



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTUDO PILOTO SOBRE INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA DISPONÍVEIS EM PORTUGAL COM BASE EM RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS

Trabalho submetido por
Tânia Sofia Vasques Silvestre
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTUDO PILOTO SOBRE INTERAÇÕES DE MEDICAMENTOS
NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA DISPONÍVEIS EM
PORTUGAL COM BASE EM RESUMOS DAS
CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por
Tânia Sofia Vasques Silvestre
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Mara Pereira Guerreiro

novembro de 2016

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer aos meus pais, Fernanda e Arsénio, e à minha irmã Ana, por todo o apoio, motivação, compreensão e por estarem sempre presentes nos bons e maus momentos.

Ao meu namorado, Miguel, por todo o apoio incondicional, carinho, amor, paciência, motivação e compreensão prestados ao longo de todo este percurso.

A todas as minhas colegas e amigas, que partilharam esta caminhada comigo e que levo no coração para toda a vida, o meu muito obrigada pela amizade, conselhos, ajuda e carinho.

Gostaria também de agradecer aos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São José e à equipa da Farmácia Louro, por todos os ensinamentos, transmissão de conhecimentos e ajuda.

Por último, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro, pela orientação, conselhos e disponibilidade durante a execução desta monografia.

RESUMO

A automedicação é uma prática comum, que acarreta benefícios e riscos. Vários estudos descrevem interações entre medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e os medicamentos habitualmente utilizados pelos doentes. Estas interações podem resultar em morbidade; nem sempre os doentes têm conhecimento da sua existência e dos riscos associados. Importa assim garantir que os doentes recebem a melhor informação sobre os MNSRM, através do farmacêutico e do folheto informativo que os acompanha.

O resumo das características do medicamento (RCM) é um documento com uma descrição do produto, aprovado pelas autoridades reguladoras, e considerado a base de informação para os profissionais de saúde. Adicionalmente, o RCM é a base do folheto informativo, que tem informação mais simplificada destinada ao consumidor. É, portanto, relevante que a informação no RCM sobre interações seja clara, concisa e estruturada.

Este estudo piloto teve como objetivo analisar a informação sobre interações medicamentosas dos RCM de medicamentos não sujeitos a receita médica administrados por via oral e comercializados em Portugal.

A amostra inicial foi constituída por 110 RCM de MNSRM administrados por via oral, selecionados com base na data de aprovação mais recente. A partir das orientações da Comissão Europeia para a seção do RCM sobre interações foram operacionalizadas 13 questões. No total verificou-se um número substancial de RCM em que nenhuma das questões era aplicável (n=56); estes foram subsequentemente excluídos da análise. Nos 54 RCM analisados a percentagem que cumpriu as orientações variou entre 1,9% para a questão 13 e 37% para a questão 1. O número médio de questões aplicáveis foi 4,48 (mediana 4,0; desvio padrão 2,87). Obteve-se uma pontuação média de 33,6% (mediana 25,0; desvio padrão 29,8).

Os resultados sugerem que existem oportunidades de melhoria na maioria dos RCM analisados. Este achado tem implicações para a prática e para futura investigação.

Palavras chave: MNSRM; Interações; Automedicação; RCM

ABSTRACT

Self-medication is a common practice that carries benefits and risks. Several studies describe interactions between non-prescription medicines (NPMs) and medications commonly used by patients. These interactions may result in morbidity; however, patients are not always aware of its existence and associated risks. It is therefore important to ensure that patients receive the best information about NPMs through the pharmacist and the package leaflets.

The summary of Product Characteristics (SmPC) is a document with a description of the product, approved by the regulatory authorities, and considered the base information for health professionals. In addition, the SmPC is the basis of the package leaflet, which has simplified information for the consumer. It is therefore relevant that the information on interactions in the SmPC is clear, concise and structured.

This pilot study was aimed to analyze the information on drug interactions of the SmPC of NPMs administered orally marketed in Portugal.

The initial sample was comprised by 110 SmPCs of NPMs administered orally and with the most recent approval date. Guidelines of the European Commission on the interaction section of the SmPC were used to derive 13 questions. Overall a substantial number of SmPCs had no question applicable (n=56); these were subsequently excluded from the analysis. Of the 54 SmPCs considered there was wide variation in adherence to guidelines, ranging from 1,9% for question 13 e 37% for question 1. The average number of applicable questions was 4.48 (median 4.0; standard deviation 2.87). An average score of 33,6% (median 25.0; standard deviation 29.8) was obtained.

The results suggest that there are opportunities for improvement in most SmPCs analyzed. This finding has implications for putting it into practice and for future research.

Keywords: OTC; Interactions; Self-medication; SmPC

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE TABELAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
GLOSSÁRIO.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	9
Automedicação	12
Papel do Farmacêutico.....	14
Interações medicamentosas	16
Resumo das Características do Medicamento	18
OBJETIVO	20
MÉTODOS.....	21
Seleção dos RCM dos MNSRM comercializados em Portugal.....	21
Análise da informação presente na seção 4.5 dos RCM.....	23
RESULTADOS	29
Pontuação obtida dos critérios da Comissão Europeia	29
Medicamentos não sujeitos a receita médica	29
Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia	43
CONCLUSÃO.....	47
Principais resultados	47
Interpretação dos resultados e discussão à luz da literatura.....	49
Implicações para a prática e investigação.....	49
BIBLIOGRAFIA	51

ANEXO 1: DESCRIÇÃO DAS SEÇÕES DO RCM..... 63

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Lista de DCI de MNSRM-EF e suas indicações terapêuticas	11
Tabela 2 – Orientações para análise da informação sobre interações e respectiva operacionalização	24
Tabela 3 – Exemplos referentes á ordem pela qual vem mencionada a informação sobre as interações que afetam o uso do medicamento	29
Tabela 4 – Exemplos referentes à presença de informação sobre alterações ao uso do medicamento quando existem dados <i>in vitro</i>	30
Tabela 5 - Exemplos referentes á ordem pela qual vêm mencionadas os tipos de interação (contraindicação, uso concomitante não recomendado e outros) quando existem pelo menos dois destes tipos	31
Tabela 6 – Pares de fármacos cuja associação é contraindicada	32
Tabela 7 – Exemplos referentes á referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.3, quando existem contraindicações.....	33
Tabela 8 - Exemplos referentes à presença do mecanismo de ação quando existem contraindicações	34
Tabela 9 – Exemplos referentes á presença de informação adicional quando existem contraindicações	35
Tabela 10 - Pares de fármacos cuja associação não é recomendada	36
Tabela 11 – Exemplos referentes á referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.4, quando existem interações do tipo uso concomitante não recomendado	37
Tabela 12 - Exemplos referentes à presença do mecanismo de ação quando existem interações do tipo uso concomitante não recomendado	38
Tabela 13 – Exemplos referentes á presença de informação adicional quando existem interações do tipo uso concomitante não recomendado	39
Tabela 14 – Exemplos referentes á referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado quando existem precauções.....	40
Tabela 15 - Exemplos referentes à presença do mecanismo de ação quando existem precauções	41
Tabela 16 - Exemplos referentes á presença de informação adicional quando existem precauções	42
Tabela 17 - Exemplos referentes á presença de informação sobre populações especiais	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Evolução da quota dos LVMNSRM vs. Farmácia.....	10
Figura 2 - Procedimento utilizado no trabalho realizado por Policarpo (2015)	22

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUC	Área Sobre a Curva
DCI	Denominação Comum Internacional
DL	Decreto-Lei
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FI	Folheto Informativo
INFARMED I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LVMNSRM	Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PRM	Problema Relacionado com o Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento

GLOSSÁRIO

- Medicamento – Substância ou conjunto de substâncias com ação farmacológica, imunológica ou metabólica, usadas como curativas ou preventivas de doenças ou sintomas, podendo ser utilizadas também para fins de diagnóstico (Estatuto do Medicamento, 2006).
- Receita médica – Documento através do qual são prescritos determinados medicamentos, por um profissional devidamente habilitado, tal como um médico, podendo ser eletrónicas ou manuais (Estatuto do Medicamento, 2006; Ministério da Saúde, 2013)
- Substância ativa – Substância ou mistura de substâncias usadas como princípio ativo de um determinado medicamento (Estatuto do Medicamento, 2006).

INTRODUÇÃO

Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

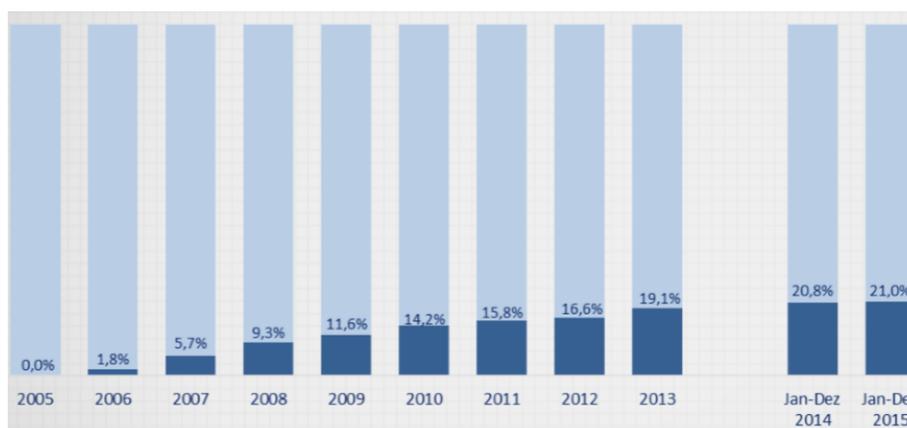
Os medicamentos em Portugal são classificados quanto à dispensa ao público em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) (Estatuto do Medicamento, 2006).

Os MSRM são aqueles que reúnem condições como causar risco para a saúde do doente, mesmo quando são utilizados para o fim a que se destinam; conter na sua composição substâncias ativas cujas reações adversas seja necessário aprofundar e administração por via parentérica (Estatuto do Medicamento, 2006). Os MNSRM são aqueles que não reúnem as condições necessárias para serem classificados com MSRM; adicionalmente, devem estar indicados para situações passíveis de automedicação, conforme disposto no Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto (Guerreiro & Fernandes, 2013).

Os MNSRM estão normalmente sujeitos a um regime de preços livre, podendo ser apenas comparticipados em casos previstos na legislação, ficando assim sujeitos ao regime de preços estabelecido para os MSRM, fixado por decreto-lei (Estatuto do Medicamento, 2006). Em 2014, apenas três MNSRM eram comparticipados (Infarmed, 2014).

A publicação do Decreto-Lei n.º 134/2005 de 6 de agosto, possibilitou a comercialização dos MNSRM fora das farmácias, em espaços designados locais de venda de MNSRM. Na última década as vendas nestes locais têm vindo a aumentar, como demonstra a Figura 1, presente no relatório sobre as vendas de MNSRM fora das Farmácias respeitante ao ano de 2015 (Infarmed, 2016).

Figura 1 – Evolução da quota dos LVMNSRM vs. Farmácia



Em 2013 surgiu uma subcategoria para os MNSRM, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) (Ministério da Saúde, 2013). Segundo o DL n.º 128/2013, de 5 de setembro, o aparecimento desta nova subcategoria teve em conta o perfil de segurança e as indicações a que se destinavam os medicamentos, estando sujeita a protocolos de dispensa pelas farmácias. São medicamentos desta subcategoria aqueles “cuja composição em substâncias ativas conste da lista de DCI identificadas pelo INFARMED e estejam destinados ao tratamento das correspondentes indicações terapêuticas” (Infarmed, 2015).

