



boletim de **FARMACO**
VIGILÂNCIA

VOLUME 8
NÚMERO 4
4.º TRIMESTRE 2004



infarmed
Instituto Nacional da Farmácia
e do Medicamento

Notas do Editor

Um problema prático com que os profissionais de saúde por vezes se defrontam passa pelo acesso expedito aos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM). O INFARMED facilita já desde há algum tempo um acesso instantâneo a RCM através da sua hiperligação INFOMED, a qual se encontra bem destacada no rodapé da página de abertura do sítio internet do Instituto, conforme aliás referido no número anterior do Boletim. Mesmo para quem esteja pouco habituado a navegar no ciberespaço, os passos de acesso directo são simples:

1º Digitar <http://www.infarmed.pt/> e clicar no ícone do INFOMED em rodapé, ou digitar directamente

<http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

2º Clicar em "Entrada Livre".

3º Clicar em "Pesquisar Medicamentos".

4º Introduzir o item que se pretende pesquisar (ex.: DCI ou nome de marca).

5º Clicar em "Pesquisar" ou pressionar a tecla "Enter" do computador.

6º Aparece uma descrição sumária do(s) medicamento(s). Clicar em "Detalhes".

7º Surge informação mais detalhada. Se estiver disponível, clicar em "RCM" para obter o Resumo das Características do Medicamento, ou em "FI" para aceder ao Folheto Informativo. Abre-se uma janela com o ficheiro pdf pretendido. Poderá clicar em "imprimir" se o desejar.

Esta pesquisa demora em média 30 a 90 segundos, consoante o computador e a ligação à net de que disponha. Boas pesquisas!

Rui Pombal

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/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: 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

Inibidores da COX-2 revisão de perfis de segurança

A EMEA foi incumbida pela Comissão Europeia de proceder à reavaliação dos medicamentos da classe dos inibidores da COX-2, na sequência da retirada mundial do rofecoxib, como medida de precaução (*vide* número anterior). O Comité Científico da Agência responsável pelos medicamentos de uso humano (CHMP), no qual participam peritos do INFARMED, face ao ocorrido, irá rever e analisar todos os aspectos relacionados com a segurança cardiovascular dos inibidores da COX-2 (celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib e valdecoxib), incluindo acidentes trombóticos (ex.: enfarte do miocárdio e AVC) e eventos cárdio-renais (ex.: hipertensão arterial, edema, insuficiência cardíaca). O objectivo desta revisão será averi-

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 Afaújo, 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:** PROS - Promoções e Serviços Publicitários. **Execução Gráfica:** Gráfica Maiadouro; **Depósito Legal:** 115 099/97; **ISSN:** 0873-7118; **Tiragem:** 40.000



Portugal em Acção

guar sobre a eventual necessidade de proceder a alterações às AIM, incluindo a informação contida nos RCM e Folhetos Informativos, bem como sobre a necessidade de virem a ser realizados estudos adicionais.

Entretanto, mantém-se em vigor a informação aos médicos e aos doentes divulgada pela EMEA a 2004-10-06. Assim:

• **Doentes a quem tenha sido prescrito rofecoxib:** Dado o possível risco de acidentes trombóticos graves, o esquema terapêutico destes doentes deverá ser revisto, tendo em consideração as alternativas terapêuticas disponíveis.

• **Doentes a quem sejam prescritos outros inibidores da COX-2:** Aconselha-se a ter presente a informação constante da última versão do respectivo RCM, em especial no que concerne às advertências e precauções em doentes com história de doença cardiovascular.

Os RCM dos inibidores da COX-2 (procedimento centralizado) poderão ser obtidos (em português) no sítio da EMEA, incluídos nas listas dos EPAR (*European public assessment reports*) nos seguintes endereços:

Celecoxib:

www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/onsenal/onsenal.htm

Parecoxib

www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/dynastat/dynastat.htm

Valdecoxib

www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/bextra/bextra.htm

Também a informação relativa ao resultado da anterior arbitragem efectuada pela EMEA para os medicamentos contendo celecoxib, etoricoxib e rofecoxib e respectivos RCM, foi divulgada em Junho de 2004 e poderá ser pesquisada em: www.emea.eu.int/htms/human/referral/referral.htm

Poderá aceder a informação adicional disponível sobre este assunto nos sítios do INFARMED e da EMEA:

Comunicado de Imprensa de 6 de Outubro em:

www.infarmed.pt/pt/noticias_eventos/noticias/nt_06_10_2004_2.pdf

Circular Informativa sobre Retirada de Comercialização dos Medicamentos Vioxx®, Ceoxil® e Coxil® em:

www.infarmed.pt/pt/alertas/seguranca/al_30_09_2004.pdf

Declaração da EMEA na sequência da retirada do mercado de Vioxx® (rofecoxib) em:

www.emea.eu.int/htms/hotpress/d9794904.htm

Qualquer esclarecimento adicional poderá ser obtido junto de:

