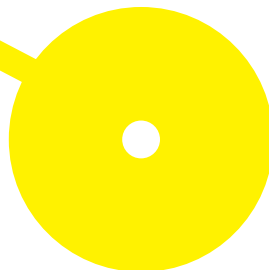




# Informação farmacogenómica nos RCM e FI de medicamentos que atuam no SNC comercializados em Portugal

Ana Rita Pinto Ferreira

09/2023





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**

**Informação farmacogenómica nos RCM e FI de medicamentos  
que atuam no SNC comercializados em Portugal**

**Autor**

Ana Rita Pinto Ferreira

**Orientador**

Professora Doutora Marlene Santos,

Professora Adjunta pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Ramo Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

## **Agradecimentos**

O meu primeiro agradecimento vai para o meu núcleo familiar mais próximo: pais, tios e avós. Sem dúvida que foram dois longos anos que exigiram muito de mim e, de certo modo, de vocês também. Obrigada por terem sempre acreditado em mim, por me terem dado a motivação e incentivo que tanto precisei para conseguir concluir este trabalho da melhor forma possível.

À minha orientadora Professora Doutora Marlene Santos que, ao longo de todos estes meses se manteve presente e demonstrou bastante entusiasmo por este tema. Obrigada pela dedicação e disponibilidade.

Por fim, uma palavra de agradecimento a todo o corpo docente do Mestrado em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto por todo o profissionalismo e dedicação que têm em transmitir conhecimentos aos vossos alunos.

A todos vocês que direta ou indiretamente contribuíram para que eu atingisse mais este objetivo, o meu mais sincero agradecimento.

## Resumo

**Introdução:** A personalização da terapêutica desempenha um papel fundamental na prevenção de reações adversas e na otimização da eficácia terapêutica. A disponibilidade de informações farmacogenómica nos Folhetos Informativos (FI) e nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) é crucial para apoiar a tomada de decisões informadas sobre os medicamentos. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a quantidade e qualidade das informações farmacogenómicas em FI e RCM de medicamentos utilizados no tratamento de doenças do sistema nervoso central (SNC) em Portugal. **Métodos:** Foram analisados 1.136 FI e 1.135 RCM de medicamentos que atuam no SNC. A análise identificou as informações farmacogenómicas presentes nestes documentos, comparando-as com os padrões estabelecidos pelo *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC<sup>®</sup>) e pela *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB<sup>®</sup>). **Resultados:** Identificaram-se 136 FI e 736 RCM contendo informações farmacogenómicas relevantes. Em 53% dos FI, as informações estavam localizadas na secção "Antes de tomar o medicamento", enquanto nos RCM predominavam na secção "Interações medicamentosas e outras formas de interação". Apesar das variações significativas na apresentação e posicionamento das informações, a maioria das informações estava em conformidade com os padrões estabelecidos pelo CPIC<sup>®</sup> e pela PharmGKB<sup>®</sup>. **Conclusão:** Este estudo ressalta a importância da necessidade de consenso e padronização das informações contidas em FI e RCM.

**Palavras-chave:** Farmacogenómica; Folheto informativo; Resumo das características do medicamento; CPIC<sup>®</sup>; PharmGKB<sup>®</sup>.

## **Abstract**

**Introduction:** Pharmacogenomics and personalization of therapy play a key role in preventing adverse reactions and optimizing therapeutic efficacy. The availability of pharmacogenomic information in package leaflets (PLs) and summaries of product characteristics (SmPCs) is crucial to support informed decision-making in relation to medicines. **Aim:** This study aimed to assess the quantity and quality of pharmacogenomic information in PLs and SmPCs of medicines used to treat central nervous system (CNS) diseases in Portugal. **Methods:** A total of 1,136 PLs and 1,135 SmPCs of CNS drugs were analyzed. The analysis identified the pharmacogenomic information present in these documents, comparing it with the standards established by the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC<sup>®</sup>) and the Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB<sup>®</sup>). **Results:** During the analysis, 136 PLs and 736 SmPCs containing relevant pharmacogenomic information were identified. In 53% of the PLs, the information was in the "Before taking the medicine" section, while in the SmPCs, it predominated in the "Drug interactions and other forms of interaction" section. Despite the significant variations in the presentation and positioning of the information, most of the information complied with the standards set by CPIC<sup>®</sup> and PharmGKB<sup>®</sup>. **Conclusion:** This study highlights the need for consensus and standardization of the information contained in PLs and SmPCs.

