

Fluconazol: Possíveis *outcomes* adversos na gravidez



Leitura Rápida

Devido a um possível risco aumentado de abortos e nados-mortos, a utilização de fluconazol durante a gravidez deverá ficar reservada para situações excepcionais, conforme refletido na nova redação do RCM de todas as formulações do medicamento.

O fluconazol é um antimicótico triazólico, indicado na profilaxia e tratamento de infeções provocadas por fungos. O seu mecanismo de ação primário consiste na inibição do citocromo P-450 fúngico, sendo que o fluconazol é mais seletivo para aquele do que para as enzimas do citocromo P-450 dos mamíferos. In vitro, exhibe atividade antifúngica contra a maior parte das espécies comuns de *Candida*, entre outros fungos.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) terminou a avaliação de um sinal (suspeita de problema de segurança) relativo à ocorrência de abortos espontâneos e nados-mortos com fluconazol, em que foi tida em conta toda a evidência disponível, incluindo a revisão e avaliação de um estudo de coorte baseado em registos (Mølgaard-Nielsen D et al, 2016)¹ e restante literatura, bem como a revisão cumulativa de casos provenientes de ensaios clínicos e de utilização pós-comercialização.

O PRAC considerou que **não existem dados suficientes que justifiquem a inclusão de uma advertência para o uso de contraceção** em doentes a utilizar fluconazol, mas os titulares de AIM deverão submeter alterações aos textos da secção 4.6 dos RCM de fluconazol em todas as suas formulações, como medidas de minimização do risco de aborto espontâneo e nados-mortos.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Um estudo observacional sugeriu um risco aumentado de aborto espontâneo em mulheres tratadas com fluconazol durante o primeiro trimestre.

Foram notificadas anomalias congénitas múltiplas (incluindo braquicefalia, displasia das orelhas, fontanela anterior gigante, arqueamento femoral e sinostose rádio-humeral) em crianças cujas mães foram tratadas durante pelo menos três meses com doses elevadas (400-800 mg/dia) de fluconazol para a coccidiodomicose. Não é clara a relação entre a utilização de fluconazol e estes acontecimentos.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A não ser que seja estritamente necessário não devem ser utilizados na gravidez tratamentos de curta duração e doses padrão de fluconazol.

Não deve ser utilizado durante a gravidez fluconazol em doses elevadas e/ou em tratamentos prolongados exceto para situações de infeções potencialmente fatais.

Sílvia Duarte

Referência:

¹ Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. Mølgaard-Nielsen D et al, JAMA 2016; 315(1); 58-67.

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Apoio Editorial: Leonor Nogueira Guerra

Corpo Redatorial: Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. – Comissão de Avaliação de Medicamentos
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades
nas páginas do Infarmed

no LinkedIn

e Twitter

Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se aqui

Notificações de Reações Adversas a Medicamentos Em Portugal 2016



Leitura Rápida

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Portugal atingiu uma fase de maturidade, com quase cinco mil e setecentas notificações anuais de RAM

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) rececionou, em 2016, 5.698 notificações de suspeita de RAM (reação adversa a medicamento), o que corresponde a uma evolução crescente desde 2005 (Gráfico 1).

