

## Editorial

### · Notificar... o quê?

Nos dois primeiros números do Boletim de Farmacovigilância apresentam-se breves orientações para um fácil e correcto preenchimento das **fichas de notificação de reacções adversas**, respectivamente para os médicos prescretores (vide número 1) e farmacêuticos comunitários. As fichas encontram-se disponíveis nos hospitais, centros de saúde e farmácias comunitárias, ou através do Centro Nacional de Farmacovigilância (CNF) do Infarmed (tel. directo: 7908558).

Mas, **o que vale a pena notificar?** Essencialmente, **toda e qualquer suspeita** de reacção medicamentosa adversa, na medida em que mesmo uma reacção aparentemente pouco importante, ou já sobejamente conhecida e descrita, poderá em dada altura estar a ocorrer de uma forma particularmente grave ou generalizada. De qualquer forma, tem especial interesse notificar:

- reacções adversas com consequências graves, nomeadamente causadoras de **incapacidade** para o trabalho, **hospitalização** ou prolongamento de internamento hospitalar, **defeito congénito**, **risco de vida** ou **morte**;
- reacções adversas a **fármacos recentes** ou **em estudo** pelo CNF;
- **interacções farmacológicas**.

Os farmacêuticos comunitários poderão ainda contribuir com a notificação de reacções menos detectáveis pelos médicos prescretores, nomeadamente a medicamentos não sujeitos a prescrição médica, a fármacos auto-medicados ou a produtos naturais.

O CNF responde individualmente a todos os notificadores, informando-os donexo de causalidade encontrado para a reacção adversa descrita, bem como a respectiva fundamentação. Toda a troca de informações entre o CNF e o médico ou farmacêutico notificador é sempre mantida sob **estricta confidencialidade**.

Para qualquer esclarecimento ou para obtenção de fichas de notificação de reacções adversas, não hesite em contactar o **Centro Nacional de Farmacovigilância** através do telefone directo – 790 85 58 – entre as 9h00 e as 17h00 (dias úteis).

INFARMED

DDIC

Data 29/06/97

Nº KDX055

Cot. L. FAC. BOL. N.º

## Neste número

Editorial .....	1
Terfenadina e outros anti-histamínicos não sedativos – Efeitos arritmogénicos? .....	1
Reacções adversas à ticlopidina – Atenção à depressão medular! .....	2
Instruções para o preenchimento da ficha de notificação de reacções adversas .....	3
Alendronato – Reacções adversas a nível esofágico .....	4
Fármacos em estudo .....	4

## Terfenadina e Outros Anti-Histamínicos Não Sedativos: Efeitos Arritmogénicos?

A questão da segurança da terfenadina foi recentemente estudada a nível da Agência Europeia para a Avaliação dos Medicamentos (EMEA) na sequência da decisão da Food and Drug Administration de retirar do mercado, em Fevereiro de 1997, todas as especialidades farmacêuticas contendo terfenadina.

Mas existirá fundamentação científica que permita afirmar que a **terfenadina** é mais cardiotoxicidade que os restantes membros do grupo dos anti-histamínicos não sedativos (como **acrivastina**, **astemizole**, **cetirizina**, **ebastina**, **loratadina**, **misolastina**)?

- os estudos electrofisiológicos e farmacológicos não permitem estabelecer uma clara graduação do risco entre os diferentes anti-histamínicos referidos;
- os dados das notificações voluntárias confirmam o risco de **cardiotoxicidade grave** (arritmias ventriculares); no entanto, a maioria das ocorrências deve-se à utilização dos fármacos na presença de contra-indicações, nomeadamente **administração concomitante com antifúngicos azole** ou **com antibióticos macrólidos**, e não se pode concluir por uma maior toxicidade relativa da terfenadina;

(continua na página 2)

**FICHA TÉCNICA** Director: Dr. António Faria Vaz; Editor: Dr. Rui Pombal; **Corpo Redactorial:** Dr.<sup>a</sup> Anabela Lima (AL), Dr.<sup>a</sup> Cristina Rocha (CR), Prof.<sup>a</sup> Doutora Cristina Sampaio (CS), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.<sup>a</sup> Regina Carmona (RC), Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J.M.G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor J. M. Moreira Gonçalves; Prof. Doutor J.M. de Sousa Pinto; Dr. J.C.F. Marinho Falcão; Prof.<sup>a</sup> Doutora 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, 1700 Lisboa, Tel. (01) 790 85 00, Fax. (01) 795 91 16, correio electrónico: infarmed@mail.telepac.pt; **Execução Gráfica:** EUROPRESS – Editores e Distribuidores de Publicações, Lda., Pta. da República, Loja A, Póvoa Sto. Adrião, Tel. (01) 938 14 50; **Depósito Legal** n.º 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 30.000 exs.

