

## Do Editor

*O tiocolquicosido, um relaxante muscular de uso comum, apresenta novas limitações posológicas e contraindicação na gravidez e aleitamento por risco de aneuploidia. Ainda neste Número: segurança das soluções para perfusão com hidroxietilamido, risco de hipermagnesiemia com nutrição parentérica, especialmente em recém-nascidos prematuros, segurança das terapêuticas da diabetes baseadas em GLP-1, prevenção da lipodistrofia no local de administração de medicamentos contendo insulina e novas restrições ao uso dos ergotamínicos. Na rubrica habitual de revisão de interações estão em foco as abordagens farmacológicas do acne.*

## Como posso notificar uma reação adversa?

### • Portal RAM

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

### • Fichas de Notificação para imprimir:

[www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM)

### • Impresso RSF

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

Tel.: 217 987 140 – Fax: 217 987 397

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

#### Unidade Regional de Farmacovigilância do Norte

Tel.: 225 513 681 – Fax: 225 513 682

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

### • OU

#### Unidade Regional de Farmacovigilância do Centro

Tel.: 239 480 100 – Fax: 239 480 117

E-mail: [ufc@aibili.pt](mailto:ufc@aibili.pt)

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

Tel.: 217 802 120 – Fax: 217 802 129

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

#### Unidade Regional de Farmacovigilância do Sul

Tel.: 217 971 340 – Fax: 217 971 339

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

## O que significam?!

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento (European Medicines Agency)
<b>FI</b>	Folheto Informativo
<b>PRAC</b>	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância
<b>RAM</b>	Reação Adversa Medicamentosa
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento

## Tiocolquicosido

(Coltramy!, Relmus, Tiocolquicosido Arrowblue, Tiocolquicosido Generis ; Adalgur N)

### Só curta duração e não na gravidez

O tiocolquicosido é um relaxante muscular indicado no tratamento de afecções musculares dolorosas. Em Portugal estão autorizados vários medicamentos contendo tiocolquicosido, para uso **oral** e **intramuscular** (Coltramy!, Relmus, Tiocolquicosido Arrowblue, Tiocolquicosido Generis e Adalgur N (associação com paracetamol)).

Foi desencadeada uma revisão de segurança pela Agência de Medicamentos Italiana no seguimento da análise de novos dados experimentais que sugerem que um metabolito do tiocolquicosido, designado por M2 ou SL59.0955, pode lesar as células durante a divisão celular, causando **aneuploidia** (número ou disposição anormal de cromossomas). De acordo com os dados disponíveis, os níveis de M2, após a administração oral de tiocolquicosido nas doses recomendadas, não parecem ser muito inferiores aos necessários para provocar aneuploidia. A aneuploidia, por sua vez, é um fator de risco para danos fetais e aborto espontâneo, redução da fertilidade masculina e, em teoria, pode aumentar o risco de desenvolvimento de cancro.

A EMA concluiu que, atendendo à evidência disponível, a relação benefício-risco destes medicamentos mantém-se no entanto positiva, desde que sejam implementadas medidas de **minimização do risco** apropriadas. Para garantir a utilização mais segura possível destes medicamentos, emitiu recomendações de restrição da dose máxima e duração do tratamento, de inclusão de contraindicações da utilização na gravidez, no aleitamento, em mulheres em idade fértil que não usem nenhum método contraceptivo, em crianças e no tratamento de situações crónicas.

Assim, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

- O tiocolquicosido para uso sistémico só é recomendado para o tratamento adjuvante de contraturas musculares agudas em patologias vertebrais, em **adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos**.
- **Não** é recomendado para o tratamento **prolongado**.
- Para as **formulações orais**, a dose máxima é de 8 mg de 12 em 12h, durante um período que **não deve exceder os 7 dias consecutivos**.
- Para as **formulações intramusculares**, a dose máxima é de **4 mg de 12 em 12h, durante 5 dias**.
- **Não** deve ser administrado durante a **gravidez**, o **aleitamento** ou a mulheres em idade **fértil** que não utilizem meios contraceptivos.
- O tratamento dos doentes com tiocolquicosido por via sistémica deve ser **revisto** na próxima consulta.
- Os **farmacêuticos** devem encaminhar os doentes com prescrições de repetição de tiocolquicosido para o médico prescriptor.

