



## Notas do Editor

O grupo farmacológico das sulfonilureias, antidiabéticos orais de uso muito comum, vai conhecer uma alteração à respectiva informação de segurança no sentido de salientar a necessidade de precaução especial em indivíduos com deficiência de G6PD (glucose-fosfato desidrogenase), enzima necessária para a viabilidade dos glóbulos vermelhos. Esta doença genética, também conhecida como favismo, afecta quase meio bilião de pessoas em todo o mundo, predominando na Bacia Mediterrânica, Médio Oriente, África e Ásia tropical e subtropical. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), na Europa, cerca de 0,39% da população possui este deficit hereditário recessivo ligado ao cromossoma X.

As manifestações clínicas da doença dependem da sua variante e do grau de actividade enzimática residual no eritrócito (de 40% a apenas 1%), mas a mais característica é a hemólise. Esta, ainda que rara, é mais frequentemente aguda, induzida pelo stress oxidativo associado a uma infecção, à toma de certos medicamentos, ou à ingestão de determinados alimentos (como as favas, as bebidas contendo quinino ou os produtos muito ricos em vitamina C). A tolerância de cada indivíduo a estes desencadeantes é variável e essencialmente imprevisível.

Segundo a Agência Francesa de Segurança dos Medicamentos (AFSSAPS), podem genericamente definir-se as quatro categorias seguintes de acordo com o risco de indução de hemólise em indivíduos com deficit de G6PD (em negrito, medicamentos de uso mais comum):

### Contra-indicados

- **Ácido nalidíxico**
- Dapsona
- **Metamizol sódico**
- **Nitrofurantoína**
- Rasburicase
- Sulfadiazina (via oral)
- Sulfafurazol
- Sulfaguandina
- **Sulfametoxazol** (vias oral e injectável)
- **Sulfasalazina**
- **Trimetoprim** (vias oral e injectável)

### Desaconselhados, excepto em situações especiais (casos descritos de hemólise aguda)

- **Ciprofloxacina** (vias oral e injectável)
- **Cloroquina**
- Dimercaprol
- **Espiramicina** (vias oral e injectável)
- Fitomenadiona (**vitamina K1**)
- **Glibenclamida**
- **Levofloxacina** (vias oral e injectável)
- **Norfloxacina** (via oral)
- Sulfadiazina (tópica)

## O que significam?!

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>CHMP</b>	Comité de Medicamentos de uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)
<b>EMEA</b>	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>RAM</b>	Reacção Adversa Medicamentosa
<b>RCM</b>	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)

### Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos (Farmacovigilância) do INFARMED I.P.

Tel: 217 987 140 - Fax: 211117541

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: [ufrn@med.up.pt](mailto:ufrn@med.up.pt)

OU

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

Tel: 217 802 120 - Fax: 217 802 129

E-mail: [ufrvt@sapo.pt](mailto:ufrvt@sapo.pt)

### Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel: 217 971 340 - Fax: 217 971 339

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

### Desaconselhados, excepto em situações especiais (classe farmacológica de risco, ou risco potencial de hemólise)

- Ácido pipemídico
- Carbutamida
- Enoxacina
- Fenazona (tópica)
- Flumequina
- **Glibornurida**
- **Gliclazida**
- **Glimepirida**
- **Glipizida**
- **Hidroxicloroquina**
- **Lomefloxacina**
- **Moxifloxacina**
- **Ofloxacina** (vias oral e injectável)
- **Pefloxacina** (vias oral e injectável)
- **Prilocaína**
- Quinino
- Sulfacetamida
- Sulfadoxina
- Sulfametizol

### Desaconselhados se em dose elevada

- **Ácido acetilsalicílico**
- **Ácido ascórbico**
- Benorilato
- Carbasalato cálcico
- **Paracetamol**

### Utilização possível após análise dos dados disponíveis (literatura e farmacovigilância)

- **Azul de metileno** (vias bucal e oftálmica)
- **Bupivacaína**
- **Ciprofloxacina** (vias oftálmica e auricular)
- **Cloranfenicol** (via oftálmica)
- **Colchicina**
- Dietilamina
- Di-hidroquinidina
- Dimenidrinato
- Doxorubicina
- **Estreptomicina**
- Fava-de-santo-inácio (sucupira)
- Fenazona (via auricular)
- Fenilbutazona
- Fenitoína
- **Isoniazida** (vias oral e injectável)
- **Levodopa**
- **Mefloquina**
- **Monóxido de azoto (óxido nítrico)**