**Keywords:** *Pharmacogenomics; Package Leaflet; Summary of Product Characteristics; CPIC<sup>®</sup>; PharmGKB<sup>®</sup>; Central Nervous System.*

## Índice

Lista de abreviaturas e acrónimos .....	VII
Índice de Tabelas .....	VIII
Índice de Figuras .....	IX
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Farmacogenética e Farmacogenómica – conceitos gerais.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Importância da Farmacogenómica.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Dificuldades na aplicação da Farmacogenómica.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Bases de dados de Farmacogenómica .....</b>	<b>3</b>
<b>1.5. Classificação dos medicamentos quanto ao Grupo Farmacoterapêutico.....</b>	<b>6</b>
<b>1.6. Relevância dos Resumos das Características do Medicamento e do Folheto Informativo</b>	<b>7</b>
<b>1.7. Objetivos do estudo.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Métodos.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Recolha de informação farmacogenómica nos Folhetos Informativos e nos Resumos das Características dos Medicamentos .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Resultados.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Folheto Informativo.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1.1. Biomarcadores referidos no Folheto Informativo .....</b>	<b>14</b>
<b>3.1.2. Medidas de atuação sugeridas no Folheto Informativo.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1.3. Capítulo do Folheto Informativo onde consta a informação farmacogenómica .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Resumo das Características do Medicamento.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.1. Biomarcadores referidos no Resumo das Características do Medicamento .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2.2. Medidas de atuação sugeridas no Resumo das Características do Medicamento.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2.3. Capítulo do Resumo das Características do Medicamento onde consta a informação farmacogenómica.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Comparação da informação farmacogenómica dos Folhetos Informativos e dos Resumos das Características dos Medicamentos com as classificações da PharmGKB® e CPIC®</b>	<b>22</b>
<b>4. Discussão.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Presença das informações farmacogenómicas nos Folhetos Informativos e nos Resumos das Características dos Medicamentos .....</b>	<b>33</b>

<b>4.2.</b>	Avaliação das instruções farmacogenómicas dirigidas aos profissionais de saúde e aos utentes e comparação com as diretrizes do CPIC® e da PharmGKB® .....	34
<b>4.3.</b>	Secções dos Folhetos Informativos e dos Resumos das Características dos Medicamentos com informações farmacogenómicas.....	38
<b>4.4.</b>	Limitações do estudo e sugestão de estudos futuros .....	39
<b>5.</b>	Conclusão.....	41
	Referências Bibliográficas .....	43
	Anexos .....	48

## **Índice de abreviaturas e acrónimos**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**CPiC®** – *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

**CYB5R** – Citocromo B5 redutase

**CYP2B6** – Isoforma 2B6 do citocromo P450

**CYP2C19** – Isoforma 2C19 do citocromo P450

**CYP2C9** – Isoforma 2C9 do citocromo P450

**CYP2D6** – Isoforma 2D6 do citocromo P450

**CYP3A4** – Isoforma 3A4 do citocromo P450

**EMA** – *European Medicines Agency*

**FDA** – *U.S. Food and Drug Administration*

**FI** – Folheto informativo

**G6PD** – Glicose-6-fosfato desidrogenase

**HLA-A** – Antígeno Leucocitário Humano classe I tipo A

**HLA-B** – Antígeno Leucocitário Humano classe I tipo B

**HTR2C** – Recetor 2C da 5-hidroxitriptamina (serotonina)

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**Infomed** – Base de dados de medicamentos de uso humano

**NAT2** – Gene que codifica a enzima N-acetiltransferase 2

**NIH** – *National Institutes of Health*

**PharmGKB®** – *Pharmacogenomics Knowledge Base*

**PGx** – Farmacogenómica

**POLG** – Gene que codifica a subunidade gama da DNA polimerase

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**UGT** – Glucoronosiltransferase

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b> Classificação dos níveis PGx, segundo a PharmGKB® .....	4
<b>Tabela 2.</b> Níveis de evidência PGx, segundo o CPIC® .....	5
<b>Tabela 3.</b> Princípios ativos pertencentes aos subgrupos farmacoterapêuticos do Grupo 2 - Sistema Nervoso Central comercializados em Portugal e presentes na listagem PGx do CPIC® .	11
<b>Tabela 4.</b> Capítulos/subcapítulos dos FI com dados PGx. ....	18
<b>Tabela 5.</b> Capítulos/subcapítulos dos RCM com dados PGx.....	23
<b>Tabela 6.</b> Comparação da informação PGx dos FI e dos RCM com as classificações da PharmGKB® e CPIC® .....	26

## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1.</b> Biomarcadores referidos nos FI analisados.....	15
<b>Figura 2.</b> Medidas de atuação farmacológicas sugeridas ao longo dos FI, associadas a informações PGx.....	16
<b>Figura 3.</b> Capítulos dos FI onde foram encontradas informações PGx relevantes.....	17
<b>Figura 4.</b> Biomarcadores referidos nos RCM analisados. ....	19
<b>Figura 5.</b> Medidas de atuação farmacológica associadas a informação PGx sugeridas nos RCM. .....	20
<b>Figura 6.</b> Capítulos dos RCM onde foram encontradas informações PGx relevantes. ....	21

## 1. Introdução

Toda a comunidade científica reconhece que um mesmo medicamento, administrado a indivíduos diferentes, pode ter uma resposta farmacológica distinta. A variabilidade de resposta do organismo a determinado medicamento, está dependente de um grande número de fatores, que pode variar de indivíduo para indivíduo, como por exemplo: gênero, idade, peso, raça, pressão arterial, nível de hidratação, existência de outras comorbidades, fatores ambientais e fatores genéticos (Ma & Lu, 2011; Rang et al., 2007; Shastry, 2006).

