



Notas do Editor

Apesar das exigências definidas pelas autoridades regulamentares para a introdução de medicamentos no mercado e do rigor dos protocolos de concepção e avaliação da efectividade mesmos, verifica-se que por vezes, na sequência da sua utilização mais alargada na clínica, são retirados medicamentos por problemas de segurança (reações adversas) não detectados previamente, ou cuja magnitude ou relevância se revelam mais significativos do que o esperado. De assinalar ainda que as reações adversas a medicamentos podem ser atribuídas ao fármaco propriamente dito, mas também aos excipientes que compõem o medicamento, ou ainda às propriedades químicas, físicas ou biológicas da forma farmacêutica utilizada. Isto mesmo é ilustrado no presente número.

Rui Pombal

Rofecoxib retirado do mercado

Na reunião informal do Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMEA (CHMP), de 4 e 5 de Outubro de 2004, em Scheveningen (Países Baixos), os peritos das autoridades reguladoras da União Europeia reuniram com o Titular de Autorização de Introdução no Mercado do medicamento Vioxx® (rofecoxib). Este anti-inflamatório não esteróide COX-2 selectivo foi inicialmente autorizado no Reino Unido em 1999 e subsequentemente nos restantes estados membros da União Europeia. O Titular de AIM informou as autoridades regulamentares sobre os dados que levaram a empresa a **retirar** este produto do mercado mundial em **30-Set-2004**, nomeadamente os resultados do ensaio clínico **APPROVe**, em doentes com pólipos intestinais, os quais demonstraram um aumento do risco de acidentes trombóticos confirmados (incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral) comparados com placebo, após uso prolongado (mais de 18 meses).

As autoridades regulamentares do medicamento acordaram durante a reunião acima referida em rever a avaliação da informação de longo prazo sobre segurança cardiovascular para todos os inibidores COX-2 (rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib e parecoxib).

O que significam?!

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CPMP	Comité (Europeu) de Especialidades Farmacêuticas (Committee of Proprietary Medicinal Products)
EMEA	Agência Europeia de Avaliação do Medicamento (European Medicines Evaluation Agency)
FI	Folheto Informativo
RAM	Reacção Adversa Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Como posso notificar uma reacção adversa?

Impresso RSF
amarelo (médicos), **roxo** (farmacêuticos) ou **branco** (enfermeiros)

Também online em:
www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/reacoes_adversas/fichas_notificacao/index.html

Departamento de Farmacovigilância do INFARMED

Tel: 217 987 140 - Fax: 217 987 155
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971
E-mail: ufrn@med.up.pt

OU

Núcleo de Farmacovigilância do Centro

Tel: 239 851 830 - Fax: 239 851 839
E-mail: farmacovigilancia@nfc.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129
E-mail: ufs@infarmed.pt

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339
E-mail: urfsul@ff.ul.pt

FICHA TÉCNICA • Directora: Dr.ª Regina Carmona Editor: Dr. Rui Pombal Apoio Editorial: Dr.ª Alexandra Pêgo Corpo Redactorial: Dr.ª Alexandra Pêgo, Dr.ª Ana Araújo, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dr.ª Fátima Bragança, Dr.ª Isabel Afonso, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr. Luís Pinheiro, Dr.ª Paula Roque, Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dr.ª Regina Carmona, Dr.ª Susana Prisca, Prof. Doutor Vasco Maria; Conselho Consultivo: Dr. A. Faria Vaz, Dr.ª Ana Corrêa Nunes, Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J.M. de Sousa Pinto; Dr. J.C.F. Marinho Falcão; Prof.ª Dr.ª Rosário Brito Correia Lobato; Redacção e Administração: INFARMED-Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa, Tel. 21 798 71 00, Fax. 21 798 73 16, correio electrónico: infarmed@infarmed.pt Design e Produção Gráficos: PPROS - Promoções e Serviços Publicitários. Execução Gráfica: Gráfica Maiadouro; Depósito Legal: 115 099/97; ISSN: 0873-7118; Tiragem: 40.000



Portugal em Acção

Formas Farmacêuticas Oraís de Liberação Modificada a propósito de problemas de segurança/utilização notificados ao SNF

Nas últimas duas décadas verificou-se um desenvolvimento de formas farmacêuticas cada vez mais sofisticadas, exigindo aos profissionais de saúde um esforço adicional de actualização permanente, não só em relação às novas entidades moleculares, mas também às novas formas de as fazer chegar aos alvos no organismo. Estes dois aspectos são interdependentes e tanto um como o outro têm consequências clínicas relevantes. A influência das novas formas farmacêuticas, modos e sistemas de administração, na acção endógena terapêutica das moléculas, realça a necessidade da sua vigilância efectiva na fase de pós-comercialização. Os sistemas de farmacovigilância devem desempenhar esta vigilância, mas para a detecção no terreno das reacções/eventos adversos estão muito dependentes, como sempre, da participação dos profissionais de saúde.

