



Notas do Editor

O Boletim encontra-se cada vez mais disponível na internet. Se procura um artigo sobre um medicamento ou um tema específico já publicado, ou simplesmente se deseja consultar o Boletim em formato eletrónico, poderá consultá-lo em:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/publicacoes/tematicos/boletim_farmacovigilancia

Aí encontrará os números do Boletim publicados desde 1998, em formato pdf. Em breve poderá também consultar o índice temático e remissivo, por medicamento e por grupo farmacoterapêutico, abrangendo o período desde 2000 até à actualidade.

Toxina Botulínica - risco de RAM causadas pela difusão da toxina fora do local de administração

A toxina botulínica é uma proteína produzida pelo *Clostridium botulinum*, uma bactéria anaeróbia Gram+, causadora do botulismo, a qual sintetiza 7 serotipos diferentes de toxina designados pelas letras A a G. Estas neurotoxinas bloqueiam a libertação de neurotransmissores nos terminais nervosos colinérgicos, nomeadamente da acetilcolina, a qual é responsável pela contracção muscular, secreção salivar e sudorípara.

As **neurotoxinas dos tipos A e B** têm sido utilizadas na prática clínica, existindo actualmente quatro medicamentos aprovados na EU contendo toxina botulínica: Botox®, Vistabel®, Dysport® (tipo A) e Neurobloc® (tipo B). As indicações aprovadas variam entre elas e consoante os países e incluem: **torcicolo espasmódico, espasmo hemifacial, paralisia cerebral infantil, blefarospasmo, espasticidade do braço e da perna no adulto, hiperidrose e uso cosmético**. A administração da neurotoxina é feita através de injeção local nos músculos ou, no caso de hiperidrose axilar, por via intradérmica, produzindo uma desinervação parcial e reversível dos músculos injectados ou das glândulas sudoríparas.

Foram notificadas reacções adversas graves, incluindo casos fatais, associadas à **difusão da toxina fora do local de administração**, tais como fraqueza muscular acentuada e de longa duração. A **fraqueza muscular acentuada** está na maioria dos casos relacionada com a difusão da neurotoxina e o risco é maior em caso de administração incorrecta ou sobredosagem. Secundariamente à fraqueza muscular na região do pescoço foram descritas **disfagia e aspiração**. As reacções causadas pela difusão da toxina são mais frequentes em doentes com distonia ou espasticidade. Os **grupos de risco** identificados são as crianças, doentes idosos com função respiratória comprometida e doentes com

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: 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

evidência clínica de distúrbios da transmissão neuromuscular.

Após revisão dos dados conhecidos de todas as toxinas botulínicas existentes no mercado, concluiu-se que a informação destes medicamentos deveria ser actualizada. Deste modo, pretende-se com esta informação alertar os profissionais de saúde e os doentes para a possibilidade de ocorrência de reacções adversas distantes do local de administração, como fraqueza muscular acentuada, disfagia, aspiração/pneumonia por aspiração e/ou debilidade significativa. Para evitar a ocorrência destas reacções não desejadas, deve ter-se **precaução especial** quando se administra a toxina botulínica em doentes com distúrbios neurológicos, incluindo dificuldades na deglutição, **os quais têm um risco acrescido para a ocorrência destes efeitos adversos**. Os doentes com história de disfagia e aspiração devem ser tratados com extrema precaução.

A toxina botulínica deve ser **utilizada sempre sob supervisão de um médico especialista**, apenas para as indicações aprovadas e de acordo com as recomendações especificadas nas informações do medicamento, nomeadamente no que respeita à posologia e modo de administração. Deve ser procurada ajuda médica imediata caso surjam dificuldades em engolir, falar ou respirar, após administração da toxina botulínica.

Madalena Arriegas

FICHA TÉCNICA Director: Regina Carmona Editor: Rui Pombal Apoio Editorial: Alexandra Pêgo Corpo Redactorial: Alexandra Pêgo, Ana Araújo, Eugénio Teófilo, Fátima Bragança, João Ribeiro Silva, Madalena Arriegas, Paula Roque, Pedro Marques da Silva, Regina Carmona, Susana Gonçalves Conselho Consultivo: Vasco Maria, Luísa Carvalho, Hélder Mota Filipe (Conselho de Administração INFARMED); Comissão de Avaliação de Medicamentos INFARMED. 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

PARA CONSULTAR OS NÚMEROS DO BOLETIM DESDE 1998:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA

Tramal® solução – atenção às diferentes formas de apresentação



O medicamento Tramal® sob a forma farmacêutica de gotas orais, solução, cuja substância activa é o cloridrato de tramadol, é um analgésico indicado na dor moderada a intensa. O medicamento está autorizado em Portugal na dosagem de **100 mg/ml**, apresentando-se em embalagens de 1 frasco com 10 ml, 30 ml ou 100 ml de solução.