Para que os medicamentos sejam classificados nesta subcategoria, têm que estar classificados como MSRM e ter AIM autorizada, podendo ser pedida a reclassificação pelo titular da AIM ao INFARMED (Infarmed, 2015).

Segundo a Deliberação n.º 1/CD/2015, fazem parte desta subcategoria as DCI e as indicações terapêuticas que constam na Tabela 1.

Tabela 1 – Lista de DCI de MNSRM-EF e suas indicações terapêuticas

DCI	Indicações terapêuticas
Ácido fusídico	Para uso externo (uso cutâneo) Infecção da pele localizada causada por micro-organismos sensíveis ao ácido fusídico
Ácido salicílico + Fluorouracilo	Para uso externo (uso cutâneo) Verrugas vulgares, verrugas juvenis planas, verrugas plantares e verrugas seborreicas
Amorolfina	Para uso externo (uso cutâneo) Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores
Cianocobalamina	Administração oral Prevenção e tratamento de estados de carências de vitamina B12
Floroglucinol + Simeticone	Administração oral Tratamento dos sintomas funcionais gastrointestinais como flatulência, meteorismo, distensão abdominal, cólicas abdominais e diarreia Tratamento da sintomatologia da dispepsia funcional e do Síndrome do Intestino Irritável (SII)
Fluticasona	Administração nasal Prevenção e tratamento de rinite alérgica, em adultos
Hidrocortisona	Para uso externo (uso cutâneo) Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto
Ibuprofeno 400mg	Administração oral Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular, dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dores menstruais) febre e sintomas de constipação e gripe
Lidocaína + Prilocaína	Para uso externo (uso cutâneo) Para anestesia tópica
Macrogol e outras associações	Administração oral

	Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia
Pancreatina	Administração oral Tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina (quando existe diagnóstico prévio)
Paracetamol + Codeína + Buclizina	Administração oral Tratamento profilático e sintomática de enxaquecas, incluindo as crises de cefaleias, náuseas e vômitos
Picetoprofeno	Para uso externo (uso cutâneo) Dor e inflamação ligeira a moderada de origem músculo-esquelética, reumática ou pós-traumática
Ulipristal	Administração oral Contraceção de emergência até 120 horas (5 dias) após uma relação sexual não protegida ou em caso de falha de método contraceptivo

Automedicação

Segundo o Despacho nº 17690/2007, de 10 de agosto, “A automedicação é a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”.

As situações passíveis de automedicação estão definidas no Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. Agrupam-se em nove sistemas e 66 situações, que vão desde o sistema digestivo até ao sistema vascular, incluindo como por exemplo, diarreia, hemorroidas, constipações, cefaleias ligeiras a moderadas e síndrome varicosa.

A automedicação pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo publicidade a MNSRM, o acesso fácil a estes medicamentos, influência familiar e experiências positivas anteriores. Todos estes fatores têm contribuído para o aumento desta prática em saúde (Bennadi, 2014).

Cruz et al. (2015) reviram a prevalência da automedicação em Portugal com base em quatro estudos publicados, assentes em autoreporte através de inquéritos na população adulta. Estes autores concluíram que a automedicação é um fenómeno comum, o que está em consonância com estudos internacionais citados neste trabalho. Estes autores referem também que a análise da evolução da prevalência ao longo do tempo em Portugal é dificultada pela aparente inexistência de estudos longitudinais com amostras representativas (Cruz, Caramona, & Guerreiro, 2015).

A automedicação, como qualquer prática em saúde, apresenta riscos, como atraso na escolha do tratamento mais adequado à situação, maior incidência de reações adversas e o abuso no consumo de medicamentos (Bennadi, 2014; OMS, 2000).

Por exemplo, Fingleton et al. (2016) realizaram um estudo no Reino Unido sobre a prevalência autoreportada do uso inadequado, abuso e dependência de MNSRM. Os dados foram recolhidos através de questionários postais a uma amostra aleatória de 411 pessoas com idades entre os 19 e os 92 anos (taxa de resposta de 43,4%, obtida a partir dos registos eleitorais britânicos). Neste estudo uso inadequado foi definido como a utilização do medicamento para um fim legítimo, mas de forma incorreta (por exemplo, no que respeita à dose ou à duração do tratamento). Abuso foi definido como a utilização do medicamento para uma finalidade não médica (por exemplo, perda de peso). Dependência e adição foram definidas como o uso repetido de um MNSRM; quando a pessoa tem necessidade ou desejo de utilizar o medicamento e tem dificuldade em voluntariamente parar ou alterar o seu uso (Fingleton, Watson, Duncan, & Matheson, 2016). A prevalência ao longo da vida de uso inadequado e de abuso foi 19.3% e 4.1%, respetivamente. Foram encontrados três preditores para o uso inadequado e abuso: idade mais jovem, doença prolongada requerendo uso regular de MNSRM e antecedente de uso de drogas ilícitas. A prevalência da dependência de MNSRM ao longo da vida foi de 2% (0.8% dependentes à data do estudo e 1.3% já tinham sofrido dependência no passado). A dependência estava essencialmente relacionada com o uso de analgésicos (com e sem codeína) e produtos nicotínicos. Neste estudo a grande maioria dos inquiridos afirmou ler as instruções sobre o uso do medicamento e as seguiu sempre que tomavam algo novo (Fingleton et al., 2016). É de sublinhar que os indivíduos que apresentaram dependência, raramente eram questionados por um profissional de farmácia sobre a sua compra (Fingleton et al., 2016).

A automedicação, apesar de apresentar diversos riscos, também apresenta benefícios para vários intervenientes. Por exemplo, em relação às pessoas que a praticam, pode ser obtido um alívio precoce dos sintomas agudos, e um menor número de idas ao médico ou à urgência hospitalar (Bennadi, 2014; OMS, 2000). O sistema de saúde também pode beneficiar, não só na redução de custos associados a consultas médicas, mas também por poupança nos custos com medicamentos; regra geral na automedicação esta despesa é transferida para os doentes. A este respeito vale a pena mencionar o trabalho de Cohen et al. (2013). Estes autores reviram a literatura norte-americana e europeia sobre modelos para avaliar o impacto da passagem de MSRM para NSRM (“switch”). Foram incluídas na revisão sistemática 12 avaliações, sendo que dez diziam respeito aos EUA e duas à Europa (uma delas dizia respeito apenas ao Reino Unido e a outra englobava toda a Europa) (Cohen, Millier, Karray, & Toumi, 2013). Estes autores verificaram através de três tipos de análise (impacto orçamental, custo-utilidade e custo-eficácia), a mudança dos medicamentos prescritos para os MNSRM traziam alguns benefícios para o paciente, que de certo modo podiam ser traduzidos em custos diretos, como a redução dos custos relacionados com a aquisição dos produtos, a redução dos custos com as consultas médicas para obter uma receita, o alívio precoce dos sintomas agudos e uma redução dos internamentos e idas às urgências. Por outro lado, pode traduzir-se também em custos indiretos, com a melhoria da produtividade (Cohen et al., 2013). Contudo também foram verificados riscos que podem ser potencializados com a troca do medicamento, como erros de diagnóstico de um paciente, automedicação imprópria ou falta de supervisão médica, estes riscos podem ser traduzidos também em custos para o paciente, com um aumento da utilização dos recursos de saúde em consequência de um aumento das consultas médicas (Cohen et al., 2013).

Papel do Farmacêutico

A atividade farmacêutica tem sofrido muitas alterações ao longo dos tempos. O Farmacêutico começou por ser designado por Boticário, que tinha como principal função preparar e vender os medicamentos e também fornecer informações sobre estes ao utente. Mais tarde com o desenvolvimento da indústria, a sua função voltou-se para a produção. A partir dos anos 60 começou-se a desenvolver uma nova área denominada por farmácia

clínica com o intuito de prestar a atenção necessária ao utente, sendo que o medicamento passou a ser visto como um instrumento de trabalho de forma a alcançar um resultado paliativo, curativo e preventivo a um determinado problema do utente, tendo-se mantido até aos dias de hoje (Vieira, 2005).

Com toda esta mudança o foco principal do farmacêutico deixou de ser o medicamento e passou a ser o utente (Bergsten-Mendes, 2008). A sua principal responsabilidade é para com a saúde, o bem-estar do doente e do cidadão em geral, com o objetivo de promover o uso racional do medicamento e um tratamento com qualidade, eficácia e segurança (Ordem dos Farmacêuticos, 2009)

O farmacêutico deve orientar o utente para o uso correto do medicamento, para que desta forma o tratamento seja eficaz. Por exemplo, as Boas Práticas de Farmácia, na sua edição de 2009, consideram que entre os possíveis aspetos a abordar se incluem a posologia, ou seja, a que horas, como tomar, advertências como a dose máxima diária, duração do tratamento, interações e possíveis efeitos secundários, bem como medidas não farmacológicas a adotar (Ordem dos Farmacêuticos, 2009). Depois da prestação de informação o farmacêutico deve assegurar-se que o utente não tem dúvidas acerca do uso do medicamento (Silva, Naves, & Vidal, 2008).

No caso da automedicação e do uso de MNSRM, a comunicação entre o Farmacêutico e o utente assume ainda maior importância, uma vez que nestes casos o utente procura resolver um problema de saúde autonomamente sem o aconselhamento de um médico. Assim sendo a comunicação entre o Farmacêutico e o utente não tem apenas o objetivo de promover a adesão ao tratamento, mas também o estabelecimento de uma relação de confiança, facilitando o recurso a este profissional de saúde para aconselhar, educar e motivar os utentes quanto ao uso correto dos medicamentos (Silva et al., 2008).

Na dispensa de MNSRM o farmacêutico, deve manter um diálogo com o utente, para que desta forma consiga selecionar o melhor medicamento indicado para a situação do utente (OMS, 1998). Em situações mais graves e que dificultam o diagnóstico pelo farmacêutico este deve referenciar o paciente para o médico, para que o diagnóstico seja efetuado de uma forma mais aprofundada (OMS, 1998).

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas podem ser definidas como “a modulação da atividade farmacológica de um determinado medicamento pela administração prévia ou concomitante de outro medicamento” (Kawano, Pereira, Ueta, & Freitas, 2006). Na realidade os fármacos podem interagir com outras substâncias químicas, como constituintes da dieta (incluindo álcool presente em bebidas alcoólicas), fitoterápicos e tabaco (Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2011).

Alguns autores consideram que existem três tipos de interações medicamentosas, as farmacêuticas, as farmacocinéticas e as farmacodinâmicas (Kawano et al., 2006; Monteiro, Marques, & Ribeiro, 2007; Olivença & Simón, 2009).

As interações farmacêuticas, designadas por outros autores por incompatibilidades, podem ser de natureza física, química ou físico-química. Ocorrem *in vitro*, derivando por exemplo de reações diretas entre os fármacos ou da adsorção ao material de acondicionamento; podem resultar na perda da atividade farmacológica (Kawano et al., 2006; Monteiro et al., 2007).

As interações farmacocinéticas ocorrem quando um fármaco tem a capacidade de alterar a absorção, distribuição, metabolização e a eliminação de outro fármaco, afetando desta forma a concentração plasmática, o início de ação do fármaco ou o tempo de semivida (Kawano et al., 2006; Monteiro et al., 2007; Olivença & Simón, 2009; Rang et al., 2011).

Quanto às interações farmacodinâmicas ocorrem quando um fármaco altera o efeito farmacológico de outro fármaco administrado concomitantemente, influenciando, por exemplo, a sua concentração no local de ação (Kawano et al., 2006; Monteiro et al., 2007; Olivença & Simón, 2009; Rang et al., 2011).