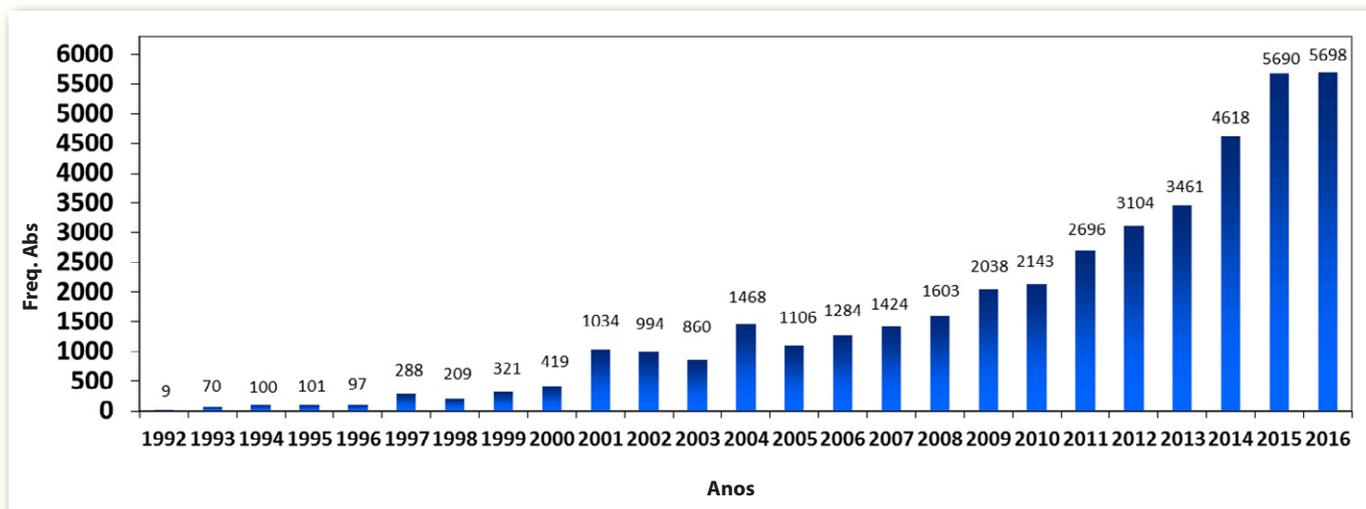


Gráfico 1. Número de notificações de suspeita de RAM rececionadas pelo SNF, por ano.

Quase metade das notificações foi enviada diretamente pelos profissionais de saúde e utentes, sendo que os restantes 51% chegaram indiretamente via Titulares de AIM, vulgo "Indústria" (Gráfico 2).

Na via direta de profissionais de saúde e utentes, as notificações de médicos constituíram a maioria (38%), seguidas das dos farmacêuticos (26%) e dos utentes (11%).

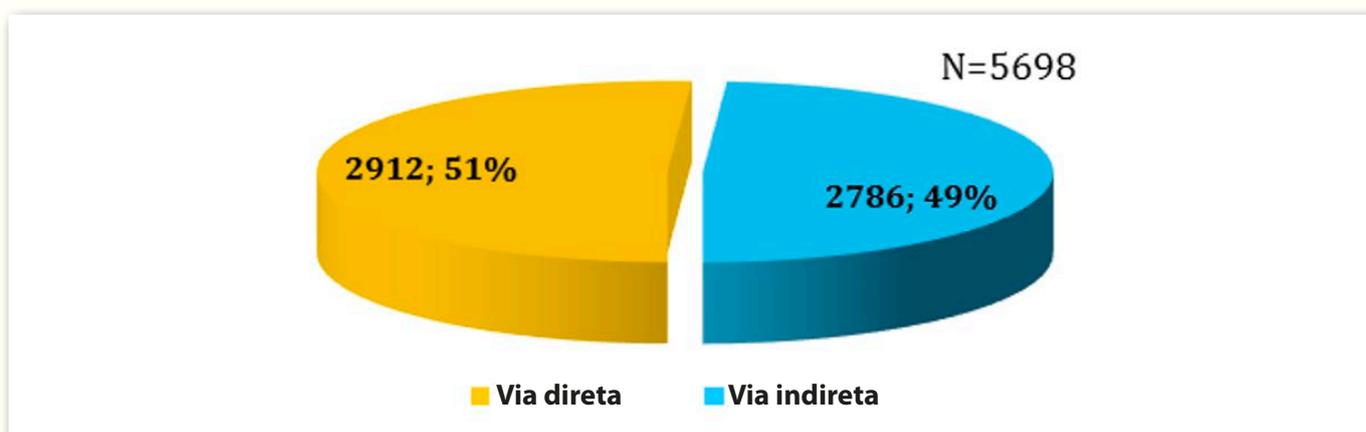


Gráfico 2. Notificações de suspeita de RAM rececionadas pelo SNF em 2016, por tipo de notificador.

Em termos de gravidade das notificações, verificou-se que nas recebidas por via direta (profissionais de saúde e utentes) 1.665 (57%) corresponderam a notificações graves e que 2.768 notificações da via indústria (99%) foram consideradas graves. A proporção de graves na via indústria apresentou uma proporção idêntica (99%) à de 2015, o que era de esperar, dado que os requisitos legais estabelecem que os Titulares de AIM apenas têm de notificar (salvo algumas exceções) as RAM graves.

A distribuição, pela respetiva região geográfica*, das 2.912 notificações recebidas diretamente de profissionais de saúde e utentes, assim como a proporção em termos de gravidade das mesmas, pode observar-se no Gráfico 3.