Os **frascos de 10 ml** possuem um **conta-gotas** que possibilita a contagem de cada gota individualmente, enquanto que os **frascos de 30 e de 100 ml** possuem uma **bomba doseadora** a qual, **cada vez** que é pressionada, liberta uma quantidade de solução **correspondente a 5 gotas**.

Neste contexto, e para evitar confusão entre as formas de apresentação e administração (gotas *versus* “bombadas”), recomenda-se que seja prestada redobrada atenção ao cumprimento das instruções de utilização que constam da embalagem e do Folheto Informativo destes medicamentos. Com efeito, para que o medicamento seja correctamente administrado, deve ser assegurado que a posologia seja adaptada ao tipo de apresentação, consoante se trate de conta-gotas ou de bomba doseadora.

Paula Roque

Ceftriaxona em recém-nascidos - avaliação benefício-risco realizada pela EMEA



A ceftriaxona é um antibiótico beta-lactâmico do grupo das cefalosporinas de 3ª geração, com uma acção bactericida contra um conjunto de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, mediante a inibição dos mucopeptídeos da parede celular. Após administração parentérica, a ceftriaxona penetra em quase todos os tecidos do organismo, incluindo o fluido cerebrospinal. A eficácia da ceftriaxona em vários tipos de infecções clinicamente relevantes foi estabelecida em mais de dez anos de uso terapêutico.

No que diz respeito aos estudos realizados com este antibiótico em recém-nascidos, a maioria utilizou uma dose de 50 mg/kg/dia, existindo dados limitados relativos à utilização de doses superiores em patologias que não a meningite. Ao longo das primeiras semanas de vida, a capacidade de eliminação de ceftriaxona altera-se, embora não tenha sido determinado o momento exacto em que essa alteração ocorre. Apesar de os dados existentes serem limitados e, de algum modo, pouco recentes, não foi encontrada evidência científica no sentido de ser necessário alterar as doses recomendadas, autorizadas há já vários anos e sem problemas de segurança em diversos Estados-Membros. O **intervalo posológico** proposto de **20-50-80 mg/kg/dia** permite continuar a experiência terapêutica de há longa data, sustentada pelas recomendações dos meios académicos.

No entanto, a ceftriaxona está **contra-indicada** em recém-nascidos **hiperbilirrubinémicos** e recém-nascidos **prematuros**, dado estudos *in vitro* terem demonstrado que pode deslocar a

bilirrubina da sua ligação à albumina sérica, tornando possível o desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica. Determinou-se ainda que a ceftriaxona está **contra-indicada** nos recém-nascidos que necessitem de **tratamento concomitante com cálcio**, devido a casos raros de reacções adversas graves ocorridos tanto em recém-nascidos prematuros como de termo, alguns deles fatais. Estes recém-nascidos tinham sido tratados com ceftriaxona e cálcio intravenosos, tendo alguns recebido ceftriaxona e cálcio em alturas diferentes e com tubos intravenosos diferentes. Foram observadas precipitações de sais de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins dos prematuros em que o desfecho foi fatal. O elevado risco de precipitação deve-se ao reduzido volume sanguíneo dos recém-nascidos. Além disso, a semivida do fármaco é mais prolongada do que nos adultos.

Para aceder às conclusões científicas e fundamentos da Decisão da Comissão Europeia poderá fazê-lo através do seguinte endereço:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2006/2006082112129/anx_12129_pt.pdf

Alexandra Pêgo

Baraclude® – ocorrência de uma estirpe resistente de VIH num doente co-infectado com o vírus da hepatite B



O titular de AIM do medicamento Baraclude transmitiu à EMEA informação relativa ao um caso notificado, no qual foi documentada a selecção de uma estirpe de VIH contendo a mutação M184V (que confere resistência de elevado grau à lamivudina e emtricitabina), durante o tratamento com Baraclude® (entecavir), num doente co-infectado por VIH/VHB e que não estava a receber HAART em simultâneo.

O Baraclude® não foi avaliado em doentes co-infectados por VIH/VHB que não estejam a receber, em simultâneo, tratamento eficaz para o VIH. Ao considerar a terapêutica com Baraclude® num doente co-infectado por VIH/VHB e que não esteja a receber HAART, aquele deve estar informado de que pode haver risco de o VIH se tornar resistente aos anti-retrovirais. Até novos dados estarem disponíveis, a utilização de Baraclude® neste quadro clínico só deve ser considerada em circunstâncias excepcionais.