Existem vários fatores que determinam a ocorrência de interações medicamentosas. Estes podem estar relacionados com o doente, com os medicamentos ou com a prescrição, como sejam o estado clínico, polimedicação, múltiplas patologias, características genéticas e duração da terapêutica (Monteiro et al., 2007; Olivença & Simón, 2009).

No que respeita às interações com MNSRM, Indermitte e colaboradores (2007) realizaram um estudo em 14 farmácias comunitárias da região de Basileia, Suíça, com o objetivo de determinar a prevalência de potenciais interações entre os MNSRM e os MSRM e de verificar se os utentes estes tinham consciência destas potenciais interações. O estudo incidiu sobre uma lista de interações entre MSRM e MNSRM selecionadas com base na relevância clínica, possibilidade de gestão em farmácia comunitária, através de ajuste da dose, espaçamento das tomas, monitorização ou seleção de tratamento alternativo, bem como inclusão no sistema de apoio à decisão clínica utilizado pelas farmácias. Os dados foram recolhidos através de entrevista a utentes ocasionais, na farmácia, e de entrevistas telefónicas a utentes habituais.

Verificou-se que as pessoas mais idosas e principalmente do sexo feminino eram as que mais praticavam automedicação, que mais de metade dos utentes que entraram para o estudo, não tinham recebido qualquer informação sobre as possíveis interações que a administração simultânea destes medicamentos lhes pudessem causar (Indermitte, Reber, Beutler, Bruppacher, & Hersberger, 2007). Foram encontradas potenciais interações medicamentosas entre os MNSRM e os MSRM em 69 (15,9%) dos utentes que regularmente frequentavam a farmácia.

Bortolon e seus colaboradores (2008) realizaram um estudo no Brasil, sobre a automedicação em mulheres idosas, através de consultas farmacêuticas realizadas no ambulatório de atenção ao idoso do Hospital da Universidade Católica de Brasília. Foram incluídas 218 idosas; a maioria das pacientes (169; 77,5%) admitiram usar MNSRM por automedicação, (Bortolon, Medeiros, Naves, Karnikowski, & Nóbrega, 2008). Estes autores, chegaram à conclusão que na análise das interações medicamentosas que envolviam medicamentos sem prescrição, foram encontrados 10 medicamentos que provocavam interações potenciais para a saúde, sendo estes a nifedipina, o diclofenac e a hidroclorotiazida, o que revelou que os medicamentos cardiovasculares e anti-inflamatórios correspondiam à maioria dos medicamentos usados por automedicação com potencial para desencadear um problema relacionado com o medicamento (PRM). Com base em critérios da OMS, verificou-se que 5 destas interações podem ser classificadas como graves independentemente da idade do paciente, o que se torna importante no caso dos idosos, pois estes são mais suscetíveis aos efeitos terapêuticos e nocivos (Bortolon et al., 2008).

Através deste estudo, verificou-se que as interações medicamentosas que envolvem os MNSRM são um problema importante, ao qual se deve ter demasiada atenção, principalmente no que toca a pacientes mais idosos, uma vez que são estes que utilizam mais medicação e que estão mais suscetíveis aos efeitos dos fármacos (Bortolon et al., 2008).

Resumo das Características do Medicamento

Na União Europeia a informação sobre medicamentos é constituída pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM), pelo folheto informativo (FI) e pela rotulagem no acondicionamento primário e secundário.

O RCM é um documento com uma descrição do produto, incluindo a composição, utilização clínica, propriedades farmacológicas e características farmacêuticas, que resulta da avaliação do medicamento pela autoridade competente (agências reguladoras dos vários estados-membro - INFARMED I.P. em Portugal - e Comissão Europeia, através da Agência Europeia do Medicamento). Tal como o FI e a rotulagem, o RCM é parte integrante do pedido de AIM, sendo elaborado com base nas normas que regulam os medicamentos na União Europeia (EudraLex). Especificamente, as orientações para a elaboração do RCM constam no volume 2C da EudraLex, (European Commission, 2009). Este documento representa as condições em que o medicamento foi aprovado pela autoridade competente; qualquer alteração ao seu conteúdo requer autorização prévia desta autoridade. É considerado “a base de informação para os profissionais de saúde, necessária a uma utilização segura e eficiente do medicamento” (<http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>) como tal é disponibilizado nos sítios eletrónicos das autoridades competentes.

O RCM é a base do FI, que tem informação mais simplificada, destinada ao consumidor. O FI deve igualmente obedecer a orientações presentes no volume 2C da EudraLex elaboração (European Commission, 2015).

O RCM encontra-se organizado por seções, o que facilita a pesquisa de informação (European Commission, 2009):

1. Nome do medicamento

2. Composição quantitativa e qualitativa
3. Forma farmacêutica
4. Informações clínicas
 - 4.1. Indicações terapêuticas
 - 4.2. Posologia e modo de administração
 - 4.3. Contraindicações
 - 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização
 - 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação
 - 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento
 - 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas
 - 4.8. Efeitos indesejáveis
 - 4.9. Sobredosagem
5. Propriedades farmacológicas
 - 5.1. Propriedades farmacodinâmicas
 - 5.2. Propriedades farmacocinéticas
 - 5.3. Dados de segurança pré-clínica
6. Informações farmacêuticas
 - 6.1. Lista de excipientes
 - 6.2. Incompatibilidades
 - 6.3. Prazo de validade
 - 6.4. Precauções especiais de conservação
 - 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente
 - 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Anexo 1 apresenta uma descrição de cada uma destas seções.

Apesar de em Portugal o acesso a MNSRM ser forçosamente intermediado por um profissional nas farmácias e locais de venda de MNSRM (farmacêutico ou outro), tal não significa necessariamente que os doentes recebam informação sobre a sua utilização, o que muitas vezes pode ser traduzido num mau uso do medicamento, o que pode levar a um abuso deste por parte do utente (Fingleton et al., 2016). De certo modo, o facto de o utente não receber, pode levar à ocorrência de interações que possam acontecer com outros medicamentos que esteja a tomar ou com alimentos administrados simultaneamente com este medicamento, por outro lado estes medicamentos podem

apresentar por si só interações graves independentemente da idade, o que se pode transmitir como um PRM (Bortolon et al., 2008).

Os consumidores nem sempre estão informados sobre os riscos dos medicamentos, como foi demonstrado no estudo realizado por Indermitte e seus colaboradores (2007), em 14 farmácias comunitárias na Suíça, uma vez que mais de metade dos clientes entrevistados não tinha quaisquer informações sobre as possíveis interações que poderiam ocorrer entre os seus medicamentos que tinham sido prescritos e os MNSRM adquiridos naquele momento.

Deste modo e segundo as Boas Práticas em Farmácia (2010), o farmacêutico deve passar toda e qualquer informação sobre o medicamento que esta a dispensar, principalmente interações que possam ocorrer durante a administração do medicamento em questão. Para que essa informação seja bem transmitida por parte do farmacêutico ou pelo profissional de farmácia e uma vez que o RCM é o documento legal do medicamento, este tem que transmitir de forma clara e concisa toda a informação relevante acerca do medicamento em questão, obedecendo a regras muito claras, como são as orientações da Comissão Europeia (European Commission, 2009).

OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo analisar a informação sobre interações medicamentosas dos RCM de medicamentos não sujeitos a receita médica administrados por via oral e comercializados em Portugal.

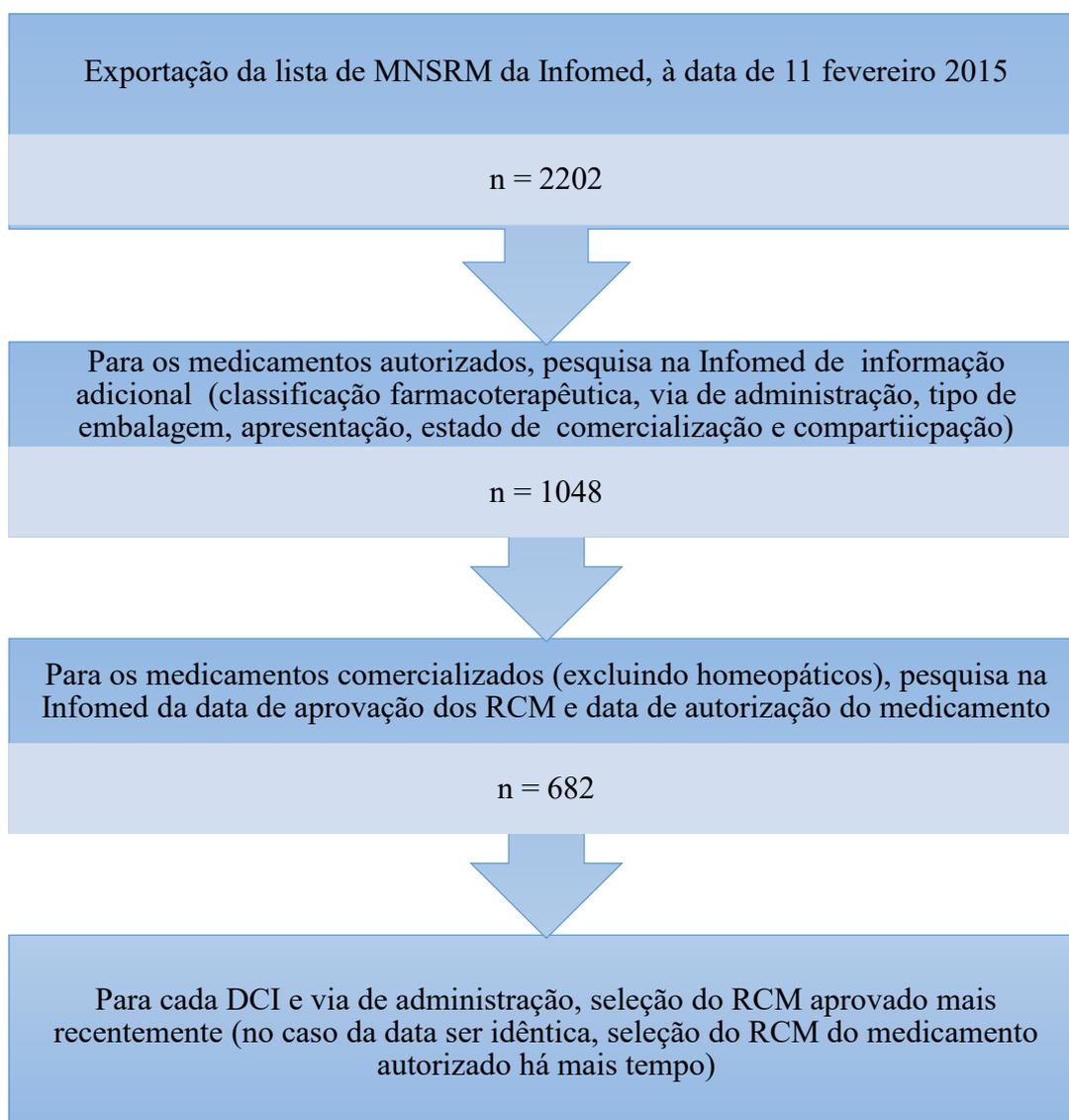
MÉTODOS

Seleção dos RCM dos MNSRM comercializados em Portugal

Neste estudo englobou-se os MNSRM e os MNSRM-EF, tendo sido efetuadas duas pesquisas em alturas diferentes, uma para cada tipo de classificação.

