

## Capecitabina

### Interação potencialmente fatal com a Brivudina



*A capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não citotóxico, indicado para o tratamento adjuvante em várias condições oncológicas, que funciona como precursor da porção citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU). A brivudina é um antivírico, indicado para o tratamento precoce de infeções causadas pelo vírus herpes zoster. Os doentes submetidos a tratamentos oncológicos possuem um sistema imunitário débil, o que potencia possíveis infeções virais causadas por aquele vírus. No caso de ocorrência de infeção, existe um risco de toma concomitante dos referidos fármacos.*

Durante as atividades de farmacovigilância de rotina, foram notificados 4 casos fatais de interação entre capecitabina e brivudina. Esta interação resulta da inibição irreversível do bromoviniluracilo, principal metabolito da brivudina, que por sua vez inibe a di-hidropirimidina desidrogenase, levando a um **aumento da ação terapêutica da capecitabina e consequentemente, dos níveis séricos do 5-fluorouracilo**. Em concentrações elevadas, o 5-fluorouracilo é tóxico podendo causar várias reações adversas, incluindo reações fatais, nomeadamente do foro hematológico e digestivo.

Para evitar as potenciais interações é necessário **assegurar os tempos de washout** a seguir referidos:

- Se o doente está em terapêutica com a capecitabina, deve-se aguardar **24 horas até iniciar a toma da brivudina**;
- Se o doente está em terapêutica com a brivudina, deve-se aguardar **4 semanas** entre a última dose de brivudina e o **início da terapia com capecitabina**.
- Apesar de já terem sido implementadas medidas para minimização deste risco, incluindo uma comunicação direta aos profissionais de saúde ([DHPC](#)) e um aviso na cartonagem dos medicamentos contendo brivudina, estas revelaram-se insuficientes, pelo que serão reforçadas as precauções relativas a esta interação através da alteração do RCM dos medicamentos contendo capecitabina nas secções 4.3 Contraindicações, 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação, bem como do FI, na secção 2.

Lúcia Lourenço, Catarina Carreiro

## FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Fernanda Marques, Magda Pedro, Márcia Silva, Miguel Antunes, Sílvia Duarte

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.  
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: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

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

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed

LinkedIn

Twitter

Facebook

Para novidades e publicações,  
bastam trinta segundos do seu tempo:  
[registre-se aqui!](#)

**Leitura Rápida**

A biotina, especialmente em doses mais elevadas, em crianças e/ou em contexto de disfunção renal, pode interferir com os resultados de testes laboratoriais, nomeadamente testes da troponina (risco de falsos negativos) e função tiroideia.

*A biotina (também conhecida como vitamina B7 ou, anteriormente, como vitamina H) é uma vitamina solúvel em água que atua como co-fator para várias carboxilases. Em doses que variam entre 12,5 µg e 20 mg, é utilizada como suplemento alimentar (geralmente numa perspetiva de saúde do cabelo e unhas) e como medicamento, incluindo em terapêutica off-label na esclerose múltipla e em crianças com doenças metabólicas congénitas (em ambos os casos em doses elevadas).*

A primeira comunicação de segurança relacionada com o potencial de interferência da biotina em testes laboratoriais foi feita pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2017. Destacava-se então que a biotina no sangue ou noutras amostras retiradas de doentes que consumiam elevadas quantidades daquele suplemento poderia causar resultados clinicamente incorretos em testes laboratoriais. Em janeiro de 2018, a Dinamarca validou este sinal na UE.

A biotina apresenta um potencial de interferência em testes laboratoriais clínicos no caso de doses unitárias de  $\geq 150 \mu\text{g}$  (uso oral) ou de  $\geq 60 \mu\text{g}$  (uso parentérico).

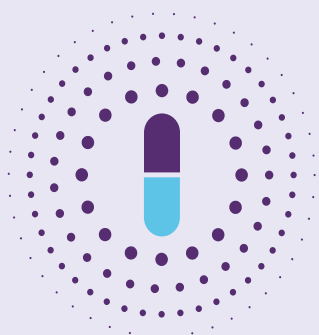
Considerando os dados disponíveis, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) recomendou alterações aos textos de RCM (e respetivos Folhetos Informativos):

**4.4. Advertências e precauções especiais de utilização**

Interferência com exames clínicos laboratoriais

A biotina pode interferir com exames clínicos laboratoriais baseados na interação biotina/estreptavidina, conduzindo a resultados de testes falsamente diminuídos ou falsamente aumentados, consoante o ensaio. O risco de interferência é maior em crianças e doentes com compromisso renal e aumenta para doses maiores de biotina. Na interpretação de resultados de exames laboratoriais, deve ser tida em consideração a possível interferência da biotina, especialmente se se observar incoerência com os aspetos clínicos (por exemplo, resultados de testes de diagnóstico da tiroide para a doença de Graves em doentes assintomáticos a tomar biotina, ou resultados falsos negativos no teste de troponina em doentes com enfarte do miocárdio a tomar biotina). Nos casos em que se suspeita da interferência da biotina, devem ser utilizados, se disponíveis, testes alternativos não suscetíveis a esta interferência. Os técnicos do laboratório devem ser informados quando forem solicitados exames laboratoriais em doentes a tomar biotina.

