



## Notas do Editor

Iniciamos o nono ano do Boletim com um panorama das notificações de RAM recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância durante 2004 e, extraído da Conferência Anual do INFARMED 2005, um apanhado das fontes de informação *online* que melhor nos parecem reunir actualmente características de idoneidade, relevância para o público-alvo de profissionais de saúde, actualidade e acessibilidade.

Em 2005, devido à sua actual relação benefício-risco, deixa de ser comercializado um medicamento que durante muito tempo manteve uma grande tradição de prescrição (*off-label*): a tioridazina.

Rui Pombal

## Notificações de RAM 2004

Notificações Totais	Total	Origem			
		Médicos	Farmacêuticos	Enfermeiros	Industria
Notificações RAM recebidas	1469	778	252	106	333

Notificações Graves	Total	Origem			
		Médicos	Farmacêuticos	Enfermeiros	Industria
Notificações RAM Graves recebidas	985	427	-	-	313

Ensaio Clínico	Previstos	Total	Graves
Notificações recebidas TOTAL (2004)	NA	316	293

## O que significam?!

- AIM** Autorização de Introdução no Mercado
- CHMP** Comité de Medicamentos de uso Humano  
(Committee for Medicinal Products for Human Use)
- EMEA** Agência Europeia do Medicamento  
(European Medicines Evaluation Agency)
- FI** Folheto Informativo
- RAM** Reacção Adversa Medicamentosa
- 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](http://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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel: 225 573 990 - Fax: 225 573 971

E-mail: [ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)

OU

### Unidade Regional de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo

Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129

E-mail: [ufs@infarmed.pt](mailto:ufs@infarmed.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: [urf@ff.ul.pt](mailto:urf@ff.ul.pt)

## Tioridazina (Melleril®) descontinuação da comercialização

A tioridazina é um antipsicótico indicado no tratamento de doentes adultos com esquizofrenia crónica, ou com exacerbações agudas que não respondam adequadamente ao tratamento com outros antipsicóticos, quer devido a insuficiente eficácia, quer aos efeitos adversos desses medicamentos. Em Portugal a tioridazina encontra-se comercializada sob a designação comercial de Melleril®

A relação benefício-risco da tioridazina foi avaliada na sequência da notificação de casos de **arritmias cardíacas graves**. Verificou-se que, no que respeita ao prolongamento do intervalo QT, a tioridazina apresenta um perfil de segurança desfavorável, não suficientemente contrabalançado pela especificidade das suas indicações terapêuticas.

A argumentação subjacente a esta conclusão prende-se com o seguinte:

**FICHA TÉCNICA • Director:** 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 Pererira 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. Frederico José Teixeira; Prof. Doutor Jorge Gonçalves; Prof. Doutor J.M. 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. 217 987 100, Fax. 217 987 316, correio electrónico: [infarmed@infarmed.pt](mailto:infarmed@infarmed.pt) **Design e Produção Gráfica:** nsolutions - Design e Imagem, Lda. **Execução Gráfica:** Tipografia Peres **Depósito Legal:** 115 099/97 **ISSN:** 0873-7118 **Tiragem:** 40.000



Portugal em Acção

- a tioridazina inibe os canais de cálcio a nível cardíaco, com consequente efeito na repolarização cardíaca;
- a tioridazina está associada ao prolongamento do intervalo QT, de forma dose-dependente;
- os dados disponíveis sobre o efeito da tioridazina no **prolongamento do intervalo QT e risco de morte súbita**, indicam de forma consistente que estas reacções adversas são mais frequentes nos doentes tratados com este medicamento em comparação com doses equipotentes de outros antipsicóticos.

O titular de AIM do medicamento Melleril® decidiu **descontinuar definitivamente a sua comercialização a nível mundial a partir de Junho de 2005**, tendo para o efeito informado os profissionais de saúde, no sentido de serem tomadas as medidas conducentes à substituição da terapêutica nos doentes que estejam a tomar este medicamento e que não sejam iniciados novos tratamentos com tioridazina.

#### Paula Roque

- Appleby L, et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. Br J Psychiatry 2000 May;176:405-6.
- Hancox JC, et al. Psychotropic drugs, HERG, and the heart. Lancet 2000 Jul; 356(9227):428.
- Hartigan-Go K, et al. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. Clin Pharmacol and Ther 1996; 60:543-53.
- Reilly JG, et al. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 355:1048-52
- Reilly JG; et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. Br J Psychiatry 2002 Jun;180:515-22.
- Timell AM. Thioridazine: re-evaluating the risk-benefit equation. Annals of Clinical Psychiatry 2000; 12:147-51.

