



Editorial

"A climate of openness is the fundamental key to effective communication. In a secretive environment, information would never be taken at face value or be perceived as credible."

"The Verona Initiative" 1997

2005 é o nono ano de publicação do Boletim de Farmacovigilância. No momento actual, em que a terapêutica farmacológica tem uma complexidade e abrangência crescentes, em que a credibilidade e transparência na transmissão de informação é uma exigência permanente, é dever de todos nós que nos dedicamos a estudar e monitorizar a segurança dos fármacos, estarmos particularmente atentos à informação que geramos e transmitimos. É do conhecimento geral que os media desempenham também um papel fundamental na comunicação de questões decorrentes da utilização de medicamentos. Esta é, muitas vezes, a primeira informação que chega a público e mesmo aos profissionais de saúde, ainda que nem sempre suportada por bases científicas sólidas. É nosso objectivo primordial produzir uma informação de qualidade, que possa contribuir para minimizar o risco desta ser difundida de forma confusa ou incorrecta e que influencie a utilização de medicamentos do modo mais seguro e eficaz possível, em cada momento. Comunicar não significa que uns falemos e outros ouçam. A comunicação efectiva é sempre uma experiência interactiva em que participam os vários intervenientes no processo. Temos a percepção de que o Boletim de Farmacovigilância está implantado junto dos profissionais de saúde, não só em Portugal como nos países de língua oficial portuguesa, e que também já conquistou o seu espaço junto dos parceiros europeus que se dedicam a estudar estas matérias. É nossa preocupação chegar tão próximo quanto possível dos nossos leitores e prestar-lhes um serviço que corresponda às suas expectativas e lhes seja útil no seu exercício profissional. Assim, apelamos a todos quantos

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 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/reaccoes_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: 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

Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

E-mail: urfsul@ff.ul.pt

conhecem o nosso Boletim, que nos façam chegar as suas opiniões relativamente à informação que produzimos, bem como todas as sugestões que possam contribuir para que esta evolua cada vez mais em rigor e qualidade.

Regina Carmona

Directora do Departamento de Farmacovigilância do INFARMED

Restrições de segurança para os inibidores da COX-2

- **Contra-indicação** em doentes com **doença cardíaca ou AVC**. Adicionalmente, contra-indicação do etoricoxibe em doentes com hipertensão não controlada.
- **Precaução** especial na prescrição em indivíduos com **factores de risco de doença cardíaca**, tais como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e tabagismo, assim como em doentes com **doença vascular periférica**.
- Usar a **menor dose eficaz** durante o **menor período** de tempo possível.

Nota: Para mais pormenores vide N.os 3 e 4 de 2004 do Bol. e consultar: www.infarmed.pt ou www.emea.int

FICHA TÉCNICA • Director: Dr.ª Regina Carmona Editor: Dr. Rui Pombal Apoio Editorial: Dr.ª Alexandra Pêgo Corpo Redactorial:

Dra Alexandra Pêgo, Dra Ana Araújo, Prof.ª Doutora Cristina Sampaio, Dr. Eugénio Teófilo, Dra Fátima Bragança, Dra Isabel Afonso, Dra Isabel Sobral, Dr. João Ribeiro Silva, Prof. Doutor Jorge Polónia, Dr. Luís Pinheiro, Dra Paula Roque, Dra M. Rosário Pereira Rosa, Dr. Pedro Marques da Silva, Dra Regina Carmona, Dra Susana Gonçalves, 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 eletrónico: 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

Suspensão de Medicamentos contendo Fenilpropanolamina

A fenilpropanolamina é um agente simpaticomimético utilizado em associação em medicamentos para o tratamento de sintomas de congestão nasal associados a gripes e constipações. Em Portugal existem três medicamentos autorizados contendo fenilpropanolamina: **Rinogan®** e **Orna-de Spansule®**, ambos medicamentos sujeitos a receita médica, contendo 75 mg de fenilpropanolamina (em associação com clorfenamina), e **Antigripine®**, o qual contém 12,5 mg de fenilpropanolamina (entre outras substâncias activas), não sendo sujeito a receita médica.