Os 222 RCM referentes aos MNSRM utilizados no presente trabalho foram obtidos a partir de um trabalho anterior (Policarpo, 2015). A Figura 2 descreve resumidamente o procedimento adotado por Policarpo (2015). Para além das variáveis exportadas automaticamente a partir da INFOMED, foi recolhida informação adicional, como o estado de comercialização, consultando para esse efeito o detalhe de cada um dos medicamentos nesta base de dados. A utilização desta listagem prende-se com a necessidade de adotar um procedimento fundamentado para selecionar os RCM disponíveis. Policarpo (2015) estimou que os 682 MNSRM comercializados à data da pesquisa corresponderiam a 296 composições diferentes, ou seja, existem inúmeros MNSRM com a mesma composição. A utilização dos RCM aprovados mais recentemente para uma dada DCI e via de administração permite analisar informação que, pela revisão que presumivelmente sofreu, poderá estar mais conforme com as orientações regulamentares aplicáveis à seção 4.5 do RCM (interações medicamentosas e outras formas de interação). Note-se que o trabalho de Policarpo (2015) demonstrou que este processo de seleção era moroso; considerou-se que não seria exequível repeti-lo no âmbito do presente trabalho, nem justificável, atendendo a que a listagem era relativamente recente.

Figura 2 - Procedimento utilizado no trabalho realizado por Policarpo (2015)



Optou-se neste trabalho por analisar apenas a informação de MNSRM administrados por via oral. Nesta via de administração pretende-se geralmente um efeito sistémico, havendo assim maior potencial para interações medicamentosas com relevância clínica. Os RCM foram agrupados de acordo com a via de administração do medicamento, consultando-se para tal os “Detalhes do medicamento” (INFOMED) para cada das 222 especialidades farmacêuticas. Obtiveram-se 110 RCM correspondentes a MNSRM administrados por via oral; 112 RCM correspondiam a medicamentos com outras vias de administração (por exemplo, bucal, retal e cutânea).

A pesquisa para os MNSRM-EF iniciou-se com a exportação de uma listagem a 1 de junho de 2016, utilizando o filtro “MNSRM-EF” no Campo “Classificação quanto à

dispensa” na INFOMED. Este ficheiro era constituído por 25 medicamentos; às sete variáveis existentes foram acrescentadas duas - “Via de Administração” e “Estado de Comercialização” – e depois identificados os RCM mais recentes para os medicamentos administrados por via oral.

Durante o período de pesquisa (15 dias), houve revogação e introdução de medicamentos com esta classificação. À semelhança do procedimento adotado por Policarpo (2015) decidiu-se considerar apenas os medicamentos que se encontravam autorizados na data da exportação do ficheiro.

Análise da informação presente na seção 4.5 dos RCM

O presente estudo focou-se na análise de interações medicamentosas, excluindo-se as interações entre MNSRM e outras substâncias, como produtos à base de plantas, tabaco e álcool.

Para a análise da informação sobre interações medicamentosas nos diversos RCM, criou-se uma base de dados em Excel. Esta incluía variáveis como o nome do medicamento, substância ativa, forma farmacêutica e via de administração. Adicionalmente, foi copiado, para cada RCM, o texto das seções 4.5, 4.2, 4.3, 4.4 e 5.2. Finalmente foram derivadas variáveis a partir das orientações constantes nas informações aos requerentes de AIM (European Commission, 2009):

1. Para cada interação clinicamente relevante devem ser mencionadas as seguintes informações:
 - a. Para as contraindicações de uso concomitante deve existir referência cruzada à seção 4.3.
 - b. Para o uso concomitante não recomendado deve estar presente referência cruzada à seção 4.4.
 - c. Para as precauções, incluindo ajuste de dose, a referência cruzada deve ser à seção 4.2 ou 4.4, mencionando situações específicas onde podem ocorrer.

2. Devem ser mencionadas quaisquer manifestações clínicas e efeitos nos níveis plasmáticos e na AUC dos compostos ou dos metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais.
3. Quando o mecanismo é conhecido deve vir mencionado, por exemplo, a interação devida à inibição ou indução do citocromo P450 além de ser apresentada nesta seção, deve fazer referência cruzada à seção 5.2.

Estas orientações foram operacionalizadas sob a forma de questões, sendo o seu cumprimento pontuado, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2 – Orientações para análise da informação sobre interações e respetiva operacionalização

Questão	Operacionalização
1. As interações que afetam o uso do medicamento em questão vêm explicadas em 1º lugar?	Havendo interações que afetam o uso do medicamento no RCM em análise e o uso de outros medicamentos, pontuar com 1 se as interações que afetam o uso do medicamento em análise vierem explicadas em 1º lugar. Pontuar com 0 se as interações que afetam o uso de outros medicamentos vierem explicadas em 1º lugar. Pontuar com N/A se existir apenas uma destas categorias.
2. Os dados <i>in vitro</i> apresentados na seção 4.5 resultam em alterações ao uso do medicamento?	Pontuar com 1 se existirem na seção 4.5 dados <i>in vitro</i> que resultem em alterações ao uso do medicamento. Pontuar com 0 se os dados <i>in vitro</i> forem mencionados na seção 4.5 sem que resultem numa alteração ao uso do medicamento. Pontuar com N/A se não existirem dados <i>in vitro</i> na seção 4.5.
3. As interações vêm mencionadas pela ordem apresentada de seguida (1º contraindicações, 2º uso concomitante não recomendado e 3º outros)?	Havendo duas categorias de interações (por exemplo “uso concomitante não recomendado” e “outros”) pontuar com 1 se as interações vierem mencionadas de acordo com a ordem especificada. Pontuar com 0 se as interações não estiverem mencionadas de acordo com esta ordem. Pontuar com N/A se existir apenas uma categoria de interações (por exemplo “outros”), se não for categorizada a informação

	referente às interações ou se não existirem interações.
4. Existe referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.3 para as contraindicações ao uso concomitante?	Pontuar com 1 se existir referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.3. Pontuar com 0 se não existir referência cruzada entre estas duas seções ou se existir apenas referência unidirecional. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em contraindicações, considerando esta terminologia padronizada.
5. No caso de contraindicação ao uso concomitante, o mecanismo de interação está explicado, se conhecido?	Pontuar com 1 se for explicado pelo menos um mecanismo ou se for referido que não é (ou não são) conhecidos. Pontuar com 0 se o mecanismo não estiver explicado e não for referido que é desconhecido. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em contraindicações.
6. No caso de contraindicação ao uso concomitante é fornecida a informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais?	Pontuar com 1 se, existindo contraindicação ao uso concomitante, for fornecida informação sobre qualquer um dos parâmetros na seção 4.5. Pontuar com 0 se, existindo contraindicação ao uso concomitante, não for fornecida informação sobre nenhum dos parâmetros. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em contraindicações.
7. Existe referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.4 para o uso concomitante não recomendado?	Pontuar com 1 se existir referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.4. Pontuar com 0 se não existir referência cruzada entre estas duas seções ou se existir apenas referência unidirecional. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em uso concomitante não recomendado, considerando esta terminologia padronizada.
8. No caso de uso concomitante não recomendado, o mecanismo de	Pontuar com 1 se for explicado pelo menos um mecanismo ou se for referido que não é (ou não são) conhecidos. Pontuar com 0 se o mecanismo não

<p>interação está explicado, se conhecido?</p>	<p>estiver explicado e não for referido que é desconhecido. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em uso concomitante não recomendado.</p>
<p>9. No caso do uso concomitante não recomendado é fornecida a informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais?</p>	<p>Pontuar com 1 se, existindo situações em que o uso concomitante não está recomendado, for fornecida informação sobre quaisquer um dos parâmetros na seção 4.5. Pontuar com 0 se, existindo situações em que o uso concomitante não está recomendado, não for fornecida informação sobre nenhum dos parâmetros. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em uso concomitante não recomendado.</p>
<p>10. Existe referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado, para as precauções, incluindo ajuste de dose?</p>	<p>Pontuar com 1 se existir referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado. Pontuar com 0 se não existir referência cruzada entre estas seções ou se existir apenas referência unidirecional. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em precauções, incluindo ajuste de dose.</p>
<p>11. No caso de precauções incluindo ajuste de dose, o mecanismo de interação está explicado, se conhecido?</p>	<p>Pontuar com 1 se for explicado pelo menos um mecanismo ou se for referido que não é (ou não são) conhecidos. Pontuar com 0 se o mecanismo não estiver explicado e não for referido que é desconhecido. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em precaução.</p>
<p>12. No caso de precauções, incluindo ajuste de dose, é fornecida a informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e/ou parâmetros laboratoriais?</p>	<p>Pontuar com 1 se, existindo precauções, for fornecida informação sobre qualquer um dos parâmetros na seção 4.5. Pontuar com 0 se, existindo precauções, não for fornecida informação sobre nenhum dos parâmetros. Pontuar com N/A se não existirem interações que resultem em precauções.</p>

13. A informação sobre populações especiais consta como um subtítulo?	Pontuar com 1 se a informação referente a populações especiais constar como um subtítulo. Pontuar com 0 se a informação referente a populações especiais não constar como um subtítulo. Pontuar com N/A se não existir informação sobre estas populações.
--	---

A partir da pontuação atribuída a cada questão calculou-se uma pontuação global para cada um dos RCM, que consistiu no somatório das pontuações das questões aplicadas sobre o número total de questões aplicadas, multiplicado por 100.

RESULTADOS

Pontuação obtida dos critérios da Comissão Europeia

Medicamentos não sujeitos a receita médica

A primeira questão diz respeito à informação sobre interações que afetam o uso do medicamento dever constar em primeiro lugar. Verificou-se adesão a esta orientação em 20 dos 54 RCM analisados (37%), enquanto em 15 dos 54 RCM analisados (27,8%) não a cumpriram. Nos restantes 19 RCM considerou-se que a questão não era aplicável. A Tabela 3 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 3 – Exemplos referentes á ordem pela qual vem mencionada a informação sobre as interações que afetam o uso do medicamento

Operacionalização	Exemplo
Cumprimento da orientação (pontuação 1)	“Os corticosteroides sistémicos reduzem a absorção de cálcio. Durante a utilização concomitante, poderá ser necessário aumentar a dose de (medicamento). As preparações de tetraciclina administradas concomitantemente com preparações de cálcio poderão não ser bem absorvidas.”
Incumprimento da orientação (pontuação 0)	“Nos doentes com doença de Parkinson, o (medicamento) contraria os efeitos terapêuticos da levodopa por acelerar o seu metabolismo periférico. (...) O álcool interfere com a absorção intestinal (...) e com a absorção gastrointestinal do (medicamento).”

A segunda questão diz respeito à presença de dados *in vitro* na seção 4.5, que devem apenas constar quando resultam em alterações ao uso do medicamento. Dois dos 54 RM analisados (3,7%) não cumpriram esta orientação, conforme ilustra a Tabela 4. Nos restantes 52 RCM (96,3%) esta orientação não foi considerada aplicável, uma vez que a seção 4.5 não apresentava dados *in vitro*.

Tabela 4 – Exemplos referentes à presença de informação sobre alterações ao uso do medicamento quando existem dados *in vitro*

Operacionalização	Exemplo
Incumprimento da orientação (pontuação 0)	“Dados não clínicos, mostraram que a loperamida é um substrato da glicoproteína P. (...) A administração concomitante da loperamida com quinidina, ou ritonavir, ambos inibidores da glicoproteína P, resultou num aumento em 2 a 3 vezes dos níveis plasmáticos da loperamida. (...) O significado clínico desta interação farmacocinética é desconhecido.”