Estas recomendações não se aplicam aos medicamentos com tiocolquicosido para aplicação tópica, aliás não comercializados em Portugal, uma vez que com aqueles não são produzidos níveis de M2 que possam afetar o material genético das células.

Os medicamentos contendo tiocolquicosido passarão a conter o **triângulo preto** (ver N.º anterior).

## Soluções para Perfusão contendo Hidroxietilamido (HES) Contraindicações e precauções



A EMA finalizou a revisão de segurança de todas as soluções contendo hidroxietilamido (HES). Trata-se de expansores de volume utilizados para substituir a perda de fluidos no **tratamento e profilaxia da hipovolemia**, iminente ou manifesta, bem como do **choque hipovolémico** em doentes críticos e, em particular com sépsis, queimaduras, lesões traumáticas ou submetidos a cirurgia.

No seguimento da publicação de alguns estudos recentes que comparam as HES com outros expansores de volume, em doentes críticos, surgiram várias questões de segurança. Um estudo comparou a utilização das HES com a de acetato de Ringer (outro expansor de volume) em doentes com sépsis grave e demonstrou que os doentes tratados com HES tiveram maior risco de morte e de necessidade de terapêutica de substituição da função renal.<sup>1</sup> Os resultados deste estudo foram semelhantes aos de um estudo anterior em doentes com sépsis grave.<sup>2</sup> Por outro lado, um terceiro estudo realizado em 7.000 doentes em cuidados intensivos, comparou a utilização das HES com soluções salinas, revelando uma maior necessidade de terapêutica de substituição da função renal para os doentes tratados com HES, embora sem maior risco de morte.<sup>3</sup>

A EMA e o Infarmed, relativamente às soluções contendo HES, recomendam aos Profissionais de Saúde:

- **Apenas** podem ser utilizadas no tratamento da hipovolemia devida à **perda aguda de sangue** e quando a utilização dos **crystaloides não for suficiente**.
- **Não** devem ser utilizadas em doentes com **sépsis, queimaduras ou em estado crítico**, devido ao aumento dos riscos de lesão renal e mortalidade.
- Estão **contraindicadas** em doentes com **insuficiência renal ou em diálise** e a sua utilização deve ser interrompida ao primeiro sinal de lesão renal (foi notificada uma maior necessidade de diálise 90 dias após a administração de HES).
- Estão **contraindicadas** em doentes com **coagulopatia grave** e a sua utilização deve ser interrompida ao primeiro sinal de coagulopatia.
- Devem ser utilizadas na **menor dose eficaz** e durante o **menor período de tempo** (inferior a 24h).
- Deve ser efetuada **monitorização hemodinâmica contínua** para que a perfusão possa ser interrompida assim que forem alcançados os níveis adequados.
- Deve ser efetuada uma **monitorização** da função **renal**.
- Em casos de **administração repetida**, os parâmetros da **coagulação** devem ser cuidadosamente monitorizados.
- Não existem dados robustos de segurança a longo prazo na utilização em doentes com **lesões traumáticas ou sujeitos a cirurgia**, pelo que o benefício da utilização de HES deve ser avaliado face à ausência de dados de segurança a longo prazo, devendo ser consideradas outras alternativas terapêuticas (serão realizados estudos adicionais de utilização para estes contextos).

**Margarida Guimarães**

<sup>1</sup> Perner, A. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367(2):124-134.

<sup>2</sup> Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358(2):125-39.

<sup>3</sup> Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care; N Engl J Med 2012; 367(20):1901-11.

## Numeta G13%E e Numeta G16%E Risco de Hipermagnesiemia



As preparações para **nutrição parentérica** Numeta G13%E foram associadas a casos de hipermagnesiemia assintomática ocorridos em **bebés prematuros**, o que desencadeou uma revisão de segurança levada a cabo pela EMA.

A empresa titular de AIM de Numeta identificou 14 casos de hipermagnesiemia associados a Numeta G13%E, em que os níveis de magnésio variaram entre 1,025 mmol/L e 1,5 mmol/l sem que tenham sido identificados sinais ou sintomas em nenhum dos casos.

As conclusões desta revisão ditaram a **suspensão da AIM** do medicamento **Numeta G13%E**. A empresa responsável já tinha desencadeado uma recolha voluntária do mercado desta formulação, uma vez que a sua investigação inicial indicava que este medicamento continha níveis de magnésio mais elevados do que os descritos nas recomendações disponíveis para recém-nascidos prematuros. A suspensão irá vigorar até que a composição de Numeta G13%E seja **reformulada para diminuir o teor em magnésio**.