# Reacções Adversas à Ticlopidina: Atenção à Depressão Medular!

A actividade antiagregante da ticlopidina não está completamente compreendida. *In vivo*, a inibição da agregação plaquetária torna-se evidente **24 a 48 horas após o início do tratamento**, atingindo o máximo ao fim de 3 a 5 dias e prolongando-se por **72 horas a 10 dias** após a sua suspensão. A ticlopidina pode também interferir com a adesão plaquetária, melhorar a capacidade de filtração do eritrócito e diminuir a viscosidade sanguínea, além de contrariar a libertação, dependente do ADP, dos produtos presentes nos grânulos *alfa* das plaquetas e de prolongar o tempo de hemorragia.

Bem absorvida por via oral, a sua **administração após as refeições** parece condicionar um aumento da taxa de absorção e das concentrações plasmáticas (em 20%). Cerca de 60% da ticlopidina é eliminada pela urina e 25% pelas fezes.

O conjunto de ensaios clínicos realizados até ao presente confirmou uma eficácia terapêutica, na dose de **250 mg duas vezes ao dia**, pelo menos comparável à do ácido acetilsalicílico, na **doença cerebrovascular** e no tratamento da **doença vascular oclusiva periférica**.

**Reacções Adversas.** A maioria dos efeitos adversos da ticlopidina ocorre no início do tratamento (**primeiros 3 meses**):

- **reacções gastrointestinais** - sobretudo diarreia e náuseas, são as mais frequentes, embora habitualmente ligeiras e **reversíveis**, raramente obrigando a suspender o tratamento; são menos significativas quando o medicamento é administrado no pós-prândio imediato;
- **neutropenia** – ocorre em cerca de dois a três por cento dos doentes e **pode ser grave** ( $< 4500\text{mm}^3$ ); nos casos típicos, o mielograma mostra uma redução das células precursoras mielóides;
- **discrasia hemorrágica** – podem ocorrer equimoses, epístaxis, hematúria, hemorragia conjuntival, digestiva ou perioperatória;
- **rash** – máculo-papular ou urticariforme (por vezes pruriginoso), cede facilmente com a interrup-

ção do tratamento, podendo não recorrer com a sua retoma;

- **efeitos laboratoriais** – em cerca de oito a dez por cento dos doentes, verifica-se um aumento, persistente durante todo o tratamento, dos níveis de **colesterol** e de **triglicéridos** totais, sem alteração das subfracções lipídicas; não é certo o nexo de causalidade com alterações das **provas de função hepática** que podem obrigar à suspensão do tratamento.

**Contra-indicações.** A ticlopidina está contraindicada em todos os indivíduos com hipersensibilidade ao fármaco ou com leucopenia, agranulocitose ou trombocitopenia, bem como nos indivíduos com prolongamento do tempo de hemorragia ou com diátese hemorrágica clinicamente evidente ou lesão orgânica susceptível de sangrar (úlceras gastrointestinais, varizes esofágicas, etc.). Não pode ser utilizada em doentes com hepatopatia crónica ou com AVC hemorrágico em fase aguda.

**Vigilância Clínica.** O risco de manifestações hemorrágicas de alterações da crase sanguínea (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose e aplasia medular), particularmente graves nos idosos e mais frequentes no início do tratamento, torna aconselhável a realização de **controlos laboratoriais quinzenais** (contagem de plaquetas e leucograma com contagem diferencial), nos **primeiros três meses** de tratamento. Antes de uma **intervenção cirúrgica electiva**, o tratamento deve ser suspenso na semana anterior, devendo estar-se atento à eventual persistência do efeito antitrombótico. O clínico deve estar informado do tratamento que o doente está a fazer antes de uma eventual **extracção dentária**.

A evidência, durante o tratamento, de **faringite**, **angina**, **ulceração da mucosa bucal**, **febre persistente**, **hemorragia** ou **hematomas**, deve obrigar à suspensão imediata do tratamento e à avaliação adequada da possibilidade de ocorrência de fenómeno tóxico.

MS

(continuação da página 1)

- os estudos epidemiológicos revelam uma tendência contrária ao mostrar que todos os anti-histamínicos não sedativos estão associados a eventos cardiotoxicos e que a associação da terfenadina com esses eventos é mais fraca que a dos restantes.