A questão três diz respeito à ordem pela qual vêm mencionadas as interações; que devem estar apresentadas por ordem de gravidade (contraindicações ao uso concomitante, uso concomitante não recomendado, seguidas de outras). Verificou-se cumprimento desta orientação em 6 dos 54 RCM (11,1%), enquanto 9 RCM (16,7%) não cumpriam esta orientação. Em 39 dos 54 RCM analisados (72,2%) não é aplicada. A Tabela 5 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 5 - Exemplos referentes á ordem pela qual vêm mencionadas os tipos de interação (contraindicação, uso concomitante não recomendado e outros) quando existem pelo menos dois destes tipos

Operacionalização	Exemplos
<p>Cumprimento da orientação (Pontuação 1)</p>	<p>“Está contraindicada a administração simultânea de miconazol oral com os seguintes fármacos que estão sujeitos a metabolismo pelo sistema enzimático CYP3A4 (ver seção 4.3. Contraindicações). (...) Quando administrados simultaneamente com miconazol oral, os seguintes fármacos devem ser usados com precaução, devido a potenciais aumentos ou prolongamentos do efeito terapêutico e/ou efeitos adversos. Se necessário, a sua dosagem deve ser reduzida e, quando apropriados, os níveis plasmáticos devem ser monitorizados: Fármacos sujeitos a metabolismo pelo sistema enzimático do CYP2C9 (ver seção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).”</p>
<p>Incumprimento da orientação (Pontuação 0)</p>	<p>“Devido aos efeitos farmacodinâmicos semelhantes e às propriedades farmacocinéticas de omeprazol e esomeprazol, a administração concomitante de esomeprazol e atazanavir não é recomendada, e a administração concomitante de esomeprazol e nelfinavir está contraindicada (ver seções 4.3 e 4.4).”</p>

A quarta questão diz respeito às contraindicações ao uso concomitante, que devem estar referenciadas de forma cruzada na seção 4.5 e 4.3. Existiam contraindicações ao uso concomitante em 11 dos 54 RCM analisados. Verificou-se adesão a esta orientação em 5 dos 54 RCM (9,3%) enquanto 6 (11,1%) não a cumpriram. Nos restantes 43 RCM (79,6%) a orientação não era aplicável, por não existirem contraindicações ao uso

concomitante. Na Tabela 6 estão indicados pares de fármacos cuja associação é contraindicada.

Tabela 6 – Pares de fármacos cuja associação é contraindicada

Associação contraindicada

Acetilcisteína	Nitroglicerina
Omeprazol	Nelfinavir
Cloridrato de bromexina	Antitússicos
Miconazol	Fármacos metabolizados pelo sistema enzimático CYP3A4 (astemizol, cisapride, bepridil, dofetilide, halofantrina, mizolastina, pimozide, quinidina, sertindole, terfenadina, sinvastatina, lovastatina, triazolam e midazolam)
Cloridrato de heptaminol	I.M.A.O
Pantoprazol	Atazanavir
Paracetamol + Ácido ascórbico	Salicilatos, AINEs
Citrato de butamirato	Broncodilatador, Mucolítico

A Tabela 7 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 7 – Exemplos referentes á referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.3, quando existem contraindicações

Operacionalização	Exemplos
<p>Cumprimento da orientação (Pontuação 1)</p>	<p>“A administração concomitante de omeprazol com Nelfinavir está contraindicada (ver seção 4.3).”</p> <p>“O omeprazol, como outros inibidores da bomba de prótons, não deve ser usado concomitantemente com Nelfinavir (ver seção 4.5).”</p>
<p>Incumprimento da orientação (Pontuação 0)</p>	<p>“Está contraindicada a associação com os I.M.A.O.: risco de crises hipertensivas relacionado com a presença de heptaminol.”</p> <p>“Devido à presença de heptaminol (medicamento) está contraindicado: na hipertensão arterial grave, no hipertiroidismo, no tratamento com I.M.A.O.”</p>

Nos seis RCM em que a referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.3 não estava presente, analisou-se a eventual existência de referência unidirecional, ou seja, existir apenas referência por parte de uma das seções, por exemplo referência da seção 4.3, isto ocorreu em apenas 1 dos 6 RCM que não apresentavam referência cruzada entre as seções (16,7%). Para além de se verificar a presença de referência cruzada, também se verificou se apesar de não existir referência cruzada, a informação estava presente na outra seção, ou seja, neste caso na seção 4.3, o qual constatou que apenas em 3 dos 6 RCM que não apresentavam referência cruzada entre as seções (50%), a informação também estava presente na seção 4.3.

A questão cinco diz respeito à explicação do mecanismo de ação quando existem contraindicações ao uso concomitante, se conhecido. Verificou-se adesão a esta orientação em 3 dos 54 RCM (5,6%), em 8 (14,8%) destes RCM não a cumpriram. Nos restantes 43 RCM (79,6%) a orientação não foi aplicada. A Tabela 8 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 8 - Exemplos referentes à presença do mecanismo de ação quando existem contraindicações

Operacionalização	Exemplos
Cumprimento da orientação (Pontuação 1)	“O miconazol pode inibir o metabolismo de fármacos metabolizados pelos sistemas enzimáticos do CYP3A4 e do CYP2C9. Isto pode resultar num aumento e/ou prolongamento dos seus efeitos, incluindo efeitos secundários. Está contraindicada a administração simultânea de miconazol oral com os seguintes fármacos que estão sujeitos a metabolismo pelo sistema enzimático CYP3A4 (ver seção 4.3. Contraindicações).”
Incumprimento da orientação (Pontuação 0)	“Contraindicação de utilização concomitante: nitroglicerina. A associação de (medicamento) e nitroglicerina causa hipotensão significativa e cefaleia induzida pela nitroglicerina.”

A sexta questão diz respeito à presença de pelo menos uma das informações seguintes - manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC, parâmetros laboratoriais - quando existem contraindicações ao uso concomitante. Verificou-se adesão a esta orientação em 4 dos 54 RCM (7,4%), em 7 (13%) destes RCM não a cumpriram. Tal como já referido em 43 RCM (79,6%) a questão não foi aplicada. A Tabela 9 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 9 – Exemplos referentes á presença de informação adicional quando existem contraindicações

Operacionalização	Exemplos
Cumprimento da orientação (Pontuação 1)	“Contraindicação de utilização concomitante: nitroglicerina. Associação de (medicamento) e nitroglicerina causa hipotensão significativa e cefaleia induzida pela nitroglicerina.”
Incumprimento da orientação (Pontuação 0)	<p>“Não associar antitússicos nem secantes de secreções, pois possuem um efeito contrário ao pretendido.”</p> <p>“O miconazol pode inibir o metabolismo de fármacos metabolizados pelos sistemas enzimáticos do CYP3A4 e do CYP2C9. Isto pode resultar num aumento e/ou prolongamento dos seus efeitos, incluindo efeitos secundários. Está contraindicada a administração simultânea de miconazol oral com os seguintes fármacos que estão sujeitos a metabolismo pelo sistema enzimático CYP3A4 (ver seção 4.3. Contraindicações).”</p>

A sétima questão diz respeito à referenciação cruzada quando não está recomendado o uso concomitante do MNSRM com outro(s) medicamentos. Neste caso, e conforme já referido, deve existir referenciação cruzada entre as seções 4.5 e 4.4. Em 34 RCM (63%) esta orientação não era aplicável, pois não existiam recomendações quanto ao uso concomitante. Verificou-se adesão em 6 dos 54 (11,1%), e não cumprimento da orientação nos restantes 14 (25,9%). Na Tabela 10 estão indicados pares de fármacos cuja associação não é recomendada.

Tabela 10 - Pares de fármacos cuja associação não é recomendada

Associação não recomendada

Omeprazol	Atazanavir
Acetilsalicilato de lisina	Uricosúricos (benzbromarona)
Ácido ascórbico	Antiácidos
Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína	AINEs, corticosteroides, anticoagulantes orais (derivados da cumarina), trombolíticos, heparina, antiagregantes plaquetários (ticlopidina, clopidogrel, cilostazol)
Lactitol	Antiácidos, neomicina
Ácido acetilsalicílico + Cafeína	AINEs
Cascara sagrada + Sene + Boldo + Anis verde	Antiarrítmicos (amiodarona, bretílio, disopiramida, quinidínicos, sotalol), não antiarrítmicos (astemizol, bepridil, eritromicina intravenosa, halofantina, pentamidina, sulfopride, terfenadina, vincamina)
Esomeprazol	Atazanavir
Levonorgestrel	Acetato de ulipristal
L-cistina + Cloridrato de piridoxina	Levodopa
Mebendazol	Metronidazol
Plantago Ovata Forssk	Antidiarreicos, inibidores da motilidade intestinal
Citrato de butamirato	Expetorantes
Valeriana	Sedativos sintéticos
Vitamina (B6, B12, B1, B2, B5, C, E) + Nicotinamida + Biotina + Ácido fólico + Fosfato dicálcico + Sulfato de zinco	Anticoagulantes, estrogénios

A Tabela 11 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 11 – Exemplos referentes á referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.4, quando existem interações do tipo uso concomitante não recomendado

Operacionalização	Exemplos
<p>Cumprimento da orientação (Pontuação 1)</p>	<p>“Anticoagulantes orais (por exemplo, derivados da cumarina) – O AAS pode aumentar o efeito anticoagulante. (...) O uso concomitante não é, por isso, recomendado (ver seção 4.4).”</p> <p>“O (medicamento) não deve ser tomado juntamente com anticoagulantes ou outros medicamentos que inibam a agregação plaquetar (ver seção 4.5).”</p>
<p>Incumprimento da orientação (Pontuação 0)</p>	<p>“Não se recomenda o uso concomitante de levonorgestrel com medicamentos que contenham na sua composição acetato de ulipristal.”</p> <p>“Não se recomenda o uso concomitante do (medicamento) com medicamentos que contenham na sua composição acetato de ulipristal (ver seção 4.5).”</p>

Nos 14 RCM em que a referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.4, tal como no caso das contraindicações, analisou-se a eventual existência de referência unidirecional, por exemplo existir apenas referência da seção 4.4, em apenas 2 dos 14 RCM que não apresentavam referência cruzada entre as seções (14,3%) é que a referência era unidirecional. Por outro lado, também se verificou se apesar de não existir referência cruzada, a informação estava presente na outra seção, ou seja, neste caso na seção 4.4, o qual constatou que em 8 dos 14 RCM (57,1%), a informação também estava presente na seção 4.4.

A questão oito diz respeito à explicação do mecanismo de ação quando existem interações de uso concomitante não recomendado, que deve constar quando conhecido ou mencionado quando desconhecido. Verificou-se adesão desta orientação em 3 dos 54 RCM analisados (5,6%), enquanto em 17 dos 54 RCM analisados (31,5%) esta orientação não foi verificada, nos restantes 34 RCM analisados não foi aplicada (63%). A Tabela 12 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 12 - Exemplos referentes à presença do mecanismo de ação quando existem interações do tipo uso concomitante não recomendado

Operacionalização	Exemplos
Cumprimento da orientação (Pontuação 1)	“Uma vez que os antiácidos e a neomicina podem neutralizar o efeito acidificante do lactitol nas fezes, essas substâncias não deverão ser utilizadas concomitantemente com lactitol”
Incumprimento da orientação (Pontuação 0)	“A administração concomitante de antiácidos contendo alumínio pode aumenta a eliminação renal do alumínio. Não é recomendado a administração simultânea de antiácidos e ácido ascórbico.”