Os níveis adequados de magnésio para recém-nascidos prematuros não estão estabelecidos, embora algumas normas de orientação clínica indiquem os valores de 0,15-0,25 mmol/kg/dia e 0,2 mmol/kg/dia para recém nascidos de termo até 1 ano de idade, e de 0,15-0,25 mmol/kg/dia e 0,1 mmol/kg/dia para crianças entre 1 e 2 anos de idade.<sup>1-3</sup>

Não existem no mercado outras preparações para nutrição parentérica com indicação em recém-nascidos prematuros, embora aquelas possam ser preparadas individualmente pelo hospital à medida das necessidades.

A formulação de Numeta G16%E, utilizada em recém-nascidos de termo e crianças até aos 2 anos, também foi incluída nesta revisão de segurança para avaliação do seu teor em magnésio, tendo sido concluído que o seu perfil benefício/risco se mantém positivo. Contudo, os profissionais de saúde devem estar atentos ao potencial risco de hipermagnesiemia, o qual está aumentado em bebés com função renal diminuída e naqueles cujas mães tomaram suplementos de magnésio antes do parto.

Assim, o Infarmed recomenda aos profissionais de saúde:

### **Para o Numeta G13%E**

- A preparação individual das soluções para nutrição parentérica destinadas a bebés prematuros, enquanto vigorar a suspensão deste medicamento. A suspensão vai manter-se até que esteja disponível uma formulação alterada com inferior teor em magnésio.

### **Para o Numeta G16%E**

- A monitorização dos níveis sanguíneos de magnésio e dos restantes eletrólitos, antes de cada administração e a intervalos regulares, durante a utilização deste medicamento em recém-nascidos de termo e crianças até 2 anos.

**Joana Oliveira**

<sup>1</sup>Canada T et al. Parenteral Nutrition Handbook. Silver Spring, Maryland: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2009; 167.

<sup>2</sup> Mirtallo et al. Safe Practices for Parenteral Nutrition. JPEN 2004; 28: S 39 – S 70.

<sup>3</sup> Koletzko B et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatric Gastroenterology Nutrition 2005; 41:S1-S87.

## ÍNDICE REMISSIVO DO BOLETIM EM LINHA

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA/INDICE](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/INDICE)

## Terapêuticas baseadas em GLP-1

### Revisão de segurança



A EMA finalizou uma revisão de segurança das terapêuticas baseadas em GLP-1, usadas no tratamento da diabetes tipo 2, tendo concluído que os dados atualmente disponíveis **não** confirmam um **risco aumentado de efeitos adversos pancreáticos**. As terapêuticas baseadas em GLP-1 (exenatido, liraglutido, lixisenatido, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, vildagliptina) incluem os inibidores da dipeptidil peptidase (DPP 4) e os agonistas do peptídeo-1 semelhante ao glucagom (GLP-1), conhecidos por miméticos da incretina.

A revisão de segurança destes medicamentos foi iniciada após a publicação de um estudo cujos dados sugeriam um possível aumento de pancreatite e de alterações em células pré-cancerígenas, em doentes com diabetes tipo 2 em tratamento com estes medicamentos.<sup>1</sup> No entanto, após revisão da publicação e consulta de um grupo de peritos, a EMA considerou que o estudo teve uma série de limitações metodológicas e potenciais fontes de viés que impedem uma interpretação fiável dos resultados. Da revisão de todos os dados disponíveis, a EMA concluiu não existir alteração na evidência relativa ao risco de efeitos adversos pancreáticos associados ao uso destes medicamentos; os dados dos ensaios clínicos também não indicam um risco aumentado de cancro pancreático. No entanto, devido ao mecanismo de ação (estimulação das células beta ou supressão das células alfa) permanecem dúvidas relativamente ao efeito sobre o pâncreas na utilização a longo prazo.

Como o número de notificações é demasiado pequeno para se poderem tirar conclusões definitivas, a EMA irá continuar a recolher dados sobre este assunto, em estreita colaboração com os titulares de AIM. Além disso, são esperados, na primavera de 2014, os primeiros resultados de dois grandes estudos independentes (a decorrer desde 2011 e financiados pela Comissão Europeia) sobre o perfil de risco dos tratamentos para a diabetes, mais especificamente em relação ao pâncreas.

**Catarina Costa**

<sup>1</sup> Butler et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas With incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013 Jul; 62(7):2595-604.