## Terapêutica Anti-Retroviral Combinada síndrome de reactivação imunitária

Nos indivíduos infectados com o VIH, a susceptibilidade às infecções oportunistas é em geral mais pronunciada quando o número de linfócitos CD4+ desce abaixo das 200 células/mm<sup>3</sup>. Verificou-se no entanto, que poderia ocorrer uma resposta inflamatória a antigénios residuais de agentes oportunistas em doentes que iniciam associações eficazes de terapêutica anti-retroviral com boa resposta ao tratamento e com melhoria acentuada dos linfócitos CD4+. Pensa-se que, embora o mecanismo ainda não esteja claramente definido, esta entidade represente doenças clinicamente silenciosas que são reactivadas pela resposta inflamatória induzida pelos linfócitos CD4+ de memória, os quais recrudescem na primeira fase da recuperação da imunidade aquando da implementação de associações eficazes de terapêutica anti-retroviral. Na maioria dos casos, não é possível prever quais serão as consequências da eventual reacção imunitária devida ao aumento de linfócitos CD4+, o que torna extremamente importante o reconhecimento e diagnóstico precoce destas reacções inflamatórias. Por este motivo, a descrição do fenómeno de reactivação imunitária foi incluída nos RCM de todos os medicamentos utilizados na terapêutica anti-retroviral.

#### 4.4 – Advertências e Precauções especiais de utilização

No início do tratamento com associações eficazes de terapêutica anti-retroviral, em doentes infectados com VIH e com imunodeficiência grave, pode ocorrer uma reacção inflamatória a antigénios de agentes patogénicos oportunistas residuais ou subclínicos e causar novas situações clínicas ou agravamento

de sintomas já existentes. Em regra estas reacções têm sido observadas nas **primeiras semanas ou meses após o início da terapêutica**. Exemplos relevantes destas reacções são a vitrite/retinite por citomegalovírus, síndromas febris associadas a infecção generalizada e/ou focal por *mycobacteria*, e pneumonia por *Pneumocystis carinii*. **Qualquer sintoma inflamatório que surja deverá ser avaliado e o respectivo tratamento instituído sempre que necessário.**

#### 4.8 – Efeitos Indesejáveis

No início do tratamento com associações eficazes de terapêutica anti-retroviral, em doentes infectados com VIH e com imunodeficiência grave, pode surgir uma **reacção inflamatória a antigénios de agentes patogénicos oportunistas residuais ou subclínicos** (ver secção 4.4).

Isabel Brito Afonso

- Hermsen ED, Wyn HE, Mcnabb J. Discontinuation of prophylaxis for HIV – associated opportunistic infections in the era of highly active anti-retroviral therapy. Am J Health-Syst Pharm 2004; 61(3):245-256.

## Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleósidos/Nucleótidos toxicidade mitocondrial em crianças

Têm sido notificados casos de crianças seronegativas expostas *in utero* a ITR análogos dos nucleósidos/nucleótidos que desenvolveram sintomas clínicos de disfunção mitocondrial. As reacções adversas mais notificadas foram as disfunções hematológicas (anemia e neutropenia) e disfunções metabólicas (hiperlactaemia e hiperlipasemia). Estes efeitos são muitas vezes transitórios. Foram notificadas algumas disfunções neurológicas que se manifestam tardiamente, tais como hipertonia, convulsões e comportamento anormal. Actualmente desconhece-se se os efeitos neurológicos são transitórios ou permanentes.

**Qualquer criança exposta aos análogos dos nucleósidos/nucleótidos *in utero*, mesmo as VIH negativas, deverá ser clínica e laboratorialmente acompanhada.** No caso de existirem sinais ou sintomas relevantes, a possibilidade de disfunção mitocondrial deverá ser exaustivamente estudada. **Estes aspectos não afectam a recomendação nacional da utilização da terapêutica anti-retroviral em grávidas para a prevenção da transmissão vertical do VIH.**

Isabel Brito Afonso

- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. The Lancet, 1999 ; 354.

# Fontes de Informação em Farmacovigilância Online

## Organismos Oficiais

**European Medicines Agency**  
<http://www.emea.eu.int>  
[www.emea.eu.int/hmts/human/press/pus.htm](http://www.emea.eu.int/hmts/human/press/pus.htm)

**the UPSALA MONITORING CENTRE**  
[www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)

**Human Medicines**  
 Choose topics here...  
 MAIN INDEX

- Press Office
- Public Statements
- Special Topics
- Summaries of Opinion
- List of Authorised Products (EPARs)
- Orphan Medicinal Products
- Product Safety Announcements
- Marketing Authorisation Withdrawals and Suspensions
- Pharmacovigilance Referrals
- Guidance Documents
- Application Procedures
- Parallel Distribution
- Plasma Master File
- Inspections
- Herbal Medicinal Products

**MEDWATCH**  
**The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program**  
[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