A nona questão diz respeito à presença de pelo menos uma das informações - manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC e parâmetros laboratoriais - quando existe interações de uso concomitante não recomendado. Verificou-se adesão desta orientação em 9 dos 54 RCM analisados (16,7%), em 11 (20,4%) destes RCM a orientação não foi cumprida. Tal como já referido em 34 RCM (63%) a questão não foi aplicada. A Tabela 13 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 13 – Exemplos referentes á presença de informação adicional quando existem interações do tipo uso concomitante não recomendado

Operacionalização	Exemplos
<p>Cumprimento da orientação (Pontuação 1)</p>	<p>“Ácido acetilsalicílico (AAS): Outros AINEs – Existe um risco aumentado de úlceras gastrointestinais e hemorragias devido a efeitos sinérgicos. (...) Assim, a utilização concomitante não é recomendada (ver seção 4.4).”</p>
<p>Incumprimento da orientação (Pontuação 0)</p>	<p>“Uma vez que os antiácidos e a neomicina podem neutralizar o efeito acidificante do lactitol nas fezes, essas substâncias não deverão ser utilizadas concomitantemente com lactitol.”</p>

A décima questão diz respeito às interações do tipo precauções, incluindo ajuste de dose, que deve vir referenciado nas seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado. Verificou-se adesão a esta orientação em 5 dos 54 RCM analisados (9,3%), em 23 (42,6%) destes RCM esta orientação não foi cumprida. Nos restantes 26 RCM (48,1%) esta orientação não foi aplicada, porque não existiam interações do tipo precauções. A Tabela 14 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 14 – Exemplos referentes á referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado quando existem precauções

Operacionalização	Exemplos
Cumprimento da orientação (Pontuação 1)	<p>“Os estudos de farmacologia humana evidenciaram que a associação com uma benzodiazepina não modifica o EEG. No entanto, em doentes particularmente sensíveis deverão tomar-se precauções no caso da toma simultânea deste medicamento com sedativos (ver seção 4.4).”</p> <p>“Recomenda-se precaução em caso de uso concomitante de medicamentos sedativos em indivíduos particularmente sensíveis (ver seção 4.5).”</p>
Incumprimento da orientação (Pontuação 0)	<p>“Tendo em conta uma possível diminuição da absorção, deve considerar-se um intervalo de uma a duas horas entre a administração de antiácidos e de outros fármacos.”</p>

Nos 23 RCM em que a referência cruzada entre as seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado, não estava presente, analisou-se tal como nos outros tipos de interação a eventual existência de referência unidirecional, ou seja, existir apenas referência de uma das seções, por exemplo da seção 4.2, isto ocorreu em apenas 3 dos 23 RCM que não apresentavam referência cruzada entre as seções (13%). Para além de se verificar a presença de referência unidirecional, também se verificou se apesar de não existir referência cruzada, a informação estava presente numa das outras seções, ou seja, neste caso ou na seção 4.3 ou na seção 4.4, conforme adequado, constatou-se que em apenas 5 dos 23 RCM que não apresentavam referência cruzada entre as seções (21,7%), a informação estava presente numa das seções, sendo que em 4 dos 5 RCM em que a informação estava presente (80%) correspondia à seção 4.2 e os restantes 20%, ou seja, o outro RCM, correspondia à seção 4.4.

A questão onze diz respeito à existência do mecanismo de ação quando existem precauções, que deve constar quando conhecido ou mencionado quando desconhecido. Em 6 dos 54 RCM analisados (11,1%) esta orientação foi cumprida, sendo que em 22 (40,7%) destes RCM isso não se verificou. Tal como já foi referido em 26 dos RCM analisados (48,1%), esta orientação não foi aplicada, uma vez que não existiam precauções. A Tabela 15 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 15 - Exemplos referentes à presença do mecanismo de ação quando existem precauções

Operacionalização	Exemplos
<p>Cumprimento da orientação (Pontuação 1)</p>	<p>“Nos doentes com doença de Parkinson, o (medicamento) contraria os efeitos terapêuticos da levodopa por acelerar o seu metabolismo periférico. Este efeito é evitado se se administrar concomitantemente carbidopa e levodopa.”</p>
<p>Incumprimento da orientação (Pontuação 0)</p>	<p>“A administração de (medicamento) a doentes diabéticos insulín dependentes, pode exigir uma redução da dose de insulina.”</p>

A décima segunda questão diz respeito à presença de pelo menos uma das informações - manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC e parâmetros laboratoriais - quando existe precauções. Esta orientação foi cumprida em 7 dos 54 RCM analisados (13%), sendo que 21 dos RCM analisados (38,9%) não cumpriram esta orientação. Tal como já foi referido em 26 dos RCM analisados (48,1%) esta orientação não foi aplicada, porque não existiam precauções. A Tabela 16 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 16 - Exemplos referentes à presença de informação adicional quando existem precauções

Operacionalização	Exemplos
Cumprimento da orientação (Pontuação 1)	“... pode ter com consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. (...) Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, ...” “A coadministração de um IECA ou AAI e agentes inibidores da cicloxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. (...) Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos.
Incumprimento da orientação (Pontuação 0)	“A utilização simultânea de (medicamento) e anticoagulantes exige frequentemente, um ajuste posológico adequado.”

A última questão diz respeito à informação sobre as populações especiais, que deve constar num subtítulo. Verificou adesão a esta orientação em 1 dos 54 RCM analisados (1,9%), em 13 (24,1%) destes RCM não a cumpriram. Nos restantes 40 RCM (74,1%) esta orientação não foi aplicada. A Tabela 17 apresenta exemplos de informação que se considerou cumprir e não cumprir esta orientação.

Tabela 17 - Exemplos referentes á presença de informação sobre populações especiais

Operacionalização	Exemplos
Cumprimento da orientação (Pontuação 1)	“População pediátrica: Não está indicado em crianças com menos de 6 anos e 30 kg.”
Incumprimento da orientação (Pontuação 0)	“Não é recomendada a administração simultânea de antiácidos e ácido ascórbico, particularmente em doentes com insuficiência renal.”

O número médio de questões aplicadas a cada RCM foi 4,48 (DP 2,87), variando entre uma (9/54 RCM; 16,7%) e 12 questões (2/54 RCM; 3,7%). A pontuação total média foi 33,6% (mediana 25,0%; DP 29,8%). Treze dos 54 RCM (24,1%) apresentaram uma pontuação zero; a pontuação máxima foi obtida por 5 dos 54 RCM (9,3%).

Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em Farmácia

Nesta subcategoria apenas foram analisados 2 RCM.

A primeira questão diz respeito à informação sobre interações que afetam o uso do medicamento dever constar em primeiro lugar. Esta orientação foi cumprida por 1 dos 2 RCM analisados (50%), enquanto o outro RCM analisado (50%) não cumpriu esta orientação.

A segunda questão diz respeito à presença de dados *in vitro* na seção 4.5 que apenas deve constar quando resulta em alterações ao uso do medicamento. Verificou adesão desta orientação por parte de 1 dos 2 RCM analisados (50%), sendo que no outro RCM (50%), esta orientação não foi aplicada.

A questão três diz respeito à ordem pela qual vêm mencionadas as interações, que devem vir mencionadas de acordo com a ordem de gravidade (contraindicações, uso concomitante não recomendado e outros). Apenas houve adesão desta orientação por

parte de 1 dos 2 RCM analisados (50%), sendo que no outro RCM (50%) esta orientação não foi aplicada.

A quarta questão diz respeito às contraindicações ao uso concomitante, que devem estar referenciadas na seção 4.5 e 4.3. Esta orientação não foi aplicada em nenhum dos 2 RCM analisados (100%), uma vez que não existiam contraindicações ao uso concomitante.

A questão cinco diz respeito à existência do mecanismo de ação quando existem contraindicações ao uso concomitante, tal com já referido e uma vez que não existiam contraindicações ao uso concomitante em nenhum dos 2 RCM analisados (100%), esta orientação não pode ser aplicada em nenhum destes.

A sexta questão diz respeito à presença de pelo menos uma das informações (manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC e parâmetros laboratoriais) quando existe contraindicações ao uso concomitante. Uma vez que não existiam contraindicações ao uso concomitante em nenhum dos 2 RCM analisados (100%), esta orientação não foi aplicada.

A sétima questão diz respeito ao uso concomitante não recomendado, que deve vir referenciado na seção 4.5 e 4.4. Esta orientação teve adesão por parte dos 2 RCM analisados (100%).

A questão oito diz respeito à existência do mecanismo de ação quando existem interações de uso concomitante não recomendado, que deve constar quando conhecido ou mencionado quando desconhecido. Esta orientação foi cumprida pelos 2 RCM analisados (100%).

A nona questão diz respeito à presença de pelo menos uma das informações (manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC e parâmetros laboratoriais) quando existe interações de uso concomitante não recomendado. Os 2 RCM analisados (100%) cumpriram esta orientação.

A décima questão diz respeito às interações do tipo precauções, incluindo ajuste de dose, que devem vir referenciadas nas seções 4.5 e 4.2 ou 4.4, conforme adequado. Esta orientação não foi cumprida por apenas 1 dos 2 RCM analisados (50%), no entanto no outro RCM analisado (50%) esta orientação não foi aplicada.

A questão onze diz respeito à existência do mecanismo de ação quando existem precauções, que deve constar quando conhecido ou mencionado quando desconhecido. Esta orientação foi cumprida por 1 dos 2 RCM analisados (50%), no outro RCM esta orientação não foi aplicada, como já tinha referido, uma vez que não existiam interações do tipo precauções.

A décima segunda questão diz respeito à presença de pelo menos uma das informações (manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC e parâmetros laboratoriais) quando existe precauções. Esta orientação foi cumprida em apenas 1 dos 2 RCM analisados (50%), sendo que no outro RCM não foi aplicada, pois não existiam interações do tipo precauções neste RCM.

A última questão que é a décima terceira, diz respeito à informação sobre as populações especiais, que deve constar num subtítulo. Verificou-se que em 1 dos 2 RCM analisados (50%) esta orientação não foi aplicada e o outro RCM (50%) não aderiu a esta orientação.

O número de questões aplicadas foi de 5 e 9.

Através do somatório da pontuação e ao número de questões aplicadas calculou-se o Score, tendo-se obtidos os valores de 100% e 66,7%.

CONCLUSÃO

Principais resultados

Este estudo considerou 110 RCM de MNSRM administrados por via oral, bem como dois RCM de MNSRM-EF administrados pela mesma via. Em 56 dos 110 RCM (50,9%) nenhuma das orientações presentes nas normas que regulam os medicamentos na União Europeia era aplicável. Estes RCM não foram tratados conjuntamente com os restantes 54, pois esta pontuação zero tornar-se-ia indistinta da pontuação total zero atribuída a RCM em que existia incumprimento de todas as questões aplicáveis.

Em relação às referências cruzadas entre a seção 4.5 (Interações medicamentosas e outras formas de interação) e 4.3 (no caso de contraindicações ao uso concomitante), 4.4 (no caso de uso concomitante não recomendado) e 4.2 ou 4.4 (no caso de precauções, incluindo ajuste de dose), conforme adequado. No geral o grau de cumprimento foi baixo: 5/11, 6/20 e 5/28 RCM para a informação respeitante a contraindicações ao uso concomitante, uso concomitante não recomendado e precauções, respetivamente.