• Centro de Informação do Medicamento e Produtos de

Saúde do INFARMED, através da Linha Verde do Medicamento 800 222 444, ou por correio electrónico centro.informacao@infarmed.pt

• Departamento de Farmacovigilância, através do telefone 21 798 71 40, ou por correio electrónico farmacovigilancia@infarmed.pt

O INFARMED encontra-se a acompanhar e a intervir neste processo, nomeadamente através dos seus peritos no CHMP, do Departamento de Farmacovigilância e da Comissão de Avaliação de Medicamentos. Quaisquer informações adicionais serão divulgadas aos profissionais de saúde.

A Faria Vaz

Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN)
risco de comportamento suicida em crianças e adolescentes

O Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMEA realizou no dia 8 de Dezembro uma reunião extraordinária, no sentido de reexaminar a sua opinião emitida a pedido da Comissão Europeia em Abril último, relativamente à paroxetina, tendo em consideração a informação entretanto disponibilizada decorrente de novos dados de estudos observacionais.

Foi confirmada a conclusão inicial de que a **relação benefício-risco da paroxetina permanece positiva em relação ao tratamento de doentes adultos**. É recomendada uma monitorização rigorosa dos doentes com elevado risco de comportamento suicida, incluindo-se neste grupo os doentes com história conhecida de comportamento ou ideação suicida antes de iniciarem o tratamento, e adultos jovens. O CHMP confirmou ainda a necessidade de alterar a informação sobre a paroxetina, em especial no que concerne às **advertências relativas ao comportamento potencialmente suicida em crianças e adolescentes**.

Conforme também solicitado pela Comissão Europeia, o CHMP procedeu à revisão dos dados disponibilizados pelas autoridades nacionais referentes a outros agentes Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN), particularmente no que respeita à sua utilização na população pediátrica. Foram revistos os dados relativos aos medicamentos **atomoxetina, citalopram, duloetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mianserina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina**. Paralelamente, o CHMP organizou um grupo de peritos *ad hoc* que incluiu pedopsiquiatras. Os dados analisados incluíram:

- Vinte e oito estudos clínicos de curta duração, aleatorizados e controlados com placebo, que foram submetidos às autoridades europeias (15 em distúrbio depressivo *major*, 7 em dis-

túrbios de ansiedade e 6 em défice de atenção/distúrbios de hiperactividade (ADHD)), correspondendo a mais de 5000 doentes;

- Oito outros ensaios aleatorizados e controlados com placebo que foram publicados na literatura médica;
- Vários estudos observacionais (baseados na base de dados do Reino Unido - GPRD – *General Practice Research Database*) e estudos ecológicos.

Os dados provenientes de estudos com controlo activo e extensões não controladas não foram tidos em consideração, na medida em que não são passíveis de comparação com placebo.

Não foram reportados quaisquer casos de morte por suicídio em nenhum dos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

Os estudos no **distúrbio depressivo major** demonstraram um aumento consistente do risco de comportamento potencialmente suicida (tentativa de suicídio e ideação suicida) com todos os antidepressivos. O sinal de risco potencial nos estudos em **distúrbios de ansiedade** é menos forte, ainda que presente. Já os estudos em **ADHD não** demonstraram aumento do comportamento suicida. Nos estudos do GPRD verificaram-se algumas diferenças aparentes entre os medicamentos, o que no entanto não foi confirmado pela evidência proveniente dos ensaios aleatorizados.

O CHMP considerou que, com base na evidência disponível, existe um sinal relativo a comportamento suicida, incluindo tentativa de suicídio e ideação suicida e/ou comportamentos relacionados (tais como auto-agressão, hostilidade e labilidade emocional), em crianças e adolescentes medicados com ISRS e IRSN.

Enquanto se procede ao aprofundamento da investigação a nível Comunitário, o CHMP informa os médicos, doentes e prestadores de cuidados de saúde, do seguinte:

- Na Europa os **ISRS/IRSN** não se encontram autorizados no tratamento da depressão e distúrbios de ansiedade em **crianças ou adolescentes. Estes medicamentos não devem, de uma forma geral, ser usados neste grupo etário, pelo facto de nos estudos clínicos se ter verificado um aumento do risco de comportamento suicida** (nomeadamente tentativas de suicídio e ideação suicida).
- **Contudo**, por vezes, as necessidades clínicas específicas determinam a necessidade de tratar estes doentes com ISRS/IRSN. Nestes casos os doentes devem ser **cuidadosamente monitorizados**, no sentido de se detectar precocemente qualquer manifestação de **comportamentos suicidas, auto-agressão ou hostilidade**. Estas situações são **particularmente importantes no início do tratamento**.
- No entanto, o tratamento não deve ser suspenso pelo doente ou pelos pais sem que tenham obtido aconselhamento por parte do seu médico assistente, devido ao risco de

desenvolvimento de **sintomas de privação**, tais como tonturas, distúrbios do sono e ansiedade, sobretudo se a interrupção for feita de forma abrupta. De facto, quando o tratamento necessita de ser interrompido, recomenda-se a redução gradual da dose ao longo de várias semanas ou meses.