- Morfolina
- Nitroglicerina
- Nitroprussiato
- Norfloxacin (via oftálmica)
- Ofloxacin (vias oftálmica e auricular)
- Para-aminosalicilato de sódio (PAS)
- Pirimetamina
- Probenecida
- Proguanilo
- Propilenoglicol
- Quinidina
- Succímero
- Tianfenicol
- Tri-hexifenidilo

**Já fora do âmbito dos medicamentos, de uma forma geral, está contra-indicado o consumo de:**

- favas, independentemente da sua forma de preparação ou confecção
- bebidas/refrigerantes contendo quinino
- suplementos alimentares à base de vitamina C

**Devem ser consumidos com moderação:**

- alimentos, sobretudo frutos, naturalmente muito ricos em vitamina C
- bebidas ou concentrados enriquecidos com vitamina C (máximo 1g por dia)
- apenas segundo alguns autores, também o vinho tinto, legumes em geral, mirtilos e produtos à base de soja

**Outros produtos com risco potencial segundo alguns autores:**

- plantas medicinais como *Acalypha indica* e *Copsis chinensis*
- naftalina (nomeadamente em produtos anti-traça)
- Henna, usado como antisséptico em feridas ou tatuagens

**Recursos úteis na net :**

Sítio da agência francesa do medicamento (em francês):  
[http://afssaps.sante.fr/pdf/5/g6pd\\_index\\_sub\\_actives.pdf](http://afssaps.sante.fr/pdf/5/g6pd_index_sub_actives.pdf)

Sítio Vigifavisme (em francês e inglês):  
<http://www.vigifavisme.com/en/medicaments.html>

Sítio da Associação Deficiência de G6PD (em italiano e inglês):  
<http://www.g6pd.org/favism/english/index.mv>

Sítio de autor com conteúdos e hiperligações úteis (em inglês):  
<http://www.rialto.com/g6pd/> private author

## Sulfonilureias em Diabéticos com Deficiência de G6PD: Risco Aumentado de Anemia Hemolítica

A G6PD (glucose-6-fosfato desidrogenase) é fundamental para a eliminação do peróxido de hidrogénio. Em doentes com deficiência desta enzima, o peróxido de hidrogénio ao nível dos eritrócitos encontra-se periodicamente aumentado, pelo que o risco de hemólise é maior nestes doentes. Por outro lado, as sulfonilureias, enquanto classe farmacológica, também provocam stress oxidativo nos eritrócitos em indivíduos com deficiência em G6PD, pelo que o risco de anemia hemolítica associado a estes fármacos é muito superior.

Os RCM/FI das sulfonilureias passarão a incluir uma **advertência** na secção 4.4. (Advertências e precauções especiais de utilização), no sentido de a sua administração em doentes com deficiência de G6PD ser realizada com precaução, nomeadamente **ponderando-se a opção** por um antidiabético de outro grupo farmacológico.

## Moxifloxacin (Avelox®) / Proflox® / Actira®\*: Reacções Hepáticas e Cutâneas graves

A moxifloxacin é uma fluoroquinolona indicada no tratamento das exacerbações agudas de bronquite crónica, na pneumonia adquirida na comunidade e na sinusite aguda bacteriana.

Tendo em conta os conhecidos efeitos da moxifloxacin sobre a função hepática e a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), já descritos no RCM, foi recentemente realizada uma revisão dos casos graves (incluindo os casos fatais) de hepatotoxicidade e de reacções cutâneas do tipo SSJ e necrólise epidérmica tóxica (NET) notificados para a moxifloxacin em todo o mundo.

As lesões hepáticas, possivelmente relacionadas com a moxifloxacin, foram mais frequentemente do **tipo colestático ou misto** do que do tipo

hepatocelular, tendo o início dos sintomas ocorrido **geralmente entre o 3º e o 10º dia**. Foram também identificados casos isolados de hepatotoxicidade tardia que ocorreram quase sempre 5 a 30 dias depois da conclusão do tratamento com moxifloxacin. Oito dos casos de lesões hepáticas fatais foram considerados possivelmente relacionados com a terapêutica com a moxifloxacin. Casos de **reexposição positiva** ao medicamento forneceram evidência adicional sobre a relação causal. A maioria dos doentes com lesões hepáticas graves e sobre os quais se obteve informação sobre o desfecho das reacções, melhoraram ou recuperaram.