Em 13 dos 54 RCM analisados (24,07%), a terminologia não era padronizada, apresentando termos, como “não é conveniente associar”, “não é aconselhável”, “não associar” e “deve ser evitada”, o que resultou na não aplicação das questões respeitantes a contraindicação ao uso concomitante, uso concomitante não recomendado e precauções.

A pontuação média foi relativamente baixa (33,6%), pese embora exista uma elevada dispersão (DP 29,8%). É importante sublinhar que praticamente em todos os RCM que obtiveram uma pontuação de 100% existia apenas uma questão aplicada. É mais fácil obter uma pontuação elevada (ou mesmo 100%) quando o número de questões aplicadas é menor. Assim, a pontuação total de cada RCM deve ser vista como um indicador da qualidade da informação face ao enquadramento regulamentar existente, mas não como única medida de interesse.

Este estudo apresenta alguns pontos fortes, mas também algumas limitações. Um dos pontos fortes deste trabalho é a originalidade do objeto de estudo. De facto, não se encontraram estudos publicados sobre a análise de RCM de MNSRM, em particular no que respeita à informação sobre interações. A literatura científica sobre a análise da

informação de RCM parece ter-se circunscrito a MSRM aprovados por processo centralizado e extraídos do site da EMA, focando a utilização na gravidez, o ajuste de dose na insuficiência renal e a utilização nos idosos (Arguello, Salgado, & Fernandez-Llimos, 2014; Beers, Egberts, Leufkens, & Jansen, 2013; Salgado, Arguello, Martinez-Martinez, Benrimoj, & Fernandez-Llimos, 2013). Note-se que existem apenas três MNSRM aprovados por processo centralizado – orlistato, pantoprazol e ulipristal – e, portanto, a utilização exclusiva de RCM obtidos apenas por este tipo de procedimento não era exequível.

Uma das limitações deste estudo foi o facto de a informação extraída dos RCM só ter sido analisada por uma pessoa, ao contrário do que sucede em estudos publicados, em que a informação era analisada por duas pessoas e, em caso de discordância, por um terceiro elemento (Arguello et al., 2014; Salgado et al., 2013). O procedimento no presente trabalho é mais vulnerável a erros e justifica-se face aos recursos existentes e à condição de estudo piloto.

Outra limitação foi o facto de se ter utilizado uma listagem de RCM de MNSRM obtida em 11 de fevereiro de 2015. É expectável que tenham ocorrido alterações após esta data, deixando alguns MNSRM de ser comercializados e sendo outros medicamentos reclassificados nesta categoria (que ainda assim podem não estar comercializados). Este facto também se verificou para os MNSRM-EF, uma vez que a listagem extraída em junho de 2016 foi atualizada em outubro pelo INFARMED I.P. Face à dinâmica do mercado e à atualização diária da INFOMED é inevitável a existência de alterações, mesmo utilizando uma listagem mais recente. Contudo, é incerto o impacto destas alterações nos resultados obtidos. O presente estudo não pretende generalizar resultados para a totalidade dos MNSRM disponíveis em Portugal, focando-se antes na análise de RCM que, há cerca de um ano, eram os mais recentes para as DCI comercializadas como não sujeitas a receita médica em Portugal.

Interpretação dos resultados e discussão à luz da literatura

As interações envolvendo MNSRM, nomeadamente a possibilidade de ocorrência entre estes medicamentos e os prescritos, têm merecido atenção há mais de quatro décadas. Por exemplo, Turner (1972) resumiu as várias interações com MNSRM; algumas destas interações estão documentadas no presente trabalho, como é o caso do ácido acetilsalicílico - uricosúricos, nomeadamente com a sulfimpirazona, pois o ácido acetilsalicílico vai antagonizar os efeitos dos uricosúricos devido à inibição da reabsorção tubular, permitindo assim o aumento dos níveis plasmáticos de ácido acetilsalicílico. Outro exemplo é a interação que ocorre entre o bicarbonato de sódio e aspartamo e os simpaticomiméticos, uma vez que o bicarbonato de sódio e aspartamo prolonga a semivida destes fármacos, o que pode resultar em toxicidade, devido à diminuição da eliminação renal.

A existência de terminologia não padronizada já tinha sido apontada em trabalhos prévios. Por exemplo, Arguello e seus colaboradores (2014), num estudo sobre a análise de informação presente na seção sobre gravidez e amamentação (4.6), detetaram informação ambígua em 60% dos RCM analisados e, no que respeita à gravidez, e 20% no que respeita à amamentação.

Implicações para a prática e investigação

Apesar de os MNSRM serem medicamentos considerados seguros em comparação com os MSRM, os profissionais de saúde devem estar atentos a possíveis interações, pois este estudo apontou para a existência de 23 interações com significado clínico, sendo que 8 dizem respeito a contraindicações e 15 a uso concomitante não recomendado.

Conforme já referido o grau de cumprimento da referenciação cruzada entre a seção 4.5 e as seções 4.2, 4.3 ou 4.4 foi baixo. A inexistência de referência cruzada entre estas seções dificulta o acesso dos profissionais de saúde à informação. Por exemplo, se a informação sobre uma contraindicação ao uso concomitante não estiver presente na seção sobre contraindicações a pesquisa torna-se mais demorada, em particular se na

seção sobre interações a informação não for apresentada por ordem decrescente de relevância clínica.

Para a prática clínica o facto de não existir algumas vezes terminologia não padronizada, também não ajuda em nada na compreensão, mesmo por parte dos profissionais de saúde, da informação.

O facto de nem sempre o mecanismo de ação da interação vir mencionado na seção sobre interações medicamentosas, pode implicar a consulta a outras fontes de informação para aferir ou complementar a informação presente no RCM.

Num futuro trabalho a informação presente na base de dados desenvolvida pode ser pontuada por um segundo operador, de forma independente, para identificar e resolver eventuais discrepâncias. Seria também interessante incidir na análise de conteúdo da informação sobre interações medicamentosas, em particular no caso dos RCM em que nenhuma questão era aplicável, adotando outra abordagem que não as orientações regulamentares.

BIBLIOGRAFIA

- Arguello, B., Salgado, T. M. e Fernandez-Llimos, F. (2014). Assessing the information in the Summaries of Product Characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 537–544. doi:10.1111/bcp.12515
- Beers, E., Egberts, T. C. G., Leufkens, H. G. M. e Jansen, P. A. F. (2013). Information for Adequate Prescribing to Older Patients. *Drugs Aging*, 30, 255–262. doi:.org/10.1007/s40266-013-0059-y
- Bennadi, D. (2014). Self-medication: A current challenge. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5(1), 19–23. doi:10.4103/0976-0105.128253
- Bergsten-Mendes, G. (2008). Uso racional de medicamentos : o papel fundamental do farmacêutico. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13, 569–577. doi:10.1590/S1413-81232008000700003
- Bortolon, P., Medeiros, E., Naves, J., Karnikowski, M., & Nóbrega, O. (2008). Análise do perfil de automedicação em mulheres idosas brasileiras. *Ciências & Saúde Coletiva*, 13, 1219–1226. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000400018>
- Cohen, J., Millier, a, Karray, S. e Toumi, M. (2013). Assessing the economic impact of Rx-to-OTC switches: systematic review and guidelines for future development. *Journal of Medical Economics*, 16(6), 835–844. doi:10.3111/13696998.2013.793693
- Cruz, P. S., Caramona, M., e Guerreiro, M. P. (2015). Uma reflexão sobre a automedicação e medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 7(2), 83–90.
- Decreto-lei n.º 128/2013 de 5 de setembro (2013). Diário Da República, N.º 171/1.ª série. Lisboa: Ministério da Saúde
- Decreto-lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto (2005). Diário da República, N.º 156/I Série-A. Lisboa: Ministério da Saúde

- Deliberação N.º 1/CD/2015 de 8 de Janeiro (2015), Lisboa: Infarmed
- Despacho n.º 17690/2007 de 10 de Agosto (2007). Diário da República, N.º 154/2.ª série.
Lisboa: Ministério da Saúde
- Estatuto do Medicamento, decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto (2006).
- European Commision. (2009). A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). 2(C), 1-29. doi:10.1093/rpd/ncr264
- European Commision. (2015). Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the union, 2(C), 1–34.
- Fingleton, N. A., Watson, M. C., Duncan, E. M. e Matheson, C. (2016). Non-prescription medicine misuse, abuse and dependence: a cross-sectional survey of the UK general population. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 1–9. doi:10.1093/pubmed/fdv204
- Guerreiro, M. P. e Fernandes, A. A. (2013). Deontologia e Legislação Farmacêutica. In Figueiredo, S. e Guerreiro, M. P. (Eds.), *Abertura e funcionamento de um local de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica* (pp.165). Lousã, Portugal: Lidel.
- Indermitte, J., Reber, D., Beutler, M., Bruppacher, R. e Hersberger, K. E. (2007). Prevalence and patient awareness of selected potential drug interactions with self-medication. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(2), 149–159. doi:10.1111/j.1365-2710.2007.00809.x
- Infarmed. (2014). Estatística do Medicamento e Produtos de Saúde 2014.
- Infarmed. (2016). Vendas de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das Farmácias de janeiro - dezembro de 2015.
- Kawano, D. F., Pereira, L. R. L., Ueta, J. M. e Freitas, O. (2006). Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42(4), 487–495. doi:10.1590/S1516-93322006000400003
- Monteiro, C., Marques, F. B. e Ribeiro, C. F. (2007). Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 23(1), 63–73.

- Oliveira, P. e Simón, A. (2009). Interações medicamentosas na prática farmacêutica. *Centro de Informação do Medicamento*.
- OMS. (1998). The role of the pharmacist in self-care and self-medication. *World Health Organization*, 6-7.
- OMS. (2000). Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication. *World Health Organization*. doi:10.1016/S0009-9236(03)00239-X
- Ordem dos Farmacêuticos. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Conselho Nacional Da Qualidade*, 3, 40-43
- Policarpo, J. M. (2015). *Interações com medicamentos não sujeitos a receita médica disponíveis em Portugal* (Tese de Mestrado), Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. e Henderson, G. (2011). Rang & Dale Farmacologia. In *Varição individual e interação entre fármacos* (pp. 692-697). Rio de Janeiro, Brasil: Elsevier
- Resumo das Características do Medicamento Acetilcisteína Sandoz. Aprovado em 27/05/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Actolaxan. Aprovado em 13/09/2013. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Afebryl. Aprovado em 26/05/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Agiolax. Aprovado em 25/02/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Albosan. Aprovado em 16/12/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Alka-Seltzer. Aprovado em 14/11/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Ambroxol Tussilene. Aprovado em 06/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Ananase. Aprovado em 29/08/2007.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Anginova. Aprovado em 06/02/2006.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Antibiophilus. Aprovado em 01/10/2004.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Arcalion. Aprovado em 11/12/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Asparten. Aprovado em 20/01/2005.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Aspegic 500. Aprovado em 26/06/2009.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Becozyme. Aprovado em 24/03/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Becozyme Forte. Aprovado em 11/03/2010.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Bekunis. Aprovado em 22/03/2006.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Bekunis Chá. Aprovado em 20/05/2005.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Benylin. Aprovado em 10/09/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Bromexina Tussilene. Aprovado em 06/02/2015. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Buscopan. Aprovado em 10/02/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Calcium Sandoz Forte. Aprovado em 09/09/2010. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

- Resumo das Características do Medicamento Casenlax. Aprovado em 19/06/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Catabina. Aprovado em 17/07/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Cebiolon. Aprovado em 13/04/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Cetix. Aprovado em 31/03/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Cobaxid. Aprovado em 12/06/2001.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Combantrin. Aprovado em 06/07/2009.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Cyclo 3. Aprovado em 10/09/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Daflon 500. Aprovado em 14/07/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Dagravit 8. Aprovado em 18/02/2008.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Dagravit Total 30. Aprovado em 18/02/2008. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Daktarin. Aprovado em 19/02/2009.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Debridat 200. Aprovado em 10/07/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Débrumyl. Aprovado em 11/05/2005.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Dioralyte. Aprovado em 18/01/2004.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Dormidina. Aprovado em 22/12/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Draminal. Aprovado em 06/06/2012.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Drenoflux. Aprovado em 30/11/2007.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Drill Mucolítico Adulto. Aprovado em 14/07/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Dulcogotas. Aprovado em 26/03/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Dulcolax. Aprovado em 15/04/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Duphalac. Aprovado em 28/10/2004.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Dynergum. Aprovado em 19/04/2006.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Ella One. Aprovado em 20/05/2014.
Disponível na EMA em www.ema.europa.eu.