A maioria das RAM notificadas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), desde o início do funcionamento do mesmo em 1992, têm como suspeito o fármaco propriamente dito. As notificações cujo *medicamento suspeito* corresponde aos excipientes ou à forma farmacêutica são muito raras, mas revestem-se de uma importância particular, pois podem do mesmo modo alterar a relação benefício-risco do medicamento, quer em relação a um doente em concreto, quer em termos de saúde pública¹.

Neste artigo chamamos a atenção para dois problemas de segurança/utilização notificados ao SNF por profissionais de saúde, em que as RAM ou outros eventos adversos são determinados pela forma farmacêutica oral ou pela utilização inadequada desta.

No Quadro I estão resumidos **dois casos ilustrativos** de problemas de segurança/utilização com **Formas Farmacêuticas Oraís de Liberação Modificada (FFOLM)**.

No Caso 1, tratava-se de um doente idoso que fraccionou o comprimido precisamente com o objectivo de reduzir a dose. Os comprimidos de alfuzosina em formulação OD são formados por três camadas contendo 10 mg de cloreto de alfuzosina, têm liberação modificada e devem ser engolidos inteiros, tal como está especificado no RCM e no Folheto Informativo.

Durante décadas, os doentes (e os profissionais de saúde) dividiram comprimidos vários com o objectivo de administrar doses mais reduzidas. Ora, **com este tipo de formulação passa-se exactamente o oposto: fraccionar pode significar a liberação súbita de uma dose excessiva com potencial toxicidade**.

As consequências clínicas ocorridas no Caso 1 são reacções adversas já descritas para a alfuzosina e podem ter sido potenciadas pela liberação súbita desta substância. É necessário que os profissionais de saúde e os doentes saibam utili-

zar correctamente as FFOLM para evitar situações com risco potencial para a saúde. A hipótese de se poder (ou não) fraccionar as formas farmacêuticas orais é variável consoante a tecnologia de fabrico e deve ser referida no RCM e FI².

Relativamente ao Caso 2, o doente observou a *matriz* dos comprimidos nas fezes, o que determinou o abandono da terapêutica, ansiedade desnecessária e o recurso ao médico assistente para substituição do medicamento suspeito por outro com a mesma indicação terapêutica. Os motivos apresentados para esta quebra da adesão à terapêutica inicialmente proposta foram a convicção de que o "medicamento estava estragado" ou "não estava a fazer nada". A nifedipina na forma CR consiste em comprimidos de liberação prolongada visando administrá-la de modo relativamente constante, através de um sistema de bomba osmótica controlado por uma membrana. Após a ingestão, os componentes do comprimido biologicamente inertes permanecem intactos durante toda a passagem pelo tracto gastrointestinal e são eliminados nas fezes sob a forma de cápsula insolúvel. Este facto é detalhado no RCM e está explícito no FI.

	Medicamentos suspeitos	Problema de utilização / segurança	Consequências clínicas
Caso 1	Alfuzosina 10 mg FFOLM	Doente fraccionou o comprimido em duas metades porque teve receio de tomar uma dose "tão elevada".	Hipotensão arterial grave; recuperou sem sequelas.
Caso 2	Nifedipina 30 mg FFOLM	Deteção da <i>matriz</i> do comprimido nas fezes	Abandono da terapêutica.

Quadro I. Dois exemplos de casos notificados ao SNF com Formas Farmacêuticas Oraís de Liberação Modificada (FFOLM).

O desenvolvimento de FFOLM é justificado pelo objectivo clínico de aumentar **a segurança, a eficácia e a adesão** à terapêutica medicamentosa³. Estas formas farmacêuticas permitem reduzir a frequência de administração, tornando o regime posológico mais confortável para os pacientes, o que por sua vez pode garantir a sua adesão. Uma melhor adesão determina um controlo terapêutico mais preciso e logo uma maior segurança na utilização do medicamento⁴. As FFOLM permitem reduzir flutuações das curvas plasmáticas, determinando um **efeito farmacológico mais estável e contínuo**, prevenindo eventuais reacções adversas relacionadas com picos de concentração, bem como evitando a ineficácia das concentrações subterapêuticas.