**EUDRAVIGILANCE**  
 Pharmacovigilance in the European Economic Area  
[www.eudravigilance.org](http://www.eudravigilance.org)  
 legislação comunitária e documentos orientadores

## Boletins de Farmacovigilância online 1

[www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm](http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm)

[www.medsafe.govt.nz/profs.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs.htm)

<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/currentproblems/currentproblems.htm>

## Boletins de Farmacovigilância online 2

<http://afssaps.sante.fr/html/5/indbphar.htm>

[www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg\\_e.asp](http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp)

[www.madrid.org/sanidad/farmacia/farmacovigi/](http://www.madrid.org/sanidad/farmacia/farmacovigi/)

[www.cfnavarra.es/BIF/](http://www.cfnavarra.es/BIF/)

## Bases de dados interactivas e motores de busca especializados 1

[www.toxnet.nlm.nih.gov](http://www.toxnet.nlm.nih.gov)

Search Results:

Database	Records found
TOXLINE Special	1
DART Special	0
HSDB	9
IRIS	0
ITER	0
GENETOX	0
CCRS	0
TRI	0
CHEMIDplus	1

Pesquisa em paralelo nas seguintes bases de dados:  
 Toxicology Bibliographic Info,  
 Developmental and Reproductive Toxicology,  
 Hazardous Substances Databank, Integrated Risk Information System, Internat'l Toxicity Estimates for Risk, Mutagenicity, ...  
 Chemical Synonyms

## Bases de dados interactivas e motores de busca especializados 2

**PNEUMOTOX ON LINE**  
 Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, CHU de Dijon - FRANCE  
[www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)

**III (b) Hemorragia alveolar con glomerulonefritis**  
 Medicamentos implicados:  
**Penicilinas\*\***

**Gliclazide\***

Tableaux: V (b)\* : épanchement pleural à étiopathies  
 1. Trankka N, Honro D, Stafkas N. Etmopathie pleural effusion due to gliclazide. Respiratory Medicine 2006; 94: 94

## Bases de dados interactivas e motores de busca especializados 3

**B I A M** [www.biam2.org](http://www.biam2.org)

Pesquisa por:  
 Nome de substância  
 Molécula  
 Classe química  
 Propriedades Farmacológicas  
 Efeitos pretendidos  
 Indicações  
 Efeitos colaterais (incidência)  
 Efeitos na descendência  
 Dependência Farmacológica  
 Precauções especiais  
 Contra-indicações

**orphanel**  
[www.orphanel.net](http://www.orphanel.net)

**infarmed**  
 Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento  
[www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)

**Sector de RAM do Dept. de Farmacovigilância (Dir.: Drª Regina Carmona)**  
 tel: 217987140  
 fax: 217987155  
 e-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Unidade FV Norte 225573990 - 225573971- [ufn@med.up.pt](mailto:ufn@med.up.pt)  
 Unidade FV LxVT 217802120 - 217802129 - [ufs@infarmed.pt](mailto:ufs@infarmed.pt)  
 Unidade FV Sul 217971340 - 217971330 - [urssul@ff.ul.pt](mailto:urssul@ff.ul.pt)

**Boletim de Farmacovigilância** (desde 1997)

**Outras fontes afins**  
 informação e documentação para profissionais e público, bases de dados e motores de pesquisa

**Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde - CIMI**  
 Informação aos profissionais de saúde, público em geral e agentes do sector sobre medicamentos, produtos de saúde e actividades conexas.  
 Linha do Medicamento - 800 222 444 Tel: 21 798 7373 Fax: 21 798 731 [cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt)

**Centro de Documentação Técnica e Científica - CDTc**  
 Apoio técnico-científico a todos os utilizadores internos e externos através de um fundo documental especializado na área da farmácia, medicamento e produtos de saúde.  
 Biblioteca, mediante marcação prévia por e-mail, telefone ou fax  
 Pesquisa bibliográfica em sala, nas seguintes bases de dados:  
 DrugDex, Drug-Reax, Martindale; OECD Health Data; HEED; The Cochrane Library; ACP MEDICINE.  
 Tel: 21 798 7171 / 5287 / 7173 Fax: 21 798 7316 [cdtc@infarmed.pt](mailto:cdtc@infarmed.pt)





[www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/index.html](http://www.infarmed.pt/pt/vigilancia/medicamentos/index.html)

ficheiros pdf em português e inglês

Pombal R. Fontes de Informação em Farmacovigilância in Conferência Anual do INFARMED 2005-1-25.