Os diversos fatores referidos anteriormente, podem fazer com que a dose habitualmente recomendada de um fármaco, possa atingir concentrações variáveis na corrente sanguínea de diferentes indivíduos, fazendo variar o seu efeito terapêutico (M. V. Relling & Evans, 2015). Esta variação do efeito terapêutico poderá limitar a eficácia terapêutica do fármaco ou até mesmo condicionar a ocorrência de efeitos adversos (Shastry, 2006).

Diferentes estudos apontam que cerca de 20% a 95% da variabilidade das respostas aos fármacos e os seus respetivos efeitos terapêuticos e/ou adversos possa ser explicada pela variabilidade genética de cada um dos indivíduos (K. R. Crews et al., 2012; Kalow et al., 1998).

### 1.1. Farmacogenética e Farmacogenómica – conceitos gerais

O primeiro grande marco ao nível da farmacogenómica ocorreu no início da década de 50, quando Paul Carson identificou a associação da anemia hemolítica aguda com a administração de primaquina (um antimalário frequentemente utilizado na altura), resultado de deficiência, nestes indivíduos, da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (*G6PD*) (Alving et al., 1956; Luzzatto et al., 2020). Foi assim feita uma correlação entre a deficiência enzimática de *G6PD* e a ocorrência da referida reação adversa.

No entanto, foi só no ano de 1959, que o alemão Friedrich Vogel introduziu o termo “Farmacogenética” definindo-o como o “estudo sobre o papel da genética na resposta aos fármacos” (Shin et al., 2009; Vogel, 1959).

Embora muitas vezes se utilizem os termos “Farmacogenética” e “Farmacogenómica” com o mesmo significado, existem algumas diferenças entre estes. Apesar de ambos estarem relacionados com a utilização do conhecimento da genética do indivíduo para a toma de decisões relativamente à atuação terapêutica, a farmacogenética relaciona-se com o estudo de variações genéticas individuais que podem fazer alterar a resposta aos fármacos, enquanto a

farmacogenómica (PGx) engloba o estudo do impacto de mutações genómicas na resposta aos fármacos, recorrendo a tecnologias genómicas (Bardal et al., 2011; Hopkins et al., 2006).

Atualmente, alguns autores sugerem que a definição de farmacogenética seja mais estrita, uma vez que surgiu no período em que ainda não havia conhecimento daquilo que era o genoma. Atualmente, e dado o avançar científico-tecnológico, já é possível, de forma relativamente simples, fazer uma análise genómica, daí que muitos autores preferam utilizar o termo “farmacogenómica” em detrimento de “farmacogenética” (Bardal et al., 2011).

## **1.2. Importância da Farmacogenómica**

As alterações genéticas/genómicas são de relevante importância, uma vez que podem ter implicações ao nível da farmacocinética e da farmacodinâmica dos fármacos, podendo relacionar-se com o tipo de resposta ao fármaco, ocorrência de reações adversas e/ou toxicidade e, portanto, com a eventual necessidade de ajuste de dose do medicamento (Bishop, 2018). Existem mais de 400 genes que são considerados relevantes na metabolização de fármacos, sendo que aproximadamente 200 estão diretamente relacionados com a ocorrência de reações adversas a medicamentos (Cacabelos et al., 2019).

Variados estudos demonstram que mais de 90% da população apresenta, pelo menos, uma alteração genética relevante (Dunnenberger et al., 2015; Van Driest et al., 2014). Deste modo, e tendo em conta o enormíssimo número de princípios ativos existentes no mercado e o facto de que, muito deles, estão, de uma forma ou de outra, relacionados com condições genéticas, estima-se que muitos indivíduos possam ver o resultado da sua terapêutica influenciado por variações genéticas (Jeiziner et al., 2021). O conhecimento do genoma de cada indivíduo permite a prática de uma medicina “personalizada” e individualizada (Dunnenberger et al., 2015), afastando-se da tradicional prática clínica *standard*, em que é expectável que, com o mesmo medicamento/a mesma dosagem se obtenha um efeito semelhante em indivíduos distintos.

Assim, a orientação terapêutica baseada em variações genéticas assume um papel de extrema importância, uma vez que contribui para o aumento da eficácia e da segurança dos medicamentos.

### 1.3. Dificuldades na aplicação da Farmacogenómica

Os profissionais de saúde na sua generalidade, mas sobretudo os médicos, enfrentam diversas dificuldades na implementação da farmacogenómica na prática clínica. Uma das principais dificuldades referidas é a falta de conhecimento ao nível da farmacogenómica e a pouca disponibilidade de informação. Vários estudos realizados nos Estados Unidos da América, que contaram com a participação de profissionais de saúde da área da farmácia e de médicos, concluíram que muitos destes profissionais se mostraram inseguros e sem conhecimentos sólidos relativamente à farmacogenómica (McCullough et al., 2011; Shields & Lerman, 2008; Stanek et al., 2012).