A necrólise epidérmica tóxica (NET) foi notificada em vários casos (dois dos quais fatais), com uma imputação de causalidade considerada possível. Adicionalmente, foram notificados um total de 35 casos de SSJ, dos quais 3 tiveram desfecho fatal e 7 foram considerados com risco de vida. Neste total de 10 casos de SSJ grave, a progressão de SSJ para NET foi documentada em 3 doentes.

Apesar de estas notificações não permitirem cálculos definitivos de frequência, com base na grande população exposta, pode-se estimar que é **muito baixa a incidência**, tanto de lesões hepáticas com risco de vida, como de NET.

Desta avaliação das reacções adversas associadas à utilização de moxifloxacin resultou a seguinte informação e recomendações:

- O tratamento com moxifloxacin está associado a um risco de desenvolvimento de hepatite fulminante, com potencial risco de vida por insuficiência hepática, bem como de reacções cutâneas do tipo de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) com potencial risco de vida.
- Devido à limitada informação clínica, a moxifloxacin está contra-indicada em doentes com insuficiência hepática (Child Pugh C) e em doentes com aumento das transaminases > 5 vezes o limite superior do normal.
- Os doentes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e a contactar o seu médico, logo que surjam os primeiros sinais e sintomas destas reacções.

Ao prescrever moxifloxacin devem ser tidas em consideração as recomendações sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos, particularmente no que diz respeito ao tratamento de infecções de menor gravidade.

RCM e Folheto Informativo dos medicamentos com moxifloxacin em linha em: <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

\*Actualmente não comercializado em Portugal.

## Precauções com Heparina contaminada com Sulfato de Condroitina Hipersulfatado

As heparinas são utilizadas na prevenção e tratamento do tromboembolismo em doentes com antecedentes ou em risco de enfarte do miocárdio, em doentes submetidos a grandes cirurgias, bem como em dialisados. A Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA) analisou os riscos associados à utilização de medicamentos com heparina contaminados com sulfato de condroitina hipersulfatado:

- Foi detectado sulfato de condroitina hipersulfatado na heparina não fraccionada (*standard*) e na heparina de baixo peso molecular (HBPM);
- Existe uma relação entre a contaminação com níveis elevados de sulfato de condroitina hipersulfatado e a observação de efeitos indesejáveis graves em alguns doentes que receberam heparina *standard* contaminada.

Todos os lotes de heparina *standard* contaminados foram identificados pelas Autoridades Regulamentares em todo o Mundo e retirados do mercado. Por outro lado, foram identificados baixos níveis de sulfato de condroitina hipersulfatado em alguns lotes da heparina de baixo peso molecular enoxaparina. Contudo, não foram observados os mesmos efeitos indesejáveis quando a enoxaparina foi utilizada. A retirada do mercado de todos os medicamentos com enoxaparina contaminada levaria à ruptura de *stocks*, deixando consequentemente doentes sem tratamento. A EMA concluiu que os médicos poderão continuar temporariamente a utilizar a enoxaparina com baixos níveis de sulfato de

condroitina hipersulfatado no tratamento de doentes, até à resolução desta situação. Contudo, de modo a minimizar-se o risco de efeitos indesejáveis, dever-se-á:

- Evitar a administração intravenosa ou intra-arterial de enoxaparína.
- Monitorizar atentamente os doentes relativamente a sinais de reacção alérgica.
- Evitar a administração a mulheres grávidas, se existirem outros medicamentos alternativos ou enoxaparína não contaminada.

Mais pormenores no sítio da EMEA em:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208en.pdf>

## Abacavir Associação com Risco Aumentado de Enfarte do Miocárdio?



O abacavir é um nucleósido inibidor da transcriptase reversa (NITR) indicado no tratamento anti-retroviral da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) em associação com outros medicamentos. Na União Europeia, o medicamento encontra-se disponível isoladamente, em associação com lamivudina e em associação com lamivudina e zidovudina.

O estudo D.A.D. é um estudo prospectivo observacional que actualmente inclui mais de 33.000 doentes na Europa, Austrália e Estados Unidos da América. Foi iniciado em 1999 com o objectivo de determinar a associação entre a administração dos medicamentos anti-VIH e o risco de doença cardiovascular.

Os resultados sugerem que o uso de abacavir durante os 6 meses precedentes está associado a um aumento do risco de enfarte do miocárdio, não se tendo verificado que o risco tivesse aumentado significativamente em doentes que interromperam o tratamento com abacavir há 6 meses ou mais. Uma associação semelhante foi observada com o NITR didanosina. Numa análise de 54 estudos clínicos com abacavir orientados pelo titular de AIM, correspondendo a um total de aproximadamente 10.000 doentes, não foi observado aumento do risco de enfarte do miocárdio.