## Dinoprostona e Oxitocina coagulação intravascular disseminada

A dinoprostona (prostaglandina E2) e a oxitocina têm sido largamente utilizadas para promover o amadurecimento do colo do útero e estimular a actividade uterina. Em 1999 surgiu em Espanha um possível sinal relativo à dinoprostona associada a 9 casos de coagulação intravascular disseminada (CID) pós-parto, um dos quais fatal. Esta situação, considerada rara, está directamente relacionada com a indução do parto. Em Portugal foram notificadas até 2002 cinco reacções adversas de CID associadas à dinoprostona.

Foi conduzido em Espanha um estudo retrospectivo de caso-controlo para avaliação deste possível sinal. Os resultados obtidos parecem suportar a hipótese de que a indução farmacológica do parto está associada a um **risco acrescido de CID no pós-parto**, tanto para a dinoprostona (RR 6,7; 95% IC: 1,7 – 26,5), como para a oxitocina (RR 8,4; 95% IC: 1,4 – 50,9), para qualquer motivo que origine a indução. **No entanto, a utilização de oxitocina como estimulador do trabalho de parto em casos de inércia uterina, quer o parto tivesse sido anteriormente induzido ou não, apresentava um efeito protector na CID.** Este facto poderia ser explicado pelo menor tempo de duração do trabalho de parto.

Como **factores de risco** foram identificados: a idade das gestantes (35 anos ou mais), complicações durante a gravidez, idade gestacional acima das 40 semanas e uso de medicação *ante e intrapartum*. Estes factores de risco são independentes entre si.

Face a esta situação o INFARMED considerou pertinente a inclusão desta informação de segurança nos Resumos das Características destes Medicamentos.

### Isabel Brito Afonso

- De Abajo FJ, Meseguer CM, Antiñol G, García Rodríguez LA, Montero D, Castillo JR, Torelló J. Labor induction with dinoprostone or oxitocine and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. In Press.

## Fluoresceína Sódica Injectável [oftalmologia] reacções de hipersensibilidade

O INFARMED recebeu recentemente informação através da Agência Europeia do Medicamento de que as notificações de reacções adversas de hipersensibilidade associadas à fluoresceína sódica injectável estariam a aumentar em número e gravidade, estando a decorrer uma avaliação aprofundada deste fenómeno. Embora o INFARMED não tenha recebido qualquer notificação de reacção adversa envolvendo a fluoresceína sódica injectável, relembra-se:

- As reacções de hipersensibilidade, embora imprevisíveis, são mais frequentes nos doentes que apresentaram **menor tolerância prévia** ao medicamento (náuseas e vómitos) e que tenham antecedentes alérgicos.
- Os doentes que se encontram a realizar terapêutica com **beta-bloqueantes, incluindo sob a forma de colírio**, são considerados doentes de risco, pois em caso de choque ou hipotensão reaccional, a adrenalina injectável e a reversão do compromisso hemodinâmico é menos eficaz.
- Tendo em conta o risco de hipersensibilidade, deverá ser sempre realizado um questionário detalhado ao doente antes de realizar o exame (antecedentes alérgicos, asma brônquica, tratamentos concomitantes, nomeadamente com beta-bloqueantes) e, **após o exame, o doente deverá permanecer sob vigilância médica durante pelo menos 30 minutos.**
- O risco deste tipo de reacções impõe que no local do exame se encontrem sempre disponíveis **meios de reanimação de urgência**, tal como descrito no Folheto Informativo que acompanha o medicamento.
- Em doentes identificados como sendo de risco, deverá ser avaliada a relevância do exame para o diagnóstico e os riscos que o mesmo apresenta para o doente. Para estes doentes poderá ser vantajosa a administração prévia de medicamentos que possam prevenir reacções de hipersensibilidade, não sendo contudo garantido que sejam evitadas as reacções adversas graves.

Alexandra Pêgo

### Correcção

1. Por lapso, no último número, a bibliografia referente ao artigo "Metadona: prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes" vem repetida no artigo seguinte sobre "Drospirenona + etinilestradiol: ponderação do risco de tromboembolismo venoso". Apresenta-se agora a bibliografia corrigida deste último artigo:

- Pharmacovigilance Working Party – Oral presentation by UK, July 2004.

- Roque P. Contraceptivos orais combinados e risco de tromboembolismo venoso. Boletim de Farmacovigilância 2001; 5(4):4.

- Shakir AS. PEM in the UK. In: Pharmacovigilance. 1 ed. Mann RD, Andrews E, editors. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2002; 333-44.

- Van Groothest K, Vriling T. Thromboembolism associated with the new contraceptive Yasmin. BMJ 2003; 326:257.

2. No Quadro II da última página do Boletim do 3º. Trimestre de 2004 (Vol. 8 Nº. 3), onde se lia "Eustidil®- suspensão para pulverização nasal - Fluticasona, proprionato - 50mg/g", deverá ler-se: "Eustidil® - suspensão para pulverização nasal - Fluticasona, proprionato - 0,5 mg/g".