Os mesmos reportaram também dificuldades relativamente aos testes genómicos que se encontravam disponíveis para realização, como realizar esses testes, como interpretar os seus resultados e como aplicar esses resultados na prática clínica, tendo em conta todas as outras variabilidades clínicas (McCullough et al., 2011; M. Relling & Klein, 2011; Shields & Lerman, 2008; Stanek et al., 2012). Um dos estudos concluiu ainda que os médicos recém-formados que tinham tido contato com a farmacogenómica ao longo do seu percurso académico, acabaram por ter uma maior facilidade na aplicação da farmacogenómica na prática clínica, conseguindo-a colocar em prática mais precocemente que os seus pares sem a mesma formação (Stanek et al., 2012).

### 1.4. Bases de dados de Farmacogenómica

O CPIC® (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) é um organismo americano, criado em 2009 e pertencente ao *National Institutes of Health* (NIH), que desenvolveu uma base de dados farmacogenómicos *online*, que tem como um dos principais objetivos a revisão de informação farmacogenómica existente na comunidade científica, de forma a criar *guidelines* atualizadas e de acesso gratuito, relativas à prescrição e à utilização dos fármacos (CPIC, 2022; M. Relling & Klein, 2011).

Uma das principais lacunas detetadas por este grupo de trabalho, e que foi um dos motivos que levou à sua criação, foi a dificuldade que perceberam existir em fazer-se a leitura dos resultados dos testes laboratoriais e na forma em como isso se iria traduzir em recomendações ao nível da prescrição e da terapêutica (Wu et al., 2009). Daí a criação de *guidelines* que permitem uniformizar a informação e sugerir medidas de atuação sempre que existam alterações

genómicas que possam influenciar os processos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos dos fármacos (E. Caudle et al., 2014).

O CPIC<sup>®</sup> é constituído por membros da *Pharmacogenomics Research Network* (<http://www.phrn.org>), da *Pharmacogenomics Knowledge Base* (PharmGKB<sup>®</sup>, <http://www.pharmgkb.org>) e por laboratórios médicos (CPIC, 2022; M. Relling & Klein, 2011).

A própria PharmGKB<sup>®</sup> é também uma ferramenta online que reúne já informações PGx descritas por importantes organismos farmacêuticos internacionais, como é o caso da FDA (*US Food and Drug Administration*), da EMA (*European Medicines Agency*), Swissmedic, entre outros. De forma a tentar uniformizar essas informações, a PharmGKB<sup>®</sup> utilizou uma escala de medidas de atuação da FDA para classificar a totalidade das informações PGx existentes na comunidade científica para cada um dos princípios ativos já estudados. Essa escala é apresentada, de seguida, na Tabela 1.

**Tabela 1.** Classificação dos níveis PGx, segundo a PharmGKB<sup>®</sup> (From <https://www.pharmgkb.org/page/drugLabelLegend#pgx-level>)

Nível PGx	Medidas a adotar
<b>Testing required</b>	Testes genéticos, cromossómicos ou proteicos (ex.: testes genéticos, ensaios de proteínas funcionais, estudos citogenéticos, ...) devem ser realizados antes do início da administração do fármaco. Esta indicação pode ser direcionada apenas a determinados grupos de indivíduos. Se for referido que um teste “deveria ser realizado”, é assumido como sendo um requisito “necessário” e é também incluído nesta categoria.
<b>Testing recommended</b>	Testes genéticos, cromossómicos ou proteicos (ex.: testes genéticos, ensaios de proteínas funcionais, estudos citogenéticos, ...) são recomendados, antes do início da administração do fármaco. Esta indicação pode ser direcionada apenas a determinados grupos de indivíduos. Se for referido que um teste “deveria ser considerado” ou “considerar o genótipo e o fenótipo”, assume-se a recomendação de teste.
<b>Actionable PGx</b>	Existem informações relativas a alterações de eficácia, dosagem, metabolismo ou toxicidade devido a variações genéticas/proteicas/cromossómicas ou ao fenótipo (Ex.: “metabolizadores lentos/pobres”). Pode sugerir que o fármaco seja

Nível PGx	Medidas a adotar
<b>Actionable PGx</b>	contraindicado em determinado grupo de indivíduos com determinadas características genéticas, proteicas, cromossômicas, fenotípicas, no entanto não sugere a realização de testes.
<b>Informative PGx</b>	Relatadas alterações genéticas, proteicas, cromossômicas ou fenotípicas que não afetam a eficácia, a dosagem, o metabolismo ou toxicidade do fármaco; ou que afetam, mas não de forma “cl clinicamente significativa”.  OU  Fármaco que consta ou constou na listagem de biomarcadores da FDA (FDA <i>Biomarker List</i> ) ( <a href="https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling">https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling</a> ) e que não cumpre requisitos para ser classificado num dos três níveis PGx anteriores.