Na sequência de relatos de Reacções Adversas Medicamentosas graves a nível mundial, onde se incluem o **acidente vascular cerebral hemorrágico**, nas quais não foi possível excluir o envolvimento da fenilpropanolamina, o INFARMED decidiu promover a reavaliação da relação benefício-risco deste princípio activo, a qual foi considerada desfavorável. Considerando a informação de segurança disponível sobre a fenilpropanolamina, a existência de alternativas terapêuticas no mercado, e **embora em Portugal não tenham sido detectados efeitos adversos graves** decorrentes da utilização de fenilpropanolamina, os medicamentos contendo aquela substância foram suspensos por 90 dias.

Isabel Brito Afonso

Segurança de Antidepressivos em Crianças e Adolescentes

O CHMP procedeu à reavaliação do potencial de comportamento suicida associado a duas classes de antidepressivos em crianças e adolescentes, nomeadamente os **Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)** e os **Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN)**. As substâncias activas aprovadas em Portugal envolvidas nesta avaliação foram: **citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, mianserina, milnacipram, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina**.

Concluiu-se que o comportamento relacionado com o **suicídio** (tentativa de suicídio e ideação suicida), e **hostilidade** (predominantemente auto-agressividade, comportamento de oposição e cólera) foram observados com maior frequência em ensaios clínicos com crianças e adolescentes que se encontravam a tomar estes antidepressivos, em comparação com os que se encontravam a tomar placebo. Neste contexto, recomenda-se a não utilização destes medicamentos em crianças e adolescentes, excepto nas **indicações aprovadas. Alguns destes medicamentos estão com efeito autorizados para utilização pediátrica no tratamento de distúrbios obsessivo-compulsivos, estando ainda a atomoxetina aprovada (embora não comercializada no nosso país) para o tratamento do défice de atenção/distúrbio de hiperactividade.**

Por vezes, no entanto, o médico pode decidir prescrever estes medicamentos, em casos bem individualizados, em crianças ou adolescentes, para tratamento da ansiedade ou depressão. O CHMP recomenda que nestas circunstâncias os doentes sejam **rigorosamente monitorizados** em relação ao aparecimento de comportamento suicida, auto-agressividade ou hostilidade, **em particular no início do tratamento.**

Tendo em vista a prevenção de reacções de privação (ex.: tonturas, perturbações sensoriais, perturbações do sono, ansiedade, cefaleias), sempre que se decida a interrupção da terapêutica com estas classes de medicamentos, a **dose deverá ser gradualmente reduzida** durante várias semanas ou meses.

Nota: Vide nº 4 de 2004 do Bol.

Pimecrolimus e Tacrolimus em revisão

O Elidel® (pimecrolimus) e o Protopic® (tacrolimus) são medicamentos imunossuppressores de aplicação tópica, indicados no tratamento de dermatite atópica (eczema). De acordo com resultados de estudos realizados **em animais em condições de sobredosagem** e de casos recebidos por **notificação espontânea**, estes medicamentos poderão estar associados a um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasias. A Agência Europeia do Medicamento iniciou em Abril uma **revisão** de todos os medicamentos imunossuppressores de aplicação tópica que contêm pimecrolimus e tacrolimus tendo em conta este potencial risco. Logo que esta esteja concluída o INFARMED procederá à divulgação da informação que for considerada relevante.