As desvantagens das FFOLM também existem, naturalmente, determinando algumas precauções particulares na sua utilização. Em muitos casos a **absorção** das FFOLM é alterada pelos alimentos e pela própria velocidade do trânsito intestinal. Adicionalmente, estas formas contêm uma maior quantidade de substância activa (por comparação com as análogas de liberação imediata) e a **perda da integridade** da forma de liberação modificada da substância activa pode determinar problemas de toxicidade.

² CPMP/EWP/280/96. Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation).

³ CPMP/EWP/1875/03/Final. Points to Consider on the Clinical Requirements of Modified Release Products Submitted as a Line Extension of an Existing Marketing Authorisation.

⁴ Florence AT, Jani Pu. Novel oral drug formulations: their potential in modeling adverse effects. *Drug Saf* 1994; 10(3): 233-266.

¹ Uchegbu IF, Florence AT. Adverse drug events related to dosage forms and delivery systems. *Drug Saf* 1996; 14(1): 39-67.

Do ponto de vista tecnológico, as FFOLM são distintas em relação ao mecanismo pelo qual a substância activa é libertada, absorvida e distribuída. Frequentemente existem grandes variações dos parâmetros farmacocinéticos entre diferentes formulações de libertação modificada da mesma substância activa. Alguns tipos de formulações deste tipo podem ser fraccionados para proporcionar "metade da dose", mas outros devem apenas e unicamente ser tomados inteiros. As **FFOLM não devem ser trituradas, moídas ou mastigadas** porque as suas propriedades de libertação modificada podem perder-se, determinando uma libertação súbita da substância activa com conseqüente toxicidade. Este problema põe-se com particular acuidade nos doentes com dificuldade em engolir comprimidos inteiros, como é o caso de muitos idosos ou dos doentes com entubação nasogástrica.

A utilização das FFOLM é justificável quando existam benefícios clínicos bem definidos em relação às formas farmacêuticas convencionais de libertação imediata que são geralmente bastante menos dispendiosas.

Não é possível perceber só pelo aspecto dos comprimidos ou das cápsulas, ou mesmo pela designação comercial do medicamento, a que tipo de forma farmacêutica corresponde. Ocasionalmente, pode aparecer uma abreviatura na denominação do medicamento (ex.: **XR**: *eXtended Release*; **LA**: *Long Acting*; **CR**: *Controlled Release*) mas o facto de não estarem presentes não tem significado *per se*. Na realidade, a maioria das FFOLM não tem nenhum destes acrónimos na sua denominação. Esta informação deve ser verificada no RCM/FI⁵ ou no sítio internet do INFARMED. Na base de dados INFOMED (acessível em: www.infarmed.pt/infomed/inicio.php), é possível obter múltiplas informações relativas aos medicamentos que estão no mercado, entre as quais a forma farmacêutica de cada um (Figura 1).

Nas alterações da terapêutica de formas de libertação imediata para formas de libertação prolongada é essencial ponderar quais serão os benefícios *versus* os riscos para o paciente, transmitir a informação necessária à utilização correcta do medicamento e monitorizar os pacientes de modo a assegurar que os benefícios antecipados com a mudança para aquelas formas se concretizem na realidade. Do ponto de vista terapêutico, trata-se de **medicamentos diferentes**, com **RCM e FI específicos** que devem clarificar as particularidades da forma farmacêutica em questão.

Relativamente à **prescrição e dispensa** destes medicamentos é também necessária uma atenção redobrada, pois a indicação explicitada na prescrição e a verificação da forma farmacêutica em questão no acto da dispensa são essenciais para evitar erros de conseqüências graves. Estas recomendações aplicam-se obviamente a todos os medicamentos em geral, mas são ainda mais pertinentes em relação às FFOLM, particularmente quando se trata de **Critical Dose Drugs (CDD)**. Estes são medicamentos em que uma pequena alteração na dosagem ou na concentração determina uma alteração clinicamente significativa da sua eficácia ou toxicidade/segurança. Os fármacos incluídos nesta categoria são habitualmente aqueles que, por rotina, são monitorizados através da determinação de níveis séricos (ex.: carbamazepina, ciclosporina, varfarina). É portanto necessário administrar doses extremamente precisas para se obter o efeito terapêutico esperado, sem efeitos tóxicos.