Apesar disso, o próprio CPIC® criou uma nova escala com níveis de evidência, para atribuir a cada uma das situações, após o processo de revisão PGx por parte dos membros especialistas. Os níveis de evidência possíveis de serem atribuídos pelo CPIC® encontram-se descritos na Tabela 2. São considerados níveis de evidência moderada-alta, os níveis A, A/B e B. A atribuição de um destes três níveis de evidência sugere a implementação de algum tipo de medida de atuação de caráter farmacoterapêutico.

**Tabela 2.** Níveis de evidência PGx, segundo o CPIC®

Nível do CPIC®	Contexto clínico	Nível de evidência	Força da recomendação
<b>A</b>	A informação genética deve conduzir a alterações na prescrição.	Moderada a alta.	É recomendada, pelo menos, uma alteração moderada ao nível da prescrição terapêutica.
<b>A/B</b>	Estudos preliminares indicam que o nível definitivo atribuído pelo CPIC® será A ou B.	São necessários mais estudos para assegurar o nível efetivo de evidência, mas as alterações na prescrição serão prováveis.	É necessária uma revisão completa, feita por grupos de especialistas, para determinar a força de recomendação.

<b>Nível do CPIC®</b>	<b>Contexto clínico</b>	<b>Nível de evidência</b>	<b>Força da recomendação</b>
<b>B</b>	A informação genética pode conduzir a alterações na prescrição. Estão disponíveis outros fármacos/outras doses que induzem o mesmo efeito terapêutico e cujo efeito não é dependente de fatores genéticos.	O nível de evidência é mais baixo, com alguns dados conflitantes.	É recomendada uma alteração ao nível da prescrição.
<b>B/C</b>	Estudos preliminares indicam que o nível definitivo atribuído pelo CPIC® será B ou C.	Os estudos genéticos são ainda reduzidos.	É necessária uma revisão completa, feita por grupos de especialistas, para determinar a força de recomendação.
<b>C</b>	Foram publicados estudos com níveis bastante variados de evidência, sem recomendações de alterações na prescrição.	Variáveis.	Não são recomendadas medidas de atuação.
<b>C/D</b>	Estudos preliminares indicam que o nível definitivo atribuído pelo CPIC® será C ou D.	Variáveis.	Não são recomendadas medidas de atuação.
<b>D</b>	Foram publicados poucos estudos, com níveis reduzidos de evidência e/ou dados conflitantes substanciais.	Variáveis.	Não são recomendadas medidas de atuação.

No presente estudo, teremos então em conta as informações emitidas pelo CPIC® e PharmGKB®, uma vez que estes reúnem todas as informações PGx dos principais organismos a atuar na área farmacêutica a nível internacional.

### **1.5. Classificação dos medicamentos quanto ao Grupo Farmacoterapêutico**

Para uma mais fácil organização, a classificação dos medicamentos está feita de acordo com as suas indicações terapêuticas e com as patologias/afeções para os quais foram aprovados. A junção, num mesmo grupo, dos vários medicamentos que têm identidade semelhante e são usados com um fim terapêutico semelhante, permite aos profissionais de

saúde uma associação mais rápida entre o medicamento e a sua indicação terapêutica (INFARMED, 2014)

Deste modo, e segundo o Despacho nº4742/2014, de 21 de março, existem atualmente 20 grupos farmacoterapêuticos, indicados no Anexo 1.

Para a realização do presente estudo iremos apenas ter em conta um grupo farmacoterapêutico: Grupo 2 – Sistema Nervoso Central.

O Grupo 2 – Sistema Nervoso Central está ainda dividido em vários subgrupos farmacoterapêuticos (INFARMED, 2014), que podem ser consultados no Anexo 2.

### **1.6. Relevância dos Resumos das Características do Medicamento e do Folheto Informativo**

O folheto informativo (FI) consiste numa informação escrita dirigida ao utente, que deve acompanhar o medicamento. Este documento é dispensável, caso toda a informação necessária e obrigatória esteja presente na embalagem exterior ou no acondicionamento primário do mesmo (INFARMED, 2006). É expressamente proibida a dispensa de medicamentos que não estejam devidamente rotulados e com os FI em conformidade com o com o artigo 104º, do capítulo V, do Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto (INFARMED, 2006).

Tanto os RCM como os FI constituem uma fonte de informação fidedigna sobre os medicamentos para os profissionais de saúde e para os utentes, respetivamente, que têm como objetivo garantir a utilização segura e eficaz dos medicamentos (INFARMED, 2006). Nesse sentido, é expectável que informações clinicamente relevantes sejam descritas nestes documentos (tendo em atenção que o tipo de informação/linguagem utilizada deve estar de acordo com o público-alvo ao qual se destinam).

Segundo a legislação atual para os FI e para os RCM (INFARMED, 2006), não existe nenhuma obrigatoriedade de neles constar nenhuma secção especialmente dirigida a características farmacogenómicas, no entanto é perfeitamente possível que essas informações se consigam enquadrar noutras secções que são obrigatórias.