Na ausência de uma conclusão definitiva, os países da União Europeia valorizaram diferentemente os dados disponíveis. Assim, a França, a Grécia, o Luxemburgo e a Itália decidiram valorizar a diferença de frequência das notificações voluntárias desfavorável à terfenadina, decidindo retirar do mercado todas as especialidades farmacêuticas contendo aquela substância. Os restantes estados membros, incluindo Portugal, ponderaram todos os

tipos de evidência e concluíram que não era possível afirmar que a terfenadina apresente um maior risco que qualquer outro dos anti-histamínicos não sedativos, **mantendo** as respectivas autorizações de introdução **no mercado**.

A recomendação final vai no sentido em que os **anti-histamínicos não sedativos**, particularmente a terfenadina e o astemizole, **não** deverão ser administrados simultaneamente com outros inibidores do citocromo P450 3A. Não sendo possível discriminá-los exaustivamente, deverá no entanto ter-se em atenção o facto de neles estarem incluídos fármacos de utilização corrente como os **macrólidos** e os **imidazóis**. Para uma correcta utilização destes fármacos, deverão ser consultados os respectivos RCM (Resumo das Características do Medicamento).

(CS)

# Instruções para o Preenchimento da Ficha de Notificação de Reacções Adversas

(a utilizar pelo farmacêutico na farmácia comunitária)

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) visa contribuir para uma cada vez maior segurança na utilização de medicamentos.

É essencial que os farmacêuticos na **farmácia comunitária** notifiquem as reacções adversas que suspeitem serem atribuídas a medicamentos.

Aos **farmacêuticos hospitalares** cabe também um papel importante no Sistema, em articulação com o médico assistente do doente, podendo ser utilizada para esse efeito a ficha amarela de notificação apresentada no número um deste Boletim.

É fundamental um correcto preenchimento da ficha de notificação:

- A letra utilizada deve ser de imprensa ou outra de leitura fácil.
- A informação incluída deve ser o mais completa e exacta possível; todavia, é importante **nunca deixar de notificar** por incerteza de algum pormenor ou falta de algum dado que não lhe seja possível obter.
- Por razões de confidencialidade, o nome do doente deve ser indicado em iniciais, sem referir nomes por extenso.
- Todos os dados referentes ao doente são indispensáveis para evitar a duplicação de registos (exemplo: notificações efectuadas pelo médico de família e pelo farmacêutico referentes ao mesmo doente e à mesma reacção adversa).
- Ao identificar-se, será útil o farmacêutico referir também um modo rápido e eficaz de **contacto**, assim como o horário mais conveniente.
- O **médico** a referir será o que prescreve o medicamento, ou o que, no entender do farmacêutico, esteja em melhores condições para fornecer os elementos clínicos para validação da reacção adversa.
- A **reacção adversa** deverá ser caracterizada de forma clara e concisa (exemplo: vertigens, náuseas, vómitos, etc.), referida a data do seu início e a duração aproximada (em dias), no momento da observação do doente.
- No caso de não ser possível obter datas precisas, é importante referir o mês e o ano da ocorrência.
- Relativamente ao medicamento suspeito, deve ser indicado o nome comercial ou, no caso de se tratar de um medicamento genérico, o nome do detentor da autorização de introdução no mercado

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO  
SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA  
Notificação de Reacções Adversas  
(IMPRESSO DESTINADO A DIRECTORES TÉCNICOS DE FARMÁCIA)  
Art.º 94, Dec. Lei 72/91 de 8 de Fevereiro

\* Assinalar todo o medicamento concretamente em questão, 3 meses  
anterior ao início da reacção adversa  
\* Assinalar todos os medicamentos suspeitos  
\* Nunca deixar de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes

**A. DOENTE**  
Nome em iniciais \_\_\_\_\_  
Sexo  M  F \_\_\_\_\_  
Peso \_\_\_\_\_  
Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Raza \_\_\_\_\_ Altura (Bij) \_\_\_\_\_  
Naturalidade (Concelho) \_\_\_\_\_

**B. FARMACÊUTICO**  
Nome \_\_\_\_\_  
Farmácia \_\_\_\_\_  
Morada \_\_\_\_\_  
Telefone \_\_\_\_\_  
Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

**C. MÉDICO**  
Nome \_\_\_\_\_  
Especialidade \_\_\_\_\_  
Morada \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_

D. REACÇÃO ADVERSA (descrição)	DATA DO INÍCIO	DURAÇÃO APROXIMADA (em dias)	EVOLUÇÃO	
_____	____/____/____	____	<input type="checkbox"/> cura	
_____	____/____/____	____	<input type="checkbox"/> motivou hospitalização	
_____	____/____/____	____	<input type="checkbox"/> motivou a morte	

E. MEDICAMENTO SUSPEITO (nome de marca e lote se possível)	DATA DO INÍCIO	DATA DA SUSPENSÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE DIÁRIA
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____