Madalena Arriegas

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

Fibrose Sistémica Nefrogénica associada aos meios de contraste com Gadolínio utilizados em ressonância magnética



Ver Boletim de Farmacovigilância Vol. 10 nº3 (3º trimestre de 2006) pág. 4.

Com base nos dados disponíveis, o Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), recomenda:

- Não utilizar Omniscan® (gadodiamida) em doentes com insuficiência renal grave [i.e. TFG (taxa de filtração glomerular) <30ml/min/1,73m²] ou em doentes submetidos ou a aguardar transplante hepático.
- Devido à imaturidade da função renal nos recém-nascidos (i.e. < 4 semanas) e nas crianças até 1 ano de idade, a gadodiamida só deverá ser utilizada após apreciação cuidadosa.
- Em doentes com insuficiência renal grave (i.e. TFG <30ml/min/1,73m²) a utilização de outros meios de contraste com gadolínio deverá ser considerada após cuidadosa ponderação.

Alexandra Pêgo

Publicação do Volume 9A - farmacovigilância de medicamentos de uso humano



A Organização Mundial de Saúde define a Farmacovigilância como a ciência e as actividades relacionadas com a detecção, a avaliação e a compreensão de reacções adversas ou de qualquer problema que se relacione com a utilização de medicamentos.

Na União Europeia, as normas que orientam as actividades de Farmacovigilância estão compiladas no **Volume 9 da EudraLex**. À luz dos requisitos do Regulamento n.º 726/2004 e da Directiva 2001/83/CE, o Volume 9 foi extensamente revisto e actualizado, tendo sido separado em dois volumes:

- o Volume 9B, referente à Farmacovigilância de Medicamentos Veterinários, ainda não está finalizada, pelo que continua em vigor a Parte II do Volume 9, de Junho de 2004;
- o Volume 9A, que se refere à Farmacovigilância de Medicamentos de uso Humano, em estreita ligação entre os Estados Membros e a EMEA e após consulta pública durante 2005 e 2006, foi publicado pela Comissão Europeia em Janeiro de 2007 e passa a estar em vigor de imediato.

O Volume 9A agrega normas gerais sobre requisitos, procedimentos e obrigações dos vários intervenientes, incorporando os consensos internacionais alcançados no seio da **Conferência Internacional de Harmonização (ICH)**. O seu objectivo consiste em assegurar que a troca das informações sobre suspeitas de RAM obtidos pelos sistemas de farmacovigilância dos estados-membros e titulares de AIM, seja efectiva, garanta a assunção das obrigações e responsabilidades das partes envolvidas, evite a duplicação, mantenha a confidencialidade e garanta a qualidade dos sistemas e dos dados.

As normas incluídas no Volume 9A aplicam-se a **todos os medicamentos** de uso humano **autorizados na União Europeia**, independentemente do procedimento por que foram autorizados, com **excepção** para os medicamentos **homeopáticos** sujeitos a procedimento de registo simplificado.

A nova versão do Volume 9A do EudraLex, de Janeiro de 2007, **Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use**, já está acessível a partir do site do INFARMED em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DETALHE_NOVIDADE?itemid=451894

Catarina Martins

Farmacovigilância de ensaios clínicos



A protecção dos participantes em ensaios clínicos passa por um sistema integrado de avaliação técnico-científica e ética, de salvaguarda da dignidade e dos interesses do indivíduo em relação aos interesses da sociedade e da ciência, e de monitorização dos riscos decorrentes da participação nesses estudos de carácter experimental.

A necessidade de garantia da segurança de participantes em ensaios clínicos e de futuros utilizadores do medicamento exige, desde as etapas iniciais do desenvolvimento clínico, a monitorização atenta da ocorrência de RAM com o estabelecimento de sistemas efectivos de detecção, avaliação e compreensão de reacções adversas e de interacções medicamentosas. Em Portugal, as obrigações de Farmacovigilância de Ensaios Clínicos estão harmonizadas com as regras europeias através da **Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto**, e incluem os Investigadores e Promotores, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e o INFARMED. Adicionalmente, são complementadas pelas normas de orientação da Comissão Europeia incluídas no **Capítulo II do Volume 10 da EudraLex – Clinical Trials**.