Os elementos que devem constar obrigatoriamente nos FI, segundo o Decreto-Lei 176/2006, de 30 de junho (atualizado pelo Decreto-Lei 20/2013, de 14 de fevereiro), encontram-se enunciados no Anexo 3. Os referidos elementos devem ser mencionados ao longo dos FI pela ordem indicada (INFARMED, 2006, 2013).

O facto de não existir uma secção específica direccionada à farmacogenómica, faz com que a informação PGx, a existir, possa estar dispersa ao longo de qualquer uma das páginas de um FI ou RCM.

Desse modo, desconhecem-se quais os RCM e FI de fármacos utilizados ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC) que fazem menção a características PGx e/ou à necessidade de estudos farmacogenómicos já recomendados pelas principais *guidelines* internacionais.

Este estudo permitirá fazer uma análise do estado geral de informações PGx presente nos RCM e FI, avaliar se estas estão de acordo com aquilo que é descrito nas *guidelines* internacionais (nomeadamente PharmGKB® e CPIC®) no que respeita aos fármacos que atuam no SNC, e indicar possíveis lacunas e aspetos de melhoria na estruturação dos RCM e FI e/ou na informação que neles consta.

### **1.7. Objetivos do estudo**

- Realizar uma análise sistemática das informações farmacogenómicas (PGx) nos Resumos das Características do Medicamento (RCM) e Folhetos Informativos (FI) de medicamentos comercializados em Portugal, pertencentes aos diversos subgrupos farmacoterapêuticos do Grupo 2 - Sistema Nervoso Central;
- Avaliar as instruções farmacogenómicas (PGx) fornecidas aos profissionais de saúde e aos utentes nos RCM e FI;
- Comparar o nível de informação PGx presente nos RCM e FI com o padrão estabelecido nas diretrizes internacionais, nomeadamente as emitidas pela PharmGKB® e pelo CPIC®;
- Identificar as secções dos RCM e FI onde as informações farmacogenómicas (PGx) são relatadas e indicar possíveis lacunas e aspetos de melhoria na estruturação dos RCM e FI.

## 2. Métodos

O presente estudo consiste na realização de uma revisão da informação farmacogenómica constante dos RCM e FI de fármacos com ação ao nível do SNC, comercializados em Portugal.

Para a realização do estudo, listaram-se todos os princípios ativos pertencentes aos diversos subgrupos farmacoterapêuticos do Grupo 2 – Sistema Nervoso Central. Para isso, recorreu-se ao Infomed e aplicou-se um filtro de pesquisa ao nível da classificação farmacoterapêutica, onde foi possível percorrer cada um dos subgrupos farmacoterapêuticos e aceder ao nome de todos os princípios ativos a eles pertencentes. Foi também aplicado um filtro de pesquisa no campo “Estado AIM”, selecionando-se o termo “autorizado”, de forma a obter como resultado apenas medicamentos com AIM autorizada em Portugal, no momento da pesquisa (maio de 2023).

Após a recolha dos nomes de todos os princípios ativos no Infomed, consultou-se na base de dados do CPIC® (<https://cpicpgx.org/genes-drugs/>) e da PharmGKB® (<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations>) para quais desses princípios ativos já haviam sido realizados estudos farmacogenómicos e que continham informações PGx relevantes. Excluíram-se todos os princípios ativos que, apesar de pertencentes ao grupo farmacoterapêutico em estudo, não se encontravam mencionados em nenhuma das bases de dados PGx utilizadas.

Com a listagem final dos princípios ativos com ação farmacológica ao nível do SNC, com AIM autorizada pelo INFARMED e com informações PGx relevantes descritas pelos principais organismos farmacêuticos internacionais, voltou a recorrer-se ao Infomed para obter os respetivos FI e RCM. Para isso, no campo de pesquisa denominado “Substância ativa/DCI”, foram-se introduzindo, um por um, todos os nomes dos princípios ativos identificados. Ao mesmo tempo, e antes de iniciar a pesquisa, no campo destinado à “Comercialização das apresentações” selecionou-se o termo “Comercializado”, para que apenas se obtivessem informações acerca de medicamentos que estavam a ser efetivamente comercializados no momento da pesquisa. De seguida, com ambos estes campos devidamente preenchidos, recolheram-se todos os FI e RCM para cada um dos princípios ativos.

Para a realização do estudo, incluíram-se apenas as formulações simples (isto é, que continham apenas um princípio ativo na sua formulação), excluindo-se as associações medicamentosas (com 2 ou mais princípios ativos na composição).