A EMEA concluiu recentemente que os dados actualmente disponíveis não permitem determinar de forma fidedigna a possível associação entre a administração de abacavir e o aumento do risco de enfarte do miocárdio, solicitando por outro lado mais dados de estudos epidemiológicos para melhor clarificar esta questão de segurança. Os doentes devem entretanto continuar a tomar os seus medicamentos e contactar o seu médico caso necessário. Deverão ser tomadas medidas para minimizar ou controlar factores de risco que podem ser modificados tais como tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e diabetes mellitus.

## O Que Notificar ?

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

- Causar a morte
- Por 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).

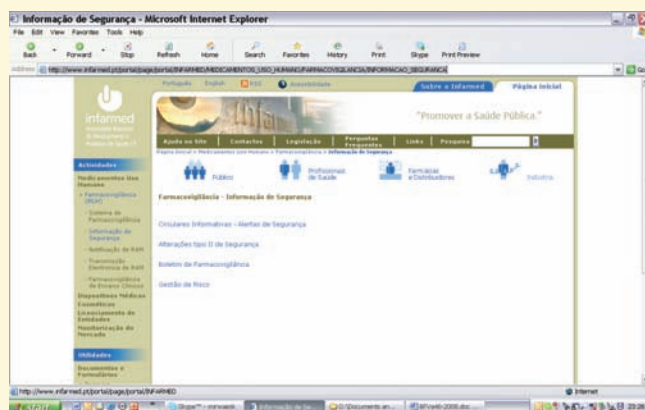
## Informação de Segurança em Linha



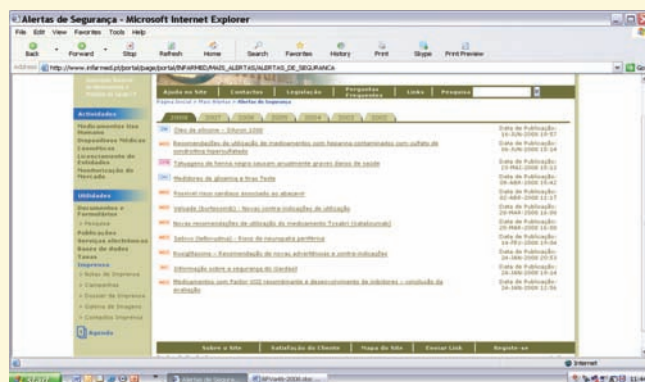
Os pontos salientes de actualização em informação de segurança sobre medicamentos encontram-se agora concentrados numa página do sítio do Infarmed I.P. Basta navegar directamente para:

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA)

Encontrará então a seguinte página com quatro hiperligações principais:



Na hiperligação "Circulares Informativas – Alertas de Segurança" tem acesso a estes alertas organizados cronologicamente por ano e, dentro de cada ano, por data de publicação e por tipo de alerta (ex.: referente a um medicamento, dispositivo médico ou cosmético).



Em "Alterações tipo II de Segurança" estão descritas medidas de segurança que impliquem uma actualização da informação do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo de medicamentos para os quais tenha sido identificado um potencial problema de segurança. A título exemplificativo e pela relevância clínica do assunto, neste número do Boletim (página seguinte) apresenta-se o teor de uma alteração deste tipo relacionada com antidepressivos.

A terceira hiperligação leva directamente ao Boletim de Farmacovigilância em linha:

**PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998: [www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA)**

Finalmente, regulamentação, fundamentos e linhas de orientação referentes a "Gestão do Risco" encontram-se acessíveis a partir da quarta hiperligação. A gestão do risco associado à utilização do medicamento tem como objectivo otimizar o seu benefício e minimizar o risco. Trata-se de um processo contínuo e dinâmico, que se inicia na fase de desenvolvimento do medicamento e que acompanha todo o seu ciclo de vida, caracterizando-se por um conjunto de actividades e intervenções com a finalidade de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos associados à utilização do medicamento.

Contactos úteis:

- Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI) do INFARMED, através do telefone: 21 798 7373 ou por correio electrónico: [cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt)
- Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos, através do telefone: 21 798 7140 ou por correio electrónico: [info.seguranca@infarmed.pt](mailto:info.seguranca@infarmed.pt)



## Antidepressivos: Nova Informação Incluída nos RCM\* Advertências e precauções especiais de utilização. Efeitos indesejáveis (Secções 4.4. e 4.8.)