Metadona prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes

A metadona é um opiáceo sintético administrado como terapêutica de substituição em caso de dependência de heroína. Em Portugal este medicamento é dispensado à população toxicod dependente incluída em programas de substituição com cloridrato de metadona. Recentemente verificou-se que este medicamento pode provocar alterações do ritmo cardíaco, tendo sido raramente observados casos de prolongamento do intervalo QT e de *torsade de pointes*, sobretudo quando a metadona é administrada **em doses elevadas (> 200 mg/dia)**. Apesar de raras, estas situações podem ser graves.

Recomenda-se precaução na administração de metadona em doentes com risco conhecido de prolongamento do intervalo QT, devendo nesses casos ser realizado um **ECG**, quer antes do início do tratamento, quer antes de se aumentar a posologia. Assim, a administração de metadona deverá ser feita com precaução em **doentes com história de prolongamento do intervalo QT, doença cardíaca avançada, ou tratamento concomitante com medicamentos com potencial de prolongamento do intervalo QT**.

O metabolismo da metadona é mediado pelo isoenzima CYP3A4, pelo que a administração concomitante de medicamentos inibidores da actividade daquele isoenzima, tais como alguns agentes anti-VIH, antibióticos macrólidos, cimetidina e agentes antifúngicos azóis, conduz à diminuição da depuração da metadona. Deverá ainda ser tido em consideração o risco de problemas cardíacos em caso de co-administração com medicamentos que afectem a condução cardíaca e medicamentos que possam causar desequilíbrios electrolíticos.

Os doentes deverão ser informados no sentido de contactar o médico caso apresentem sintomas como vertigens, palpitações, dispneia ou perda de consciência.

Paula Roque

- Gil M, et al. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol* 2003 Oct 15;92(8):995-7.

- Krantz MJ, et al. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002 Sep 17;137(6):501-4.

- Krantz MJ, et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003 Jun;23(6):802-5.

- Krantz MJ, et al. Methadone and QT prolongation: a dose-dependent effect?. *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;93(7):952.

- Lucchini A, et al. Methadone and QT prolongation in HIV-infected patients. *Am J Cardiol* 2004 Jul 1;94(1):147-8.

Drospirenona + etinilestradiol

ponderação do risco de tromboembolismo venoso

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma reacção adversa muito rara, embora bem conhecida, associada aos contraceptivos orais de associação (estrogénios + progestagénios). Existe evidência sugerindo que o nível de risco de TEV depende directamente do tipo de progestagénio utilizado. Já em 2001 foi divulgada e incluída nos RCM respectivos a informação relativa a este risco acrescido.

O progestagénio drospirenona, para além de uma acção progestativa, apresenta propriedades antiandrogénicas e uma ligeira acção antiminerlocorticóide. Como o TEV é considerado um evento raro, o risco acrescido de TEV associado aos contraceptivos orais de associação contendo drospirenona e etinilestradiol não era conhecido na altura da Autorização de Introdução no Mercado do primeiro destes medicamentos.

Actualmente, dados preliminares de um estudo realizado no Reino Unido (Prescription Event Monitoring – PEM) sugerem que talvez haja um risco acrescido de TEV associado à combinação drospirenona + etinilestradiol. No entanto, este é um estudo não comparativo, em que as mulheres foram avaliadas no seu primeiro ano de utilização, sabendo-se *a priori* que no primeiro ano de utilização de qualquer contraceptivo oral, o risco de TEV é superior.

Encontra-se a decorrer um estudo de coortes, portanto comparativo, observacional e de grandes dimensões, que procura comparar mulheres utilizadoras de drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,03 mg *versus* mulheres utilizadoras de contraceptivos de associação contendo levonorgestrel *versus* outras utilizadoras de contraceptivos de associação. Este estudo, cuja

conclusão está prevista para 2006, avaliou até agora a exposição de 52.000 mulheres-ano, incluindo 16.000 mulheres-ano a tomar a associação com drospirenona, tendo vindo a revelar que a taxa de TEV nestas utilizadoras é comparável à taxa nas mulheres utilizadoras de outros contraceptivos orais. Ao contrário de outros estudos observacionais, cujos critérios de exclusão eram muito restritos, as mulheres com factores de risco adicionais para TEV (tais como obesidade, status pós-cirurgia e imobilidade) foram incluídas nestes estudos. Por este facto, a incidência de TEV notificada apresenta-se superior à que já consta da informação disponibilizada.