## 2.1. Recolha de informação farmacogenómica nos Folhetos Informativos e nos Resumos das Características dos Medicamentos

No processo de seleção da informação PGx considerada relevante, foram tidos em conta todos os biomarcadores referidos pelo CPIC<sup>®</sup> que estavam associados a cada um dos princípios ativos (<https://cpicpgx.org/genes-drugs/>). Foi realizada a leitura e análise de todos os FI e RCM disponíveis procurando informação relevante relativamente aos biomarcadores previamente identificados em estudos PGx. Foram consideradas informações relevantes descrições de polimorfismos, mutações, possíveis grupos de risco, consequências sobre a eficácia ou reações adversas dos fármacos e que informações são fornecidas aos profissionais de saúde (ao nível do RCM) ou aos doentes (no FI).

Toda a informação recolhida ao nível dos FI e dos RCM foi esquematizada numa tabela de dupla entrada de um documento *Microsoft Excel*<sup>®</sup>. A tabela era composta por 11 colunas, denominadas: Princípio ativo; Laboratório fabricante do medicamento; Biomarcador presente no FI; Informação PGx presente no FI; Medidas de atuação sugeridas no FI; Capítulo do FI em que se encontrava a informação PGx; Biomarcador presente no RCM; Informação PGx presente no RCM; Medidas de atuação sugeridas no RCM; Capítulo do RCM onde se encontrava a informação PGx; Comparação com a PharmGKB<sup>®</sup> e o CPIC<sup>®</sup>.

Com a informação encontrada, realizou-se uma análise comparativa entre o descrito nas *guidelines* do CPIC<sup>®</sup> e da PharmGKB<sup>®</sup> e a informação que consta dos FI e RCM de medicamentos comercializados em Portugal com ação no SNC.

### 3. Resultados

Na Tabela 3, podem observar-se todos os princípios ativos comercializados em Portugal pertencentes aos diversos subgrupos farmacoterapêuticos do Grupo 2. – Sistema Nervoso Central, e que constam da listagem do CPIC® relativa às informações PGx. A listagem de todos os princípios ativos pertencentes ao Grupo 2. – Sistema Nervoso Central pode ser consultada no Anexo 4.

**Tabela 3.** Princípios ativos pertencentes aos subgrupos farmacoterapêuticos do Grupo 2 - Sistema Nervoso Central comercializados em Portugal e presentes na listagem PGx do CPIC®

Subgrupo farmacoterapêutico	Fármacos pertencentes ao subgrupo
2.1. – Anestésicos gerais	Desflurano
	Sevoflurano
2.2 – Anestésicos locais	Lidocaína
2.3 – Relaxantes musculares	
2.3.1 – Ação central	
2.3.2 – Ação periférica	
2.3.3 – Ação muscular direta	
2.4 - Antimiasténicos	
2.5 - Antiparkinsonianos	
2.5.1 - Anticolinérgicos	
2.5.2 - Dopaminomiméticos	
2.6 – Antiepilépticos e Anticonvulsivantes	Ácido Valpróico
	Carbamazepina
	Diazepam
	Fenitoína
	Lamotrigina
	Oxcarbazepina
2.7 – Antieméticos e Antivertiginosos	Metoclopramida
	Ondansetrom
	Palonossetrom
2.8 – Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central	Atomoxetina
	Metilfenidato
2.9 - Psicofármacos	
2.9.1 – Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Clobazam
	Diazepam

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>
2.9.1 – Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	Midazolam
	Oxazepam
2.9.2 - Antipsicóticos	Amisulprida
	Aripiprazol
	Clozapina
	Haloperidol
	Olanzapina
	Paliperidona
	Pimozida
	Quetiapina
	Risperidona
	Ziprasidona
2.9.3 - Antidepressores	Zuclopentixol
	Amitriptilina
	Bupropiom
	Citalopram
	Clomipramina
	Duloxetina
	Escitalopram
	Fluoxetina
	Fluvoxamina
	Mirtazapina
	Nortriptilina
	Paroxetina
	Sertralina
	Trimipramina
	Venlafaxina
Vortioxetina	
2.9.4 - Lítio	
2.10 – Analgésicos e Antipiréticos	Ácido acetilsalicílico
	Duloxetina
	Metoxiflurano
2.11 – Medicamentos usados na enxaqueca	
2.12 – Analgésicos estupefacientes	Alfentanilo
	Buprenorfina

Subgrupo farmacoterapêutico	Fármacos pertencentes ao subgrupo
2.12 – Analgésicos estupefacientes	Fentanilo
	Hidromorfona
	Morfina
	Oxicodona
	Remifentanilo
	Sufentanilo
	Tramadol
2.13 – Outros medicamentos com ação no SNC	
2.13.1 – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas	Donepezilo
	Galantamina
2.13.2 – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático da doença do neurónio motor	Fampridina/Amifampridina
	Tetrabenazina
2.13.3 – Medicamentos para o tratamento da dependência de drogas	Buprenorfina
	Bupropiom
	Naltrexona
	Nicotina
2.13.4 – Medicamentos com ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigilância	Modafinil

Após a aplicação da metodologia mencionada, à data de 19 de maio de 2023, identificaram-se 62 princípios ativos com ação farmacológica ao nível do SNC e com AIM autorizada pelo INFARMED, com informação PGx já estudada pelas principais entidades dessa área. Desse total, apenas 61 se encontravam em comercialização, uma vez que não existia nenhuma formulação disponível de hidromorfona, no momento da pesquisa.