* Desde 1 de Janeiro de 2017 o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) passou a ser constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., que o coordena (e processa os casos de RAM ocorridos nos Açores e na Madeira, bem como os casos ocorridos nalguns concelhos do distrito de Lisboa), e por sete Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): a Unidade de Farmacovigilância do Porto, a Unidade de Farmacovigilância de Coimbra, a Unidade de Farmacovigilância de Lisboa, a Unidade de Farmacovigilância de Setúbal e Santarém, a Unidade de Guimarães, Unidade da Beira Interior e a Unidade do Algarve e Alentejo. Essa estrutura não era ainda a existente em 2016.

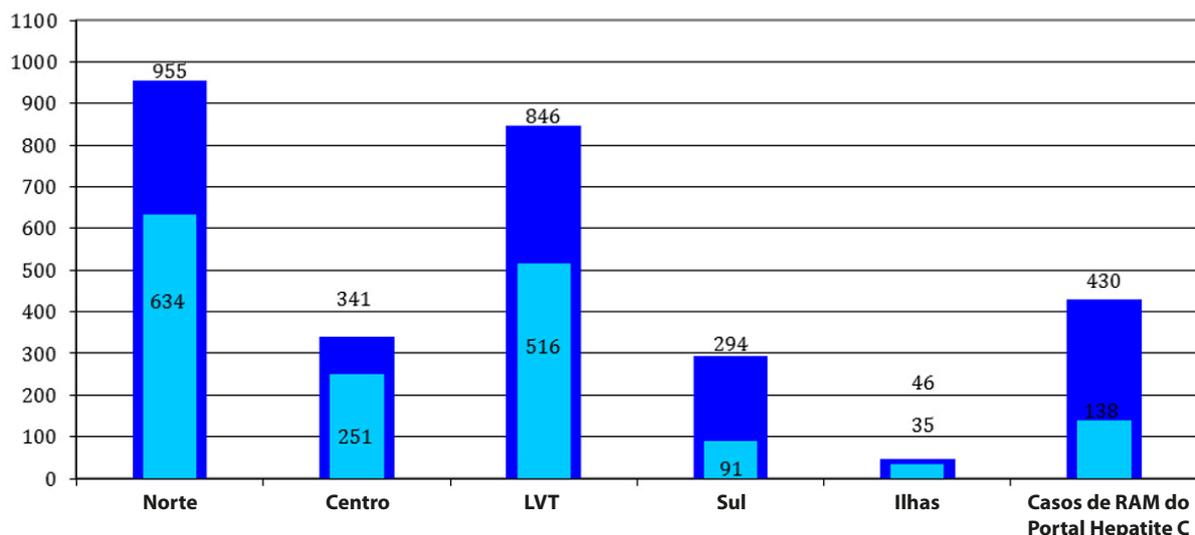


Gráfico 3. Notificações de RAM provenientes de profissionais de saúde e utentes, rececionadas pelo SNF em 2016, por região de origem e critério de gravidade.

Partindo para uma análise ao nível da categorização das reações adversas, procedeu-se ao apuramento dos grupos sistémicos envolvidos nas reações de cada caso de suspeita de RAM. Tais grupos sistémicos correspondem, no MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), a uma análise ao nível hierárquico *Primary SOC (System Organ Class) term*. Do somatório de todos os casos, destacaram-se as seguintes SOC: **General disorders and administration site conditions, Skin and subcutaneous tissue disorders, Gastrointestinal disorders e Nervous system disorders**. No seu conjunto, as quatro SOC acima representaram **48%**, em contraposição com os 52% das restantes vinte e duas SOC.

Para a análise dos medicamentos suspeitos ou interatuantes presentes nos casos de RAM foram apuradas as respetivas ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Os cinco grupos ATC mais representativos em 2016 corresponderam só por si a 53% das notificações (Gráfico 4). Relativamente a 2015, as ATC mais representativas mantiveram-se, sobressaindo **os antineoplásicos e os antivirais**. Estes dois grupos correspondem, com efeito, a medicamentos de área terapêutica de intensa inovação e destinados a patologias complexas e habitualmente alvo de polimedicação.