Maria Manuel Teixeira, Margarida Duarte



# Portal **RAM**

## Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

**Notifique reações adversas [aqui](#).**

**Esclareça dúvidas sobre utilização do Portal [aqui](#).**



### Vacina DTPa não associada a autismo

Existem poucos estudos sobre os efeitos na mãe e na criança da vacinação pré-natal anti-tétano, difteria e tosse convulsa (*Pertussis acellular*) – DTPa. Os autores estudaram retrospectivamente uma coorte de pares mãe-criança na sequência de parto numa amostra de hospitais californianos. Registou-se um diagnóstico de perturbação do espectro do autismo em 1,6% das crianças (1341), sendo que a taxa de incidência foi de 3,78 por 1000 pessoas-ano no caso dos pares vacinados e de 4,05 por 1000 pessoas-ano no caso dos pares não vacinados. A imunização pré-natal não esteve portanto associada a maior risco de ocorrência de perturbação do espectro do autismo, o que vem **reforçar as recomendações de vacinação de mulheres grávidas para proteger os bebés**, os quais têm maior risco de complicações fatais caso contraíam tosse convulsa.

**Becerra-Culqui TA et al. Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3).doi: 10.1542/peds.2018-0120**

### Fatores de risco de RAM na instituição de terapêutica antirretroviral

No contexto de três serviços de saúde pública brasileiros especializados em VIH/SIDA, os autores avaliaram a prevalência de RAM em 399 doentes que iniciavam *Highly Active Antiretroviral Therapy* (**HAART**). As reações **neurológicas** foram as mais frequentes. De uma forma geral, os doentes com probabilidade mais baixa de RAM tinham mais de 33 anos de idade, contagens de CD4 >200 células/mm<sup>3</sup> e/ou qualidade de vida com maior domínio físico ou maior autonomia. O **sexo feminino** e o uso de **drogas ilícitas** associou-se a **maior probabilidade** de RAM.

**Mendes JC et al. Adverse reactions associated with first-line regimens in patients initiating antiretroviral therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. doi: 10.1007/s00228-018-2472-y.**

## 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 – em inglês **SPC** ou **SmPC** *Summary of Product Characteristics*

## Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



| DCI<br>Medicamento                                                | Público-alvo                                                                                                                                                                                                                                                                                | Que comunicação?<br>Data de publicação <i>online</i>                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fenspirida</b><br>Pneumorel<br>Pneumorel retard                | <b>Médicos:</b> medicina geral e familiar, pediatria, pneumologia, cardiologia, otorrinolaringologia<br><b>Farmacêuticos:</b> hospitalares e comunitários                                                                                                                                   | <a href="#"><u>Suspensão devido ao risco de prolongamento do intervalo QT</u></a><br><br>28/02/2019                                                                                                                                              |
| <b>Hidroxietilamido (HES)</b><br>Tetraspan<br>Volulyte<br>Voluven | <b>Médicos:</b> diretores dos serviços de anestesia, de urgência e das unidades de cuidados intensivos,<br><b>Farmacêuticos:</b> diretores dos serviços farmacêuticos<br><b>Enfermeiros:</b> enfermeiros-chefe dos serviços de anestesia, de urgência e das unidades de cuidados intensivos | <a href="#"><u>Medidas adicionais para reforçar as restrições existentes, nomeadamente necessidade de qualificação específica para unidades de saúde e de formação dos profissionais que prescrevem ou administram HES</u></a><br><br>15/02/2019 |
| <b>Tiamazol</b><br>Metibasol                                      | <b>Médicos:</b> endocrinologia, medicina interna, gastroenterologia, ginecologia/obstetrícia, pediatria<br><b>Farmacêuticos:</b> comunitários                                                                                                                                               | <a href="#"><u>Risco de pancreatite aguda e recomendação de utilização de contraceção eficaz</u></a><br><br>15/02/2019                                                                                                                           |

Compilado por Fernanda Marques

## Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no **Infomed**

Clique nas hiperligações para consultar



| DCI<br>Medicamento                                                                                         | Público-alvo                                                                         | Que materiais?<br>Data de publicação <i>online</i>                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agomelatina</b><br>Agomelatina Aristo<br>Agomelatina Ciclum<br>Agomelatina Generis<br>Agomelatina Mylan | <b>Médicos:</b> psiquiatria, neurologia, medicina interna, medicina geral e familiar | <a href="#"><u>Guia para o Médico</u></a><br><a href="#"><u>Esquema de Monitorização da Função Hepática</u></a> |
|                                                                                                            | <b>Doentes</b>                                                                       | <a href="#"><u>Guia para o Doente</u></a><br><br>28-02-2019                                                     |
| <b>Inotersen</b><br>Tegsedi                                                                                | <b>Doentes</b>                                                                       | <a href="#"><u>Cartão de alerta</u></a><br><br>28-02-2019                                                       |

Compilado por Fernanda Marques