privação com a sua interrupção súbita. Recomenda-se uma diminuição gradual da dose até à sua suspensão total.

[vol. 2 n.º 2]

LAXANTES CONTENDO FENOLFTALEÍNA

- dose média diária recomendada: 50-200 mg *per os*
- prescrição médica obrigatória

[vol. 2 n.º 1]

MINOCICLINA

Tratamento do acne mantido preferencialmente durante um período mínimo de 6 semanas e máximo de 6 meses. Risco de hepatite ou *lúpus* nas terapêuticas mais prolongadas.

[vol. 2 n.º 2]

NIFEDIPINA DE CURTA DURAÇÃO DE ACÇÃO

- contraindicada na angina instável e nas primeiras 4 semanas *post* enfarte agudo do miocárdio

[vol. 2 n.º 1]

PROPACETAMOL

- usar sempre luvas no seu manuseamento
- contraindicado em indivíduos com suspeita de hipersensibilidade ao fármaco

[vol. 2 n.º 4]

SILDENAFIL

- contraindicado em indivíduos com risco cardíaco elevado e/ou que se encontrem a fazer nitratos.

[vol. 2 n.º 3]

TERFENADINA

Atenção ao risco de disritmia em:

- administração concomitante com imidazóis e com macrólidos;
- insuficientes hepáticos e/ou renais

[vol. 2 n.º 4 e vol.1 n.º 2]

TICLOPIDINA

- Maioria das reacções adversas ocorre nos primeiros 3 meses de tratamento, período em que é aconselhável a monitorização quinzenal do leucograma e plaquetas.
- Suspender o tratamento uma semana antes de uma cirurgia electiva.

[vol.1 n.º 2]

TRAMADOL

Nos doentes com tendência para abuso de medicamentos ou dependência, o tratamento deve limitar-se a períodos curtos e sob estrita vigilância médica. O tramadol não é adequado para o tratamento do síndrome de privação dos opiáceos. Deve ser usado com precaução em doentes:

- opiáceo-dependentes
- com traumatismo craniano
- em choque
- com redução do nível de consciência de causa incerta
- com perturbações do centro ou função respiratória
- com hipertensão intracraniana

[vol. 2 n.º 3]

VIGABATRIM

Testar os campos visuais antes do início da terapêutica e durante o *follow-up*. Avaliação oftalmológica e considerar a suspensão do tratamento caso surjam distúrbios da visão.

[vol.1 n.º 4]

Se suspeita que o seu doente apresenta sinais e/ou sintomas provavelmente devidos a uma reacção adversa a um medicamento, e especialmente se o quadro for inesperado, incapacitante e/ou grave - NOTIFIQUE!

Lipodistrofia dos Inibidores da Protease

A terapêutica anti-retroviral combinada (HAART- *Highly Active Antiretroviral Therapy*) utilizada na infecção pelo HIV (inibidores da protease/inibidores da transcriptase reversa) tem sido determinante na redução da carga viral, assim como da incidência de infecções oportunistas.

A lipodistrofia, que se caracteriza pela redistribuição da gordura corporal com obesidade em zonas centrais e atrofia do tecido adiposo subcutâneo, acompanhada por hiperlipidemia, insulino-resistência e diabetes mellitus, associadas a alterações metabólicas, tem vindo a ser cada vez mais relatada em indivíduos infectados pelo HIV cuja terapêutica

anti-retroviral inclui inibidores da protease, inclusivamente em crianças.

A possibilidade de ocorrência de hiperlipidemia com o ritonavir foi reconhecida durante a fase de ensaios clínicos. Este efeito adverso tem vindo a ser notificado também para os outros inibidores da protease (indinavir, saquinavir e nelfinavir) após a sua comercialização. A notificação espontânea de reacções adversas já tinha demonstrado a existência de casos de desenvolvimento de **intolerância à glucose e diabetes mellitus** (ver Boletim de Farmacovigilância vol.1, n.º 3, 1997).

O problema da alteração do metabolismo lipídico, cujo mecanismo ainda não está esclarecido, é particularmente relevante quando relacionado com o aumento do risco de doença coronária isquémica em doentes medicados com inibidores da protease.

Recentemente, o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CPMP) da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) considerou a necessidade de inclusão desta informação no Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI). Assim, deverão constar nestes documentos referência à **possibilidade de ocorrência de lipodistrofia, hiperlipidemia, pancreatite e complicações cardiovasculares**.

Apesar destes efeitos adversos graves, a terapêutica anti-retroviral de combinação, incluindo inibidores da protease, retarda a progressão da infecção HIV,

parecendo apresentar benefícios para a maioria dos doentes. 99.Mar.15

CR

BIBLIOGRAFIA

1. Lipodistrophy in HIV positive patients treated with protease inhibitors. Current Problems in Pharmacovigilance (Medicines Control Agency) 1999; 25.
2. Miller K. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. Lancet 1998; 351:871-75.

NOMES COMERCIAIS DE INIBIDORES DA PROTEASE COM AIM EM PORTUGAL:
Indinavir - Crixivan®; Nelfinavir - Viracept®; Ritonavir - Norvir®; Saquinavir - Invirase®, Fortovase®.

Fármacos em Estudo*

• AINE • albumina • alendronato • amineptina • amoxicilina + ácido clavulânico • análogos dos nucleosídeos • anestésicos halogenados • anorexígenos (fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, anfepramona, clobenzorex, fenproporex) • antagonistas dos receptores dos leucotrienos (montelukaste, zafirlukast) • aprotinina • bromocriptina • cânfora • carvedilol • cetorolac • cidofovir • cisapride • clopidogrel • clorofórmio • clozapina • contraceptivos orais • corticosteroides nasais e de inalação • factores de crescimento hematopoiético (lenograstim, filgrastim, molgramostim) • fenilpropanolamina + pseudoefedrina • **inibidores da protease** • inibidores selectivos da recaptação da serotonina • iotrolan • irinotecan • isotretinoína • lamotrigina • meios de contraste de alta osmolaridade • meloxicam • metoxipsoraleno • mibefradil • nevirapina • nicotina • nimesulide • nitratos • olanzapina • rituximab • sertindole • sildenafil • sparfloxacina • tacrolimus (tópico) • tamoxifeno • terapêutica hormonal de substituição • tiagabina • tiomersal • tolcapone • tramadol • vacina anti-hepatite b • vacina anti-gripe • vigabatrim • zolpidem

* 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).