Co-infecção VIH/Tuberculose Rifampicina Contra-indicada com Saquinavir/Ritonavir

Actualmente a tuberculose é responsável pelo maior número de mortes em pessoas VIH-positivas ou com SIDA. Apesar da co-infecção VIH/tuberculose ser cada vez mais comum, os dados relativos às terapêuticas concomitantes são ainda limitados, principalmente no que concerne a interações. Como é sabido, os antibióticos de 1ª linha para o tratamento da tuberculose são a isoniazida, a pirazinamida, a rifampicina e o etambutol. Relativamente à utilização concomitante com antiretrovirais, verifica-se que os Inibidores da Protease (IP) e os Análogos não Nucleósidos Inibidores da Transcriptase Reversa podem inibir ou induzir o Citocromo P450 (nomeadamente o CYP3A4). Assim, a utilização de rifampicina torna-se um dos principais problemas pelo facto de acelerar o metabolismo dos IP, originando níveis subterapêuticos destes; por sua vez, os IP retardam o metabolismo das rifamicinas, resultando num aumento dos seus níveis séricos e consequentemente da sua toxicidade.

Até à presente data, tentava manter-se a rifampicina, por ser um antibiótico essencial no tratamento da tuberculose, e utilizava-se o ritonavir para potenciar os IP. No entanto, este ano surgiram novos dados que vieram demonstrar que a rifampicina não deve ser utilizada em doentes sujeitos a tratamento anti-retrovírico combinado que incluía a associação saquinavir/ritonavir. Num estudo de farmacologia clínica, foi observada hepatite iatrogénica em voluntários saudáveis expostos a rifampicina (600 mg por dia) em associação com 100 mg de ritonavir e 1000 mg de saquinavir, duas vezes por dia.

Estes novos dados levaram à **alteração do Resumo das Características destes Medicamentos**, por forma a contra-indicar a associação saquinavir/ritonavir e rifampicina e advertir para o **potencial hepatotóxico desta utilização concomitante**. Considerando a impossibilidade de alterar a terapêutica anti-retroviral, a rifabutina (também indutora do CYP3A4 embora menos potente) poderá ser considerada como alternativa à rifampicina.

Isabel Brito Afonso

- CDC. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR 1998; 47 (no. RR-20).
- Valadas E. Tuberculose e infecção por VIH. Biblioteca da SIDA. Lisboa: Penmanyer Portugal; 2005. p: 21-6.
- Veldkamp A, et al. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Clin Infect Dis 1999; 29:1586.

Isotretinoína plano de prevenção da gravidez

A Comissão Europeia decidiu harmonizar a informação a constar do RCM do Roaccutan®, medicamento cujo princípio activo é a isotretinoína, tendo o INFARMED implementado a decisão para todos os medicamentos que contém isotretinoína e se encontram no mercado nacional.

A isotretinoína é um composto retinóide, derivado da vitamina A, utilizado no tratamento sistémico do acne. Tal como outros retinóides, a isotretinoína é teratogénica e está contra-indicada durante a gravidez. Tendo em conta o risco teratogénico, bem como outros efeitos indesejáveis graves, a isotretinoína passou a ter a seguinte indicação: **“manifestações de acne grave (tal como acne cística, acne conglobata ou acne desfigurante) resistente a períodos adequados de tratamento-padrão com agentes antibacterianos sistémicos e terapêutica tópica.”**

Relativamente à segurança, foi harmonizada a informação que deveria constar no RCM sobre as recomendações às mulheres com potencial para engravidar, tendo como base um plano de prevenção da gravidez (PPG). Assim, **a isotretinoína está contra-indicada em mulheres com potencial para engravidar, mesmo que não estejam sexualmente activas, excepto se se verificar que a doente:**

1. apresenta **acne grave resistente** à terapêutica convencional;
2. compreende **o risco teratogénico** associado à isotretinoína;
3. compreende a necessidade de um **acompanhamento médico mensal**;
4. compreende e aceita efectuar **contraceção eficaz**, sem interrupção, um mês antes, durante e até um mês após o tratamento, devendo utilizar um método de contraceção, de preferência dois, incluindo um método de barreira;
5. cumpre a **contraceção eficaz**, mesmo que esteja amenorreica;
6. está **informada e compreende** as consequências de uma gravidez e a necessidade de recorrer rapidamente ao médico no caso de suspeita de gravidez;
7. aceita submeter-se a **testes de gravidez** mensais, antes, durante e 5 semanas após terminar o tratamento;
8. **declara explicitamente** que compreendeu todas as medidas e perigos associados à isotretinoína.