Das suspeitas de RAM graves comunicadas pelos Investigadores aos Promotores, as inesperadas (**SUSAR**) são notificadas de forma expedita ao INFARMED, à CEIC, e aos restantes Investigadores. O INFARMED mantém os registos dessas SUSAR numa base de dados nacional (SVIG) que está em comunicação com o módulo de ensaios clínicos da base de dados europeia EudraVigilance, monitorizando os riscos em colaboração com as restantes autoridades competentes da União Europeia.

Os Promotores do ensaio enviam ao INFARMED e à CEIC um relatório anual de segurança (com uma lista de todas as suspeitas de RAM graves) e um relatório sobre a segurança da utilização do medicamento experimental e participação no ensaio clínico em causa, de modo a que toda a informação de segurança que cumpre os critérios de gravidade, independentemente da sua "expectabilidade", possa estar disponível para avaliação.

O actual sistema de monitorização de reacções adversas de medicamentos experimentais, com a clara definição de responsabilidades de todos os intervenientes nos ensaios clínicos e a partilha de informação sobre o perfil de segurança dos medicamentos experimentais, veio reforçar a confiança na realização de ensaios clínicos e na colocação no mercado de novos medicamentos.

Catarina Martins

Contacto no INFARMED em matéria de Farmacovigilância de Ensaios Clínicos:
farmacovigilancia.ec@infarmed.pt

Pontos-chave em interações medicamentosas... o doente dislipidémico

- Num doente a fazer uma estatina e/ou um fibrato, perante o aparecimento de **mialgias**, câibras ou fraqueza muscular, deve excluir-se rabdomiólise e, portanto, dosear-se a **creatina-fosfoquinase sérica**.
- Os doentes tratados com uma associação **estatina + fibrato** estão em maior risco de rabdomiólise.
- O **ezetimibe** aumenta a frequência das **RAM musculares** associadas às **estatinas**.
- Nos doentes sob **terapêutica crónica com um indutor ou um inibidor enzimático (ex.: anti-epilépticos, anti-retrovirais, rifampicina)**, a pravastatina tem baixo risco relativo de interações, pois é pouco ou nada metabolizada pelo sistema do citocromo P450. Os indutores enzimáticos tendem a **diminuir a eficácia das estatinas** e, pelo contrário, quando são descontinuados na presença daquelas, aumentam o risco de RAM, sobretudo musculares. Os efeitos da introdução ou retirada do indutor enzimático levam cerca de **2 a 3 semanas** a manifestar-se abertamente.
- Os **fibratos** são hipoglicemiantes, pelo que se deve ter particular atenção ao risco de **hipoglicemia** nos doentes tratados concomitantemente com antidiabéticos orais.

Promovem a **hiperlipidemia**:

- androgénios, tamoxifeno
- contraceptivos orais estroprogestativos, agentes hormonais de substituição para a menopausa
- corticosteróides
- imunossuppressores
- inibidores da protease do VIH

Adaptado, com a devida vénia, de La Revue Prescrire

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).

Plantas Medicinais de A a Z reacções adversas descritas

• **Confrei** (*Symphytum officinale*) [comfrey]

- hepatotoxicidade, incluindo possível carcinogénese e doença veno-oclusiva (ingestão)
- carcinogénese pancreática? (estudos em animais)

N.º citações Medline: 9

Principais usos descritos: tópico para equimoses, queimaduras e entorses

• **Crisântemo** (*Chrysanthemum parthenium*) [feverfew]

- síndrome tipo "privação" com a suspensão após uso durante vários anos (sintomas rebound, perturbações do sono, rigidez muscular e articular)
- taquicardia
- úlceras da mucosa oral
- dermatite
- possível potenciação dos anticoagulantes
- efeito emenagogo; não deve ser usado por grávidas, lactantes e crianças pequenas

N.º citações Medline: 35

Principais usos descritos: antipirético, antimigranoso; alívio de dores menstruais, artrite, dermatite; asma

• **Danshen** (*Salvia miltiorrhiza*) [danshen]

- anomalias da coagulação
- potenciação da varfarina

N.º citações Medline: 13

Principais usos descritos: vasodilatador; irregularidades menstruais, sintomatologia associada a hepatite, insónia

• **Dente-de-leão** (*Taraxacum officinale*) [dandelion]

- dermatite de contacto
- epigastralgias
- potencial toxicidade associada ao seu teor elevado em potássio e magnésio (altas doses)
- potenciação de efeito anticoagulante

N.º citações Medline: 5

Principais usos descritos: diurético, hipoglicemiante, estimulante do apetite; dispepsia, afecções hepato-biliares

Nota1:

Os principais usos referidos são os mais frequentemente descritos na literatura, independentemente da evidência de 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)".