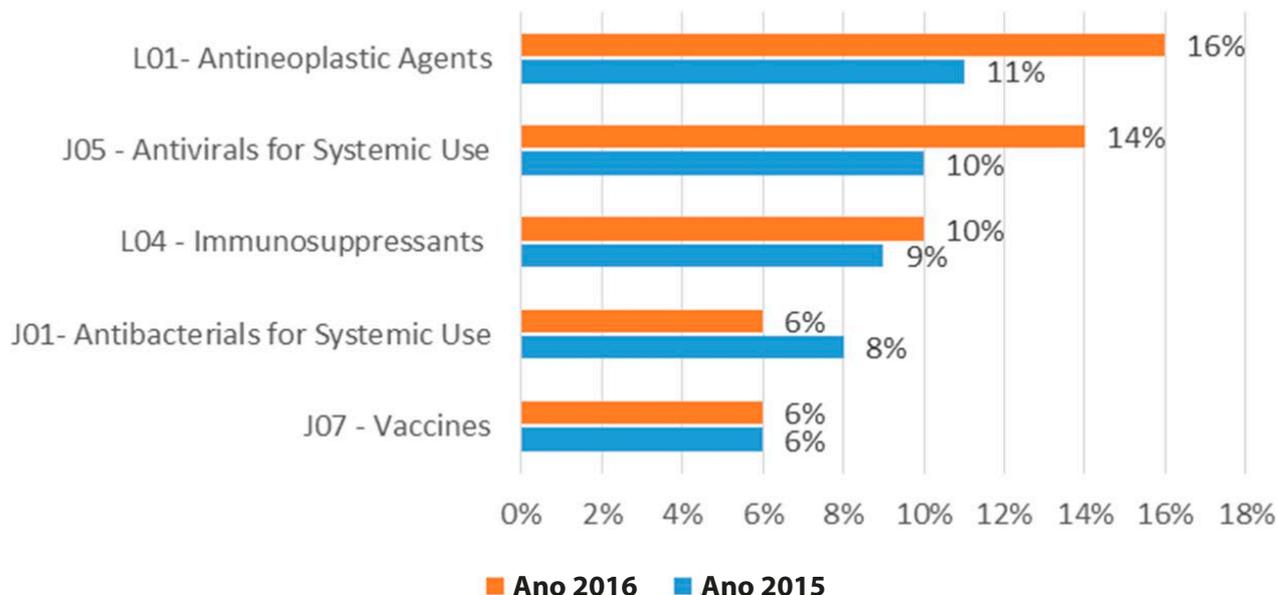


Gráfico 4. As cinco ATCs mais frequentemente envolvidas nas notificações de RAM rececionadas em 2016 (53% do total (N=3454)).

RAM na Literatura

Numeracia e percepção de benefício-risco



A percepção da relação benefício-risco de um novo medicamento poderá ser influenciada pelo nível de numeracia dos doentes e pela forma como a informação é transmitida

A ordem e quantidade de informação fornecida aos doentes influenciam a sua percepção de risco. Ao contrário da maioria dos estudos que têm avaliado a percepção de risco dos doentes decorrente da leitura de materiais escritos, este estudo foi observar o efeito de várias estratégias de comunicação oral relativamente à descrição de um novo medicamento e em doentes com numeracia variável.

A percepção do valor do novo medicamento foi medida pedindo aos 389 doentes que participaram no estudo que, após escutarem uma versão oral distribuída aleatoriamente, indicassem se os riscos superavam os benefícios, se se encontravam equilibrados ou se, pelo contrário, os benefícios superavam os riscos.

Segundo os autores, os resultados sugerem que, no caso dos doentes com numeracia subjetiva média ou elevada, o valor do medicamento é percecionado como sendo superior (benefícios superiores aos riscos) quando, a uma breve apresentação dos benefícios, se segue uma descrição extensa dos respetivos efeitos adversos. Outras estratégias comunicacionais, incluindo fornecer mais informação sobre benefícios, não resultaram numa percepção tão positiva do medicamento nos doentes com numeracia média-elevada.

Subjective Numeracy and the Influence of Order and Amount of Audible Information on Perceived Medication Value.
Fraenkel L et al. *Medical Decision Making* Vol 37, Issue 3, 2017.

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Abacavir + Lamivudina Mylan (abacavir + lamivudina)	<i>Materiais educativos dirigidos aos profissionais de saúde</i> Reações de Hipersensibilidade (RHS) associadas ao Abacavir – 1.ª Versão Para todos os médicos com experiência no tratamento do HIV, diretores de serviço de infeciologia e medicina interna dos hospitais, bem como diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares Publicado a 29-03-2017

Compilado por Magda Pedro

O que significam?

AIM Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** *Marketing Authorisation*

EMA Agência Europeia do Medicamento – do inglês *European Medicines Agency*

FI Folheto Informativo – em inglês *PIL Patient Information Leaflet*

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** *Adverse Drug Reaction*

RCM Resumo das Características do Medicamento (vulgo “bula”) – em inglês **SmPC** *Summary of Product Characteristics*