A isotretinoína só deverá ser prescrita por médicos com **experiência na utilização de retinóides** por via sistémica no tratamento do acne grave e com conhecimento dos riscos da terapêutica com a isotretinoína, bem como dos requisitos da respectiva monitorização.

Sendo que a prescrição a mulheres com potencial para engravidar é **limitada a 30 dias de tratamento e só é válida por 7 dias**, o farmacêutico deverá estar informado sobre o PPG e atento à dispensa de isotretinoína a mulheres em idade fértil. Para nova prescrição, a mulher deve ser sujeita a consulta médica e realizar novo teste de gravidez.

Outras recomendações:

- Todos os doentes devem ser instruídos a não dispensarem este medicamento a outras pessoas, especialmente do sexo feminino, **nem a doarem sangue durante e até um mês após** terminar o tratamento.
- Em caso de **suspeita de gravidez**, a mulher deverá suspender a terapêutica e contactar de imediato o médico.
- Em caso de **gravidez**, o médico deverá suspender a terapêutica, encaminhar a doente para um médico especializado ou com experiência em teratologia e notificar de imediato as autoridades e o titular de AIM.
- Doentes do **sexo masculino**: Os dados disponíveis sugerem que o nível de exposição materna ao sémen e líquido seminal de homens em tratamento com isotretinoína, não é suficiente para poder ser associado aos efeitos teratogénicos da isotretinoína.

Os responsáveis pela comercialização da isotretinoína comprometem-se a :

- não fornecer amostras gratuitas;
- realizar relatórios sobre a implementação do PPG e casos de exposição fetal, semestralmente durante os 2 primeiros anos e, depois, anualmente;
- em caso de gravidez, notificar no prazo de 15 dias as autoridades competentes;
- elaborar e fornecer informação aos médicos, farmacêuticos e doentes, através das seguintes brochuras acordadas com o INFARMED:
 - *Guia do médico na prescrição da isotretinoína.*
 - *Guia do farmacêutico na dispensa da isotretinoína.*
 - *Lista de controlo de prescrição a doentes do sexo feminino.*
 - *Brochura informativa do doente.*
 - *Brochura informativa sobre contraceção.*
 - *Formulário de consentimento informado a ser assinado pela doente do sexo feminino.*

Decisão da Comissão C(2003)3929 de 17/10/2003

Alexandra Pêgo

Plantas Medicinais de A a Z reações adversas descritas na literatura

• Alcachofra

- dermatite de contacto

• Alfafa

- interferência na síntese de anticorpos (crianças, idosos, imunodeficientes)?
- pancitopenia
- casos de infecção a *S. enterica*, *E. coli* e *Listeria*, por contaminação das sementes ou rebentos

• Aloés tópico

- sensação de queimadura após aplicação em pele com abrasão
- dermatite de contacto (aloe arborescens)

• Aloés sistémico:

- diarreia, cólicas

Antiepiléticos em geral e valproato de sódio aumento do risco de malformações congénitas

A epilepsia é uma doença neurológica que afecta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. Em Portugal estima-se que existam entre 40.000 a 70.000 doentes epiléticos. Desde 1970 que se sabe que o risco de malformações congénitas está aumentado em crianças expostas *in utero* a medicamentos antiepiléticos. No entanto, com base nos resultados de estudos recentes e artigos publicados, surgiram novos dados de segurança sobre a utilização deste grupo de medicamentos durante a gravidez.