## Errata



No Quadro de posologia do artigo “Paracetamol para perfusão” do N.º 2 de 2013, na terceira coluna da esquerda, onde se lê “Dose por administração”, deverá ler-se “Volume por administração”. Assim:

### secção 4.2 – posologia e modo de administração

Peso do doente	Dose por administração	Volume por administração	Volume máximo (10 mg/ml) por administração de acordo com o limite superior do intervalo de peso (ml)***	Dose máxima diária**
≤ 10 kg*	7,5 mg/kg	0,75 ml/kg	7,5 ml	30 mg/kg
> 10 kg até ≤ 33 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	49,5 ml	60 mg/kg sem exceder 2 g
> 33 kg até ≤ 50 kg	15 mg/kg	1,5 ml/kg	75 ml	60 mg/kg sem exceder 3 g
> 50 kg com fatores de risco hepáticos adicionais	1 g	100 ml	100 ml	3 g
> 50 kg sem fatores de risco hepáticos adicionais	1 g	100 ml	100 ml	4 g

\* Recém nascidos prematuros: não estão disponíveis dados de segurança e eficácia para os recém nascidos prematuros (ver secção 5.2).

\*\* Dose máxima diária: A dose máxima diária apresentada destina-se a doentes que não estão a receber outros medicamentos contendo paracetamol, devendo ser ajustada em conformidade caso tal se verifique.

\*\*\* Doentes com peso menor necessitarão de volumes mais pequenos.

## Lipodistrofia no Local de Administração de Insulina

### Reforçar informação aos diabéticos



A lipodistrofia local associada à administração de insulinas, frequente nos diabéticos, é uma reação adversa não inesperada mas cuja ocorrência pode ser **minimizada**. De acordo com a informação dos resumos das características dos medicamentos contendo insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção, mas a **variação constante do local de administração** pode contribuir para atenuar ou prevenir este tipo de reação. A lipodistrofia pode interferir na terapêutica retardando a absorção da insulina.

Ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foram notificados durante este ano casos de lipodistrofia a insulinas de marcas diversas, nos quais transparecia poder ter havido algum défice de informação dos doentes sobre como a evitar e que deveriam informar um profissional de saúde sobre a sua ocorrência. A **informação** ao doente sobre como administrar a insulina parece ser veiculada por um profissional de saúde na primeira prescrição, verificando-se com o passar do tempo que o doente se vai **esquecendo** de que não deve proceder à injeção sempre no mesmo local. Parece ainda verificar-se que os **locais de administração** da insulina nem sempre serão regularmente **observados** pelos profissionais de saúde na tentativa de identificar lipodistrofia.

Relativamente às **canetas** utilizadas pelos doentes para a administração da insulina, verificaram-se casos de troca de agulhas (por exemplo, agulhas de 5 mm em vez de 8 mm), bem como de utilização de agulhas tortas ou ainda de utilização da mesma agulha um número elevado de vezes.

É recomendável que seja feito um reforço constante da informação sobre prevenção da lipodistrofia pelos profissionais de saúde que têm acesso ao doente, tanto nas prescrições como nas dispensas de repetição e não apenas na instituição inicial da terapêutica. É também relevante fazer uma observação regular das canetas e agulhas, bem como dos locais de administração, por exemplo aproveitando ocasiões de rotina em que se solicite ao doente que exemplifique como autoadministra a insulina. Estas podem também ser ocasiões ideais para ajudar o doente a fazer a sua própria automonitorização.

Para a melhor prevenção possível da ocorrência de lipodistrofia no local de administração de insulina, é fundamental, aquando da sua prescrição, dispensa e administração, a colaboração entre todos os profissionais de saúde envolvidos, os doentes e, se for o caso, os seus cuidadores.

**Fátima Pereira de Bragança**

## Notificação online de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde e utentes



O Portal RAM permite a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes, mediante o preenchimento de um formulário específico para cada um destes tipos de notificadores.

## Derivados da Ergotamina Restrição de utilização



A EMA finalizou uma avaliação de segurança dos medicamentos contendo derivados da ergotamina (**di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotóxina, nicergolina e di-hidroergocriptina**), concluindo que não devem continuar a ser utilizados no tratamento de doenças relacionadas com a circulação sanguínea, distúrbios de memória e percepção ou prevenção de enxaquecas, atendendo a que, nestas indicações, os riscos são superiores aos benefícios. Esta conclusão baseou-se em dados que revelaram um risco aumentado de fibrose e de ergotismo (manifestações de sobredosagem prolongada de ergotamina como, por exemplo, espasmos e vasoconstrição nas extremidades).