M Rosário Pereira Rosa

⁵ Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde - CIMI - das 9h às 18h. Linha Verde - 800 222 444. Telef: 21 798 7373. Fax: 21 798 7316. Email: cimi@infarmed.pt

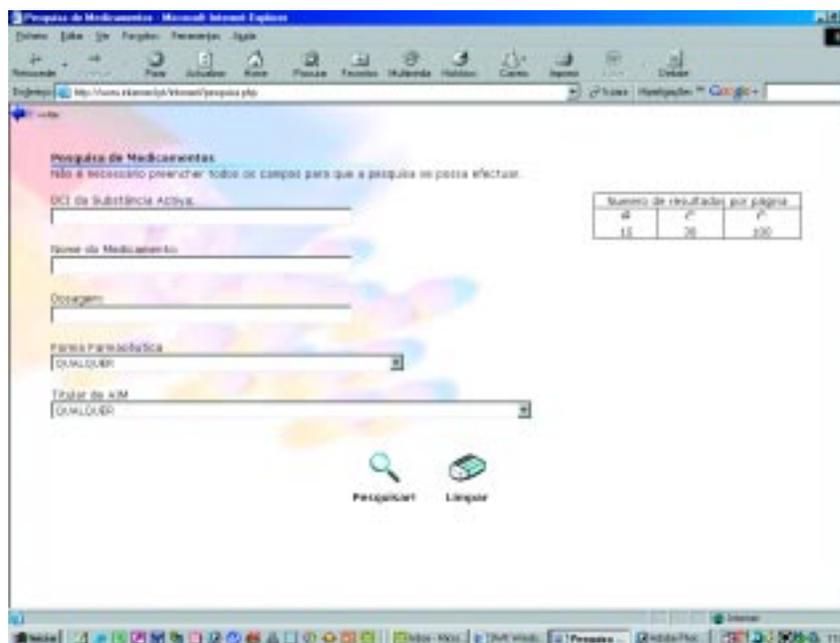


Figura 1. Base de dados INFOMED no sítio internet do INFARMED.

Cloreto de Benzalcónio

rinite medicamentosa

O cloreto de benzalcónio é um **excipiente** que faz parte de diversas especialidades farmacêuticas, conferindo-lhes um elevado grau de esterilidade. Este excipiente está presente em múltiplos medicamentos que se administram por via nasal, para efeitos locais, mas também sistémicos, como por exemplo, em medicamentos utilizados na terapêutica da osteoporose (ver Quadro II).

A presença de cloreto de benzalcónio em medicamentos para uso nasal tem sido associada ao aparecimento de rinite medicamentosa, caracterizada por tumefacção e congestão da mucosa nasal após **exposição prolongada e repetida** a estes medicamentos.

Sempre que se suspeite desta situação, deverá ser considerada a utilização de outro medicamento **semelhante sem este componente**, ou a sua **substituição** por outra forma farmacêutica, caso não exista esta alternativa.