Os RCM e Folhetos Informativos de todos os medicamentos antiepiléticos passaram assim a conter a seguinte informação:

- Todas as mulheres em idade fértil (com possibilidade de engravidar) deverão receber **aconselhamento médico especializado antes de iniciarem o tratamento**, devido ao aumento do risco de malformações congénitas.
- O tratamento com medicamentos antiepiléticos deverá ser **reavaliado sempre que a mulher pretenda engravidar**.
- O risco de **malformações congénitas é 2 a 3 vezes** maior nos descendentes de grávidas medicadas com antiepiléticos. As malformações mais frequentes são dos lábios e cavidade oral, aparelho cardiovascular e tubo neural.
- O tratamento com vários medicamentos antiepiléticos (politerapia) poderá estar associado a um maior risco de malformações congénitas, em comparação com o tratamento com um único medicamento (monoterapia). **Sempre que possível** deverá ser utilizado um regime de **monoterapia**.
- O tratamento com antiepiléticos **não** deverá ser **interrompido subitamente**, uma vez que pode aumentar o risco de crises epiléticas, com consequências graves para a mãe e/ou para o feto.

Em particular para os medicamentos que contêm **valproato de sódio**:

- O valproato de sódio é o medicamento de eleição para o tratamento de doentes com certos tipos de epilepsia, tais como a epilepsia generalizada com ou sem mioclonia e/ou fotossensibilidade. Na epilepsia parcial, o valproato de sódio só deverá ser utilizado em caso de resistência a outros medicamentos.
- Foi relatada uma maior incidência de malformações congénitas (que incluem **hipospádias, dismorfia facial e malformações dos membros**) em filhos de grávidas epiléticas tratadas com valproato de sódio, em comparação com as grávidas tratadas com outros antiepiléticos.
- Durante a gravidez, o valproato de sódio deverá ser prescrito em **monoterapia**, em **tomas repartidas** ou, de preferência, em **formulações de libertação prolongada**, e sempre na **menor dose possível**.
- Dosagens diárias totais, ou individuais, elevadas estão associadas a gestações com evoluções desfavoráveis. A evidência aponta

para uma associação entre picos plasmáticos elevados e doses individuais elevadas e malformações do tubo neural. A incidência de malformações do tubo neural em grávidas medicadas com valproato de sódio é de 1 a 2%. A incidência das **malformações do tubo neural** aumenta com **doses diárias maiores**, sobretudo a partir de 1000 mg/dia.

- A utilização de **suplementos de ácido fólico desde antes da gravidez** poderá reduzir a incidência de malformações do tubo neural em crianças nascidas de mães de alto risco. A dose de ácido fólico recomendada desde a fase de planeamento da gravidez é de 5 mg diários.
- Foram notificados, em **recém-nascidos** cujas mães tomaram valproato de sódio durante a gravidez, **casos muito raros de diátese hemorrágica**. Esta síndrome relaciona-se com hipofibrinogenemia. Foram também notificados casos de afibrinogenemia, uma situação potencialmente fatal. Todos os recém-nascidos deverão realizar **testes de coagulação, contagem de plaquetas e doseamento do fibrinogénio plasmático**.
- As mulheres medicadas com valproato de sódio que engravidarem deverão ser **vigiadas regularmente durante toda a gravidez** por meios ultrassonográficos e outros meios complementares considerados adequados.
- **Não há evidência de que as mulheres medicadas com valproato de sódio não devam amamentar.**

Alexandra Pêgo

- Wide K, et al. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nationwide, population register study. *Acta Paediatr* 2004 Feb; 93(2):174-176.
- Adab N, et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jan; 70(1):15-21
- Arpino C, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs Use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41(11):1436-43
- Holmes LB, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-8.

O Que Notificar ?

Todas as suspeitas de reacções adversas **graves**, mesmo as já descritas. Os critérios de gravidade incluem:

- Causar a morte
- Pôr a vida em risco
- Motivar hospitalização
- Prolongar hospitalização
- Resultar em incapacidade persistente ou significativa
- Suspeita de anomalia congénita ou malformação
- O profissional de saúde considera tratar-se de uma RAM grave apesar de não obedecer a nenhum dos critérios acima referidos.

Todas as suspeitas de reacções adversas **não descritas** (desconhecidas até à data) mesmo que não sejam graves.

Todas as suspeitas de **aumento da frequência** de RAM (graves e não graves).