**F. OUTROS MEDICAMENTOS**  
(Administrações nos últimos 3 meses incluindo auto-medicação)

	DATA DO INÍCIO	DATA DA SUSPENSÃO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE DIÁRIA
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____
_____	____/____/____	____/____/____	_____	_____

**G. Informação Adicional**

	SIM	NÃO	DESCONHECE-SE
Reacções anteriores ao mesmo fármaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reacção idêntica quando da reintrodução do mesmo fármaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reacções anteriores a outros fármacos *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

\* Especificar fármaco em H

**H. COMENTÁRIOS** (outros dados relevantes)

\_\_\_\_\_

(AIM); se relevante, deverá ser também mencionado o lote.

- Sempre que possível deve ser considerada toda a terapêutica medicamentosa efectuada nos últimos 3 meses, incluindo **auto-medicação**, medicamentos **não sujeitos a prescrição médica** ou mesmo **produtos de contrate** para exames de imagiologia, tendo em conta o seu efeito cumulativo com fármacos de semi-vida longa.
- Será sempre útil referir, no caso de existir, qualquer suspeita de **possíveis interacções medicamentosas**, mesmo que não estejam previstas no Resumo de Características do Medicamento ou no Folheto Informativo incluído na embalagem, assim como todos os factos que pareçam relevantes, no sentido do esclarecimento mais claro e completo possível da situação notificada.

# Alendronato

## Reacções adversas a nível esofágico

O alendronato é um aminobifosfonato que inibe especificamente a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Está indicado no **tratamento da osteoporose** em mulheres pós-menopáusicas, sendo a dose recomendada de **10 mg, numa toma diária**.

O alendronato começou a ser comercializado nos E.U.A. e Reino Unido em Setembro de 1995. Em Portugal foram aprovados dois medicamentos com este princípio activo – Fosamax® e Adronat® – em Fevereiro de 1996.

Desde a sua introdução no mercado, em 1995, começaram a ser notificadas algumas reacções adversas esofágicas de gravidade superior à das que tinham ocorrido durante a fase de ensaios clínicos pré-comercialização. Estas reacções adversas esofágicas incluíam **erosão esofágica, esofagite e úlcera esofágica**.

Face à gravidade destas reacções, a segurança deste fármaco esteve em avaliação a nível europeu, tendo havido necessidade de proceder a algumas alterações do Resumo de Características do Medicamento (RCM) bem como do Folheto Informativo (FI). Estas alterações foram recentemente aprovadas em Portugal e contemplam essencialmente as secções de Posologia e Modo

de Administração, Contra-Indicações e Precauções Especiais de Utilização.

É fundamental que os profissionais de saúde informem as doentes quanto à correcta utilização deste fármaco, pois as reacções adversas esofágicas podem ser evitadas ou reduzidas se forem cuidadosamente seguidas as instruções de administração.

Assim, para facilitar a progressão dos comprimidos até ao estômago e reduzir a possibilidade de ocorrência de reacções adversas esofágicas, os comprimidos devem ser tomados de manhã **ao levantar** com um **copo cheio de água (superior a 200 ml)**, não devendo ser mastigados nem dissolvidos na boca; as doentes **não devem deitar-se nos 30 minutos seguintes** à toma do medicamento **nem até à ingestão da primeira refeição do dia** (que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do medicamento). O alendronato também não deve ser tomado ao deitar nem antes do levantar.

O alendronato está **contra-indicado** em doentes com patologia esofágica que curse com atraso do esvaziamento esofágico, como estenose ou acalasia, e em doentes com incapacidade de manter a posição vertical ou sentada durante pelo menos 30 minutos.

AL

## Fármacos em Estudo\*

• **alendronato** • amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anfotericina B • anorexígenos • bromocriptina • cânfora • cetorolac • clorofórmio • contraceptivos orais • di-hidropiridinas de curta duração • droperidol • 2-etoxietanol • fluoroquinolonas • G-CSF (lenograstim, filgrastim, molgramostim) • glipizida • hialuronato de sódio • ibopamina • IECA • inibidores da protease • insulinas • interferão  $\beta$ -1b • iotrolan • lamotrigina • minociclina • nicotina • paclitaxel • pancreatina • paracetamol • pemolina • piroxicam • selegilina • sparfloxacin • tamsulosina • terapêutica hormonal de substituição • **terfenadina** • **ticlopidina** • tramadol • vacina anti-hepatite B • vacina anti-parotidite epidémica • vigabatrim • vitamina B<sub>6</sub>

\* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, **não** correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos *Resumos das Características dos Medicamentos* ou nas *Autorizações de Introdução no Mercado*.