Nome Comercial	Forma Farmacêutica	Composição Qualitativa	Composição Quantitativa
Aeromax Nasal®	Suspensão para pulverização nasal	Budesonido	1 mg/g
Beconase Inalador Nasal	Suspensão para pulverização nasal	Beclometasona, dipropionato	0,5 mg/g
Bisolspray Nebulicina Adulto®	Solução para pulverização nasal	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Calcimon®	Solução para inalação por nebulização	Calcitonina sintética de salmão	50 U.I./dose
Calcitar 200®	Solução para pulverização nasal	Calcitonina sintética de salmão	200 U.I./dose
Calcitonina Wander 200	Solução para inalação por nebulização	Calcitonina sintética de salmão	200 U.I./dose
Calsyn 200®	Solução para pulverização nasal	Calcitonina sintética de salmão	200 U.I./dose
Calsyn Monospray®	Solução para pulverização nasal	Calcitonina sintética de salmão	100 U.I./dose
Cusicrom Forte Nasal®	Gotas nasais, solução	Cromoglicato de sódio	40 mg/ml
Cusicrom Nasal®	Solução para pulverização nasal	Cromoglicato de sódio	20 mg/ml
Eustidil®	Suspensão para pulverização nasal	Fluticasona, propionato	0,5 mg/g
Fenolip®	Solução para inalação por nebulização	Cromoglicato de sódio	20 mg/ml
Flutaide®	Suspensão para pulverização nasal	Fluticasona, propionato	0,5 mg/g
Intal®	Suspensão para inalação por nebulização	Cromoglicato de sódio	1 mg/dose
Livostin®	Solução para inalação por nebulização	Levocabastina, cloridrato	0,54 mg/ml
Miacalcic 200 Spray Nasal®	Solução para pulverização nasal	Calcitonina sintética de salmão	200 U.I./dose
Nasacort®	Suspensão para pulverização nasal	Triancinolona, acetato	55 µg/dose
Nasarox®	Gotas nasais, solução	Oximetazolina, cloridrato	0,025 mg/ml
Nasarox®	Solução para inalação por nebulização	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Nasex®	Gotas nasais, solução	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Nasex®	Solução para inalação por nebulização	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Nasomet®	Suspensão para pulverização nasal	Mometasona, furoato	0,5 mg/g
Nasorhinathiol®	Gotas nasais, solução	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Neo-Sinefrina®	Solução para lavagem nasal	Fenilefrina, cloridrato	2,5 mg/ml
Onsudil®	Solução para inalação por nebulização	Procaterol, cloridrato	0,1 mg/ml
Osseocalcina 200®	Solução para pulverização nasal	Calcitonina sintética de salmão	200 U.I./dose
Otrivina®	Gotas nasais, solução	Xilometazolina, cloridrato	1 mg/ml
Otrivina®	Solução para inalação por nebulização	Xilometazolina, cloridrato	1 mg/ml
Rhinolast®	Solução para pulverização nasal	Azelastina, cloridrato	1 mg/ml
Rhinospray®	Solução para pulverização nasal	Tramazolina, cloridrato	1,18 mg/ml
Rhinospray Plus®	Solução para inalação por nebulização	Tramazolina, cloridrato	1,18 mg/ml
Rinerge®	Solução para inalação por nebulização	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Rinivent®	Suspensão para pulverização nasal	Fluticasona, propionato	50 mg/g
Rinofluimucil®	Gotas nasais, solução	Acetilcisteína	10 mg/ml
Robinaz®	Solução para inalação por nebulização	Oximetazolina, cloridrato + eucaliptol	0,5 mg/ml + 0,075 mg/ml
Rontilona®	Suspensão para pulverização nasal	Fluticasona, propionato	0,5 mg/g
Rynacrom®	Solução para inalação por nebulização	Cromoglicato de sódio	20 mg/ml
Suprefact Nasal	Solução para inalação por nebulização	Buserelina, acetato	1,05 mg/ml
Synarel®	Solução para pulverização nasal	Nafarelina, acetato	2 mg/ml
Tramazolina Boehringer Ingelheim	Solução para inalação por nebulização	Tramazolina, cloridrato	1,18 mg/ml
Ventilan®	Solução para inalação por nebulização	Salbutamol, sulfato	5 mg/ml
Vibrocil®	Gel nasal	Dimetindeno, maleato + fenilefrina	0,25 mg/g + 2,5 mg/g
Vibrocil®	Solução para lavagem nasal	Dimetindeno, maleato + fenilefrina	0,25 mg/ml + 2,5 mg/ml
Vibrocil®	Solução para inalação por nebulização	Dimetindeno, maleato + fenilefrina	0,25 mg/ml + 2,5 mg/ml
Vibrocil Pediátrico®	Solução para lavagem nasal	Dimetindeno, maleato + fenilefrina	0,125 mg/g + 1,25 mg/g
VibrocilFen®	Solução para inalação por nebulização	Fenilefrina	2,5 mg/ml
VibrocilFen®	Gotas nasais, solução	Fenilefrina	2,5 mg/ml
VibrocilFen®	Gel nasa	Fenilefrina	2,5 mg/g
Vicks Sinex®	Solução para inalação por vaporização	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Vicks Vapospray®	Solução para inalação por nebulização	Oximetazolina, cloridrato	0,5 mg/ml
Xylonas a 0,1%®	Gotas nasais, solução	Xilometazolina, cloridrato	1 mg/ml

Quadro II. Medicamentos para uso nasal com cloreto de benzalcónio.

Lembre-se: **As suspeitas de reacções adversas causadas por um excipiente também devem ser notificadas ao Infarmed.**

Paula Roque