Resumo das Características do Medicamento Euphon. Aprovado em 05/02/2001.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Excedrin. Aprovado em 28/01/2010.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Fenistil. Aprovado em 13/01/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Fluvermal. Aprovado em 10/09/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Gaviscon. Aprovado em 24/06/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Griponal. Aprovado em 30/08/2012.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Ibuprofeno Azevedos. Aprovado em 15/03/2016. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Ib-u-ron. Aprovado em 13/04/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Imodium Plus. Aprovado em 28/06/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Imodium Rapid. Aprovado em 23/10/2012.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Imogas. Aprovado em 04/12/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Imortal. Aprovado em 28/04/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Kompensa-S. Aprovado em 21/04/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Lacteol. Aprovado em 18/03/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Lactulose Generis. Aprovado em 20/10/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Lasa. Aprovado em 30/03/2006. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Leite de Magnésia Philips. Aprovado em 26/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Levotuss. Aprovado em 11/10/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Maalox Plus. Aprovado em 11/05/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Madécassol. Aprovado em 12/11/2009.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Maxfluor. Aprovado em 16/09/2003.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Maxiux. Aprovado em 20/05/2010.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Melhoral. Aprovado em 10/11/2014.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Milid. Aprovado em 09/05/2014.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Mucinum. Aprovado em 07/07/2006.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Mucodox. Aprovado em 19/09/2011.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Mucofalk. Aprovado em 20/04/2007.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Mycostatin. Aprovado em 06/02/2015.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Neobefol. Aprovado em 23/01/2008.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Neobradoral. Aprovado em 15/11/2005.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Nexium Control. Aprovado em 26/08/2013.

Disponível na EMA em www.ema.europa.eu.

Resumo das Características do Medicamento Niflux. Aprovado em 27/05/2011.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Norit Carbomix. Aprovado em 05/11/2009.

Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

- Resumo das Características do Medicamento Norlevo. Aprovado em 16/12/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Normacol Plus. Aprovado em 14/07/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Nygen. Aprovado em 16/05/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Onglinex. Aprovado em 25/10/2003.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Oxolamina. Aprovado em 02/05/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Panasorbe. Aprovado em 31/03/2015.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Pantelmin. Aprovado em 20/12/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Pantoloc Control. Aprovado em 12/06/2009. Disponível na Infomed em: www.ema.europa.eu.
- Resumo das Características do Medicamento Parafinina. Aprovado em 04/12/2001.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Paramolan C. Aprovado em 25/10/2003.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Pepsa-Lax. Aprovado em 14/02/2012.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Pepsamar. Aprovado em 28/05/2007.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Phosphalugel. Aprovado em 16/03/2012.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Prospantus. Aprovado em 11/06/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Redrate. Aprovado em 29/08/2006.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Relavit Fósforo. Aprovado em 15/06/2007.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Rennie Digestif. Aprovado em 26/05/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Riopan. Aprovado em 18/12/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Sinecod. Aprovado em 27/07/2012.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Strepsils Limão sem Açúcar. Aprovado em 25/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Strepsils Mel e Limão. Aprovado em 25/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Strepsils Morango sem Açúcar. Aprovado em 25/10/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Tavégyl. Aprovado em 11/02/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Trifosfaneurina. Aprovado em 24/08/2009.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Tussoral. Aprovado em 16/06/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento UL-250. Aprovado em 28/10/2014.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Valdispert. Aprovado em 22/12/2011.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

Resumo das Características do Medicamento Varimine Stress. Aprovado em 19/11/2013.
Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.

- Resumo das Características do Medicamento VE 150. Aprovado em 15/05/1991. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Venoruton (com sabor a laranja). Aprovado em 12/05/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Venosmil. Aprovado em 28/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Vicks Xarope Expectorante Mel. Aprovado em 14/09/2011. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Vi-Dailin. Aprovado em 05/06/2003. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Resumo das Características do Medicamento Voltaren. Aprovado em 28/01/2014. Disponível na Infomed em: www.infarmed.pt.
- Salgado, T. M., Arguello, B., Martinez-Martinez, F., Benrimoj, S. I. e Fernandez-Llimos, F. (2013). Clinical relevance of information in the Summaries of Product Characteristics for dose adjustment in renal impairment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(11), 1973–1979. doi:10.1007/s00228-013-1560-2
- Silva, E. V., Naves, J. O. S. e Vidal, J. (2008). O papel do farmacêutico comunitário no aconselhamento ao paciente. *Conselho Federal de Farmácia*, 4, 1–6.
- Turner, J. N. (1972). Some potential interactions between prescribed drugs and over-the-counter drug products. *The Western Journal of Medicine*, 117, 13-21.
- Vieira, F. S. (2007). Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. *Ciencia & Saude Coletiva*, 12(1), 213–220. doi:10.1590/S1413-81232007000100024

ANEXO 1: DESCRIÇÃO DAS SEÇÕES DO RCM

A informação apresentada neste anexo foi redigida com base no volume 2C da EudraLex, Informações aos requerentes, apresentado na bibliografia (European Commission, 2009).

A primeira seção diz respeito ao nome do medicamento, constituída pelo nome, dosagem e forma farmacêutica, sendo que a dosagem deve ser a mesma que aparece descrita na composição quantitativa e na posologia. A seção seguinte diz respeito à composição qualitativa e quantitativa, esta seção encontra-se dividida em duas partes, uma que diz respeito à composição qualitativa, onde a substância ativa deve vir descrita por DCI acompanhada pela sua forma de sal ou hidrato quando é relevante, e outra que diz respeito à composição quantitativa, onde se encontra descrita a dosagem, sendo que esta deve estar expressa em massa quando a substância ativa se apresenta na forma de sal ou de hidrato.

A terceira seção diz respeito à forma farmacêutica, tal como o nome indica, deve vir descrita a forma do medicamento, como por exemplo comprimido ou pomada, acompanhado da descrição da forma, como por exemplo redondo, amarelo, entre outras.

A quarta seção designada por informação clínicas, encontra-se dividida por nove seções. As indicações terapêuticas devem vir mencionadas distinguindo a sua utilização, ou seja, se se trata de um medicamento para tratamento, prevenção ou diagnóstico. A posologia e modo de administração é uma seção que se divide em dois, a posologia que deve vir expressa em dosagem e de forma explícita para cada situação, sendo também necessário estar mencionado a dose máxima diária e a necessidade do ajuste da dose ou duração, e o modo de administração, onde deve estar presente a forma de administração do produto, incluindo precauções necessárias à sua manipulação. As contraindicações dizem respeito a situações em que o medicamento não deve ser administrado por razões de segurança. As advertências e precauções especiais de utilização devem vir mencionadas por ordem de segurança, nesta seção também devem estar presentes as condições em que o uso do medicamento é aceitável, grupos de doente especiais que têm um risco aumentado à administração do medicamento e possíveis reações adversas.

A seção (4.5) diz respeito às interações medicamentosas e outras formas de interação, a informação presente deve basear-se nas propriedades farmacodinâmicas e nos

estudos farmacocinéticos realizados *in vivo*, a informação também deve destacar as interações clinicamente relevantes, ou seja, as que resultam na recomendação da utilização deste medicamento ou de outros medicamentos. Existem várias orientações da EMA que devem ser tidas em consideração, as interações que afetam o uso do medicamento em questão devem vir mencionadas em primeiro lugar, os dados *in vitro* só devem estar presentes quando resultam em alterações ao uso do medicamento, as interações que estão descritas devem vir mencionadas por ordem de gravidade (contraindicações, uso concomitante não recomendado e outras), quando existem contraindicações deve existir referência cruzada entre a seção (4.5) e (4.3), o seu mecanismo deve estar descrito quando é conhecido e também devem ser fornecidas informação sobre manifestações clínicas, efeitos nas concentrações plasmáticas e AUC do fármaco ou metabolitos ativos e parâmetros laboratoriais, para o caso do uso concomitante não recomendado as informação que devem vir descritas são as mesmas, no entanto a referência cruzada é entre a seção (4.5) e (4.4), tal como para as precauções, mudando apenas a referência cruzada que é entre a seção (4.5) e (4.2) ou (4.4) conforme adequado, por último a informação referente a populações especiais deve vir mencionada por um subtítulo.

De seguida vem mencionada a seção que diz respeito à fertilidade, gravidez e aleitamento (4.6), esta informação destina-se às mulheres, sendo mencionado se a este grupo populacional pode ou não ser administrado o medicamento em questão. Na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (4.7), vem mencionado se durante a administração do medicamento, existe ou não capacidade para efetuar estas tarefas, baseando-se no perfil farmacodinâmico, farmacocinético, reações adversas ou estudos específicos em populações alvo relevantes. Na seção que se designa por efeitos indesejáveis (4.8), devem estar mencionadas todas as reações adversas que podem ocorrer durante a administração do medicamento, vindo também indicado a probabilidade de cada reação, com a designação de muito raro, raro, comum ou muito comum. Na seção sobre dosagem (4.9) devem vir descritas as precauções necessárias a tomar quando a dose administrada for superior à dose máxima.

A quinta seção designa-se “Propriedades Farmacológicas”, tal como a quarta está dividida em outras seções. Na primeira - “Propriedades farmacodinâmicas” (5.1) - deve estar mencionado o grupo farmacoterapêutico a que o medicamento pertence, o código ATC e o mecanismo de ação do fármaco. Nas “Propriedades farmacocinéticas” (5.2)

estão descritos os processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação do fármaco. A última subseção é denominada “Dados de segurança pré-clínica” (5.3); fornece informações importantes sobre dados não clínicos relevantes para a prescrição.

A sexta seção – “Informações farmacêuticas” – apresenta-se dividida em seis seções. A primeira diz respeito à lista dos excipientes (6.1), nesta devem constar todos os excipientes que fazem parte da formulação, apresentados de forma qualitativa. A segunda diz respeito às incompatibilidades (6.2), onde se encontra mencionado incompatibilidades físicas e químicas do medicamento com outros produtos. A seção 6.3 indica o prazo de validade do medicamento, incluindo a validade do medicamento após abertura e no caso de serem efetuadas diluições ou reconstituições. Nas precauções especiais de conservação (6.4), vem mencionado as condições de conservação do medicamento, como por exemplo a temperatura. A seção seguinte diz respeito à natureza e conteúdo do recipiente (6.5); descreve o material que constitui o acondicionamento primário e secundário. Na última seção - “Precauções especiais de eliminação e manuseamento” - encontram-se descritas as medidas que devem ser tomadas durante o manuseamento e em relação a medicamento não utilizado ou resíduos, estando presente principalmente nos medicamentos citotóxicos e biológicos.