Importa relembrar:

- Todos os contraceptivos orais aumentam o risco de TEV.
- Existem muitos factores associados a um risco aumentado de TEV, incluindo a obesidade (BMI>30), e estes deverão ser tidos em consideração aquando da decisão sobre qual o método de contracepção mais adequando.
- Os dados iniciais disponíveis até ao momento sugerem que o risco de TEV associado à combinação drospirenona+etinilestradiol não diferirá aparentemente do risco associado a outros contraceptivos orais de associação.

Deverão ser seguidas a literatura e informações emergentes das autoridades do medicamento.

Isabel Brito Afonso

- Gil M, et al. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. Am J Cardiol 2003 Oct 15;92(8):995-7.

- Krantz MJ, et al. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. Ann Intern Med 2002 Sep 17;137(6):501-4.

- Krantz MJ, et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. Pharmacotherapy 2003 Jun;23(6):802-5.

- Krantz MJ, et al. Methadone and QT prolongation: a dose-dependent effect?. Am J Cardiol 2004 Apr 1;93(7):952.

- Lucchini A, et al. Methadone and QT prolongation in HIV-infected patients. Am J Cardiol 2004 Jul 1;94(1):147-8.

Autorizado Pelos CTT
No Serviço Nacional

RSF

NÃO PRECISA DE SELO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA
INFARMED
Parque de Saúde de Lisboa
Av. do Brasil, 53
1749-004 LISBOA

INSTRUÇÕES

Esta Ficha destina-se a ser enviada ao Centro Nacional de Farmacovigilância depois de convenientemente dobrada e colada.

Na dobragem e colagem desta ficha deve ter-se em atenção o seguinte:

- * A ficha deve ser dobrada nos dois locais indicados de modo a que fiquem viradas para o exterior as zonas que correspondem às estas instruções e ao sobreposto RSF, e virar para o interior a continuação dos comentários.
- * A colagem deve ser feita com o aproveitamento da cola existente ao longo das margens da ficha, havendo para isso necessidade de retirar a fita protectora sobreposta. Porém, antes de tirar a fita tem de dobragem para obter a certeza de que a ficha fica a ser incluída no dobrado.

| Designação | Telefone | Fax | E-mail |
|---|-------------|-------------|--------------------------|
| Centro Nacional de Farmacovigilância | 217 987140 | 217 987 155 | infarmed.cnt@infarmed.pt |
| Unidade de Farmacovigilância do Norte | 225 573 990 | 225 573 971 | ufn@med.up.pt |
| Unidade de Farmacovigilância do Centro | 299 851 830 | 299 851 839 | farmacovigilancia@ufc.pt |
| Unidade de Farmacovigilância Sul | 217 973 453 | 217 802 129 | ufs@infarmed.pt |
| Unidade de Farmacovigilância das Açores | 296 201 770 | | |

COMENTÁRIOS (Continuação)

infarmed SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA

Notificação de Reacções Adversas

CONFIDENCIAL

Analisa toda a notificação concernente aos últimos 3 meses incluindo sub-notificações
Analisa toda a informação relacionada com o caso
Nunca deixe de justificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

Relacionado Comentário
Nº de Protocolo e Caso

A. DOENTE

Masculino Feminino

Idade: _____ Data de Nascimento: _____

Profissão: _____ Trabalho: _____ País: _____

Residência: Urbana Rural

Estado Civil: Casado Solteiro

Referência de Contacto: _____ Telefone: _____ País: _____ Outros: _____

B. FARMACOTERAPIA

Nome do Medicamento: _____ Dose: _____

Indicação: _____

C. REACÇÃO ADVERSA

Localização: _____

Características: Súbita Com sintomas prévios Com sintomas associados

Gravidade: Não Poca Moderada Grave Muito grave

Relação com a medicação: Não Provavelmente relacionada Provavelmente não relacionada Não sabe

D. REACÇÃO SUSPEITA

Nome do Medicamento Suspeito: _____

Indicação: _____

E. OUTROS MEDICAMENTOS

| Nome do Medicamento | Data de Início | Data de Término | Indicação | Relação com a Reacção |
|---------------------|----------------|-----------------|-----------|-----------------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

F. INFORMAÇÃO ADICIONAL

Outros sintomas observados: Sim Não Desconhecido

Reacção observada em outros doentes: Sim Não Desconhecido

Reacção observada em outros medicamentos: Sim Não Desconhecido

Reacção observada em outros países: Sim Não Desconhecido

G. SUPLENTE DE INTERACÇÃO

Sim Não Em caso afirmativo, qual? _____

H. PARIECER QUANTO À RELAÇÃO CAUSAL

Definitiva (forte) Provável Possível Inevitável Improvável

I. COMENTÁRIOS