Assim, os medicamentos com derivados de ergotamina que estão autorizados apenas para o tratamento de doenças relacionadas com a **circulação** sanguínea, distúrbios de **memória** e **percepção** ou **prevenção de enxaquecas** serão **suspensos** na União Europeia.

Já aos medicamentos autorizados noutras indicações (não abrangidas por esta revisão) como o tratamento da doença de Alzheimer, o tratamento agudo da enxaqueca (e não prevenção) e, como é o caso de Portugal, o tratamento da doença de Parkinson e da demência nos idosos, não se aplicam as recomendações da EMA, pelo que continuarão autorizados e podem ser utilizados nas indicações aprovadas. Em Portugal, os medicamentos com estas **indicações**, que **permanecem inalteradas**, são o **Striatal (di-hidroergocriptina)** e o **Sermion 30 (nicergolina)**.

Face à revisão agora concluída, a EMA e o Infarmed reiteram as seguintes recomendações aos Profissionais de Saúde:

- Os medicamentos contendo di-hidroergocristina, di-hidroergotamina, di-hidroergotóxina, nicergolina ou di-hidroergocriptina não devem ser utilizados para as seguintes indicações:
  - Tratamento sintomático de patologias crónicas da função cognitiva ou perturbações neurosensoriais nos idosos (excluindo doença de Alzheimer e outras demências).
  - Tratamento auxiliar da claudicação intermitente na doença oclusiva arterial periférica sintomática (DAOP estadio II).
  - Tratamento auxiliar da doença de Raynaud.
  - Tratamento auxiliar da acuidade visual diminuída e distúrbios no campo visual de origem vascular.
  - Retinopatias agudas de origem vascular.
  - Profilaxia da enxaqueca.
  - Hipotensão ortostática.
  - Tratamento sintomático da insuficiência veno-linfática.
- O tratamento dos doentes com estes medicamentos para estas indicações deve ser revisto.

**Margarida Guimarães**

A partir de agora  
também poderá  
aceder aos Alertas  
e Novidades através  
das páginas do Infarmed

no LinkedIn



e Twitter



## Interações a lembrar! Doentes com acne



- Medicamentos que **causam ou agravam as erupções acneiformes** e que **antagonizam os medicamentos antiacneicos**:
  - agentes androgénicos
    - testosterona
    - danazol
    - DHEA (de-hidroepiandrosterona)
  - contraceptivos hormonais com progestativos de ação androgénica
  - noretisterona, levonorgestrel, linestrol, dienogeste, norgestrel
  - agonistas e antagonistas da gonadorelina
  - ulipristal
  - gonadotrofinas humanas menopáusicas (ex.: menotrofina)
- corticoides incluindo dérmicos
- antineoplásicos como cetuximab, metotrexato, etc.
- imunossuppressores como tacrolimus, sirolimus, everolimus, micofenolato
- antiepiléticos como os barbitúricos, fenitoína, ácido valproico
- isotretinoína no início do tratamento
- lopinavir
- isoniazida
- lítio
- agentes antitiroideus
- dilitiazem
- produtos iodados
- vitamina B12
- etc.
- As principais interações medicamentosas dos **antiacneicos tópicos** estão relacionadas com os seus efeitos **irritantes** ou **fotossensibilizantes**.
- Efeitos **indesejáveis** dos **retinoides** potenciados por:
  - medicamentos fotossensibilizantes em geral
  - vitamina A
  - medicamentos que induzam hiperlipidemia
  - medicamentos que causem ideação depressiva ou mesmo suicidária
- **Retinoides + antibióticos tipo “ciclina”**: risco de hipertensão intracraniana
- **“Ciclinas”**
  - Absorção diminuída por:
    - ferro, zinco, cálcio
    - antiácidos
    - colestiramina
    - didanosina
    - estrôncio
    - ...
  - Podem **potenciar** (aumento da biodisponibilidade):
    - digoxina
    - metotrexato
    - ciclosporina
    - tacrolimus
  - Podem **diminuir** a biodisponibilidade do antimalárico:
    - **atovaquona**

Secção elaborada com a devida vénia:  
La revue Prescrire

**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)

Para novidades e publicações, registe-se! [www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/REGISTAR)