### Suicídio/ideação suicida/agravamento da situação clínica

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, auto-agressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). O risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Como durante as **primeiras semanas ou mais de tratamento** pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas **fases iniciais da recuperação**.

Outros distúrbios psiquiátricos para os quais alguns destes medicamentos podem ser eventualmente prescritos podem estar associados ao aumento do risco de ideação/comportamentos relacionados com o suicídio. Adicionalmente, estas situações podem ser co-mórbidas com os distúrbios depressivos *major*. Consequentemente, no tratamento de **doentes com outros distúrbios psiquiátricos deverão ser tomadas as mesmas precauções** que aquando da terapêutica de doentes com distúrbios depressivos *major*.

Os doentes com história de pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio, que apresentem um grau significativo destes sintomas antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos controlados com placebo em adultos com distúrbios psiquiátricos demonstrou um aumento do risco de comportamentos relacionados com o suicídio em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos comparativamente aos doentes a tomar placebo. A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de monitorização intensiva, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na **fase inicial do tratamento** ou na sequência de **alterações posológicas**.

Os doentes e os prestadores de cuidados de saúde devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio e para procurar assistência médica imediatamente caso estes ocorram.

A frequência de ideação/comportamento suicida não é conhecida.

## Antidepressivos: Nova Informação Incluída nos Folhetos Informativos para os Doentes

### Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão ou distúrbio de ansiedade

Se se encontra deprimido e/ou tem distúrbios de ansiedade poderá por vezes pensar em se auto-agredir ou até suicidar. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para actuarem. Normalmente os efeitos terapêuticos demoram cerca de duas semanas a fazerem-se sentir mas por vezes pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- Se tem antecedentes de ter pensamentos acerca de se suicidar ou se auto-agredir.
- Se é um jovem adulto. A informação proveniente de estudos clínicos revelou um maior risco de comportamento suicida.

Se em qualquer momento vier a ter pensamentos no sentido de auto-agressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

Poderá ser útil para si comunicar a uma pessoa próxima de si ou a um familiar que se encontra deprimido ou que tem distúrbios de ansiedade e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão ou ansiedade, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

### Ver sítio INFARMED: Alteração de Segurança - Risco de suicídio (Março de 2008)

*amitriptilina, citalopram, clomipramina, dosulepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, hipericão, imipramina, maprotilina, mianserina, milnaciprano, mirtazapina, moclobemida, nortriptilina, paroxetina, pirlindol, reboxetina, sertralina, tianeptina, trazodona, trimipramina, venlafaxina.*

\*Adaptado. Destaques em negrito não constam da redacção dos RCM/FI.

## Plantas Medicinais de A a Z Reacções adversas descritas

### • Noz moscada (*Myristica fragrans*) [nutmeg]

- alucinações (toxicidade com ingestão superior a cerca de 5 g)

N.º citações Medline: 9

Principais usos descritos: antiespasmódico, psicostimulante

### • Quebra-Pedra (*Phyllanthus niruri*) [seed-under-leaf]

- abortifaciente (em doses elevadas)

N.º citações Medline: 2

Principais usos descritos: antilitiásico e espasmolítico das vias urinárias, diurético, hepatoprotector

### • Rubim (*Leonotis nepetaefolia*) [lion's ear]

- abortifaciente?

N.º citações Medline: 1

Principais usos descritos: anti-inflamatório, antiespasmódico, uricosúrico

### • Ruibarbo (*Rheum palmatum*) [rhubarb]

- cólicas abdominais

- hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia

- anafilaxia

- genotoxicidade?

- interferência na absorção de ferro e outros sais minerais

N.º citações Medline: 6

Principais usos descritos: estimulante do apetite, laxante (antidiarreico, em baixas doses), anti-infeccioso, anti-inflamatório.

Nota1: Os principais usos referidos são os mais frequentemente descritos na literatura, independentemente da evidência da sua eficácia. A sua menção não implica qualquer tipo de indicação terapêutica ou recomendação de uso por parte desta publicação.

Nota2: O nº de citações Medline destina-se apenas a dar uma ideia sobre a magnitude das publicações sobre reacções adversas associadas ao produto. Utilizaram-se como palavras-chave: "human side effect(s)", "toxicity in humans", "adverse reaction(s)".