Deste modo, foram identificados 1162 medicamentos diferentes (com diferentes apresentações e/ou dosagens) com autorização de comercialização, dos quais se tentaram obter os respetivos FI e RCM na página do Infomed, para posterior análise.

Em 19 dessas apresentações não foi possível aceder nem ao RCM nem ao FI por indisponibilidade dos mesmos, uma vez que ao clicar-se no ícone de obtenção do FI e do RCM somos redirecionados para o *site* da EMA, mas com a informação de que a página de *internet* pretendida não existe. Os medicamentos nestas condições encontram-se enunciados no Anexo 5.

Verificou-se a existência de 44 apresentações farmacêuticas em que o RCM e o FI disponíveis eram exatamente iguais e diziam respeito ao documento emitido pela EMA relativo ao princípio ativo em questão. Existem 2 apresentações contendo o princípio ativo nicotina em que exatamente o mesmo medicamento aparece em duplicado nos resultados de pesquisa do Infomed. São eles: “Nicorette 2mg, Goma para mascar medicamentosa” e “Nicorette 4mg, Goma para mascar medicamentosa”. Nesta situação, apenas foram considerados um resultado de pesquisa para cada uma das apresentações.

Detetaram-se ainda 5 apresentações em que, nos resultados de pesquisa do Infomed, os ícones que permitem o acesso ao RCM e ao FI estavam ausentes (Anexo 5). Nestas situações não foi possível aceder a qualquer tipo de informação farmacológica habitualmente constante em ambos os documentos.

Houve ainda uma apresentação (Morfina Serra IP 10mg/ml, Solução injetável) em que apenas foi possível ter acesso ao FI, por ausência do ícone que permite o acesso ao RCM.

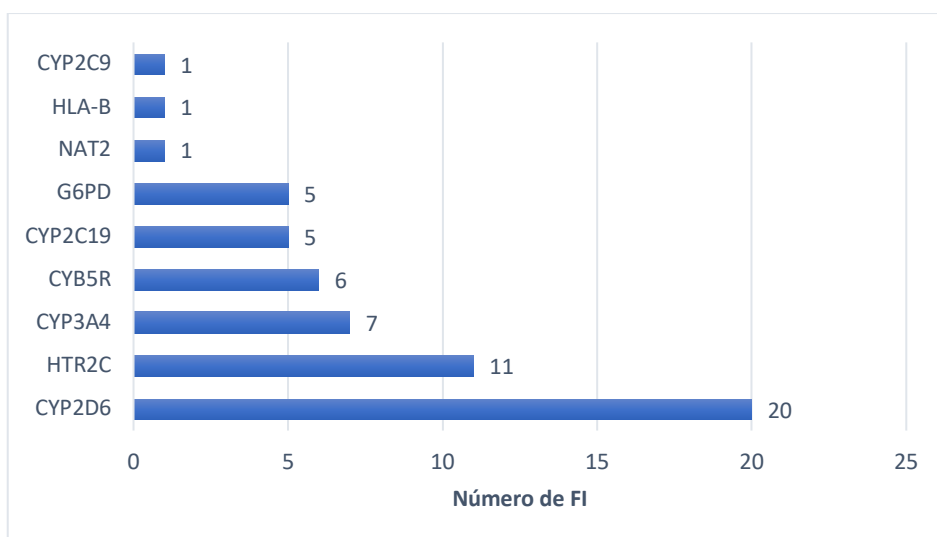
Há ainda a reportar que nos casos da “Sertralina Ciclum 50mg” e “Sertralina Ciclum 100mg” os FI e RCM correspondentes estavam identificados como pertencentes ao laboratório STADA e não Ciclum. É possível que esta situação se deva à alteração do nome do laboratório “Ciclum Farma” para “Stada Portugal”, ocorrida em outubro do ano de 2020 (Netfarma, 2020). No entanto, esta disparidade entre o nome do medicamento e o nome do medicamento que vem referenciado no FI e RCM pode causar alguma confusão aos utentes ou profissionais de saúde que não tenham conhecimento de tal situação.

Esta análise resultou na seleção de um total de 1135 RCM e 1136 FI para avaliação das informações PGx.

### **3.1. Folheto Informativo**

#### **3.1.1. Biomarcadores referidos no Folheto Informativo**

Do total de FI analisados, em 1000 deles (88%) não se verificou a menção a qualquer biomarcador. Outros 79 FI (pertencentes aos princípios ativos: ácido valpróico, carbamazepina, paliperidona e tramadol) faziam algum tipo de menção PGx sem, no entanto, associarem essas menções a algum biomarcador. Nos restantes 57 FI (5%), tal como se pode verificar pela análise da Figura 1, foram referidos 9 biomarcadores distintos.



**Figura 1.** Biomarcadores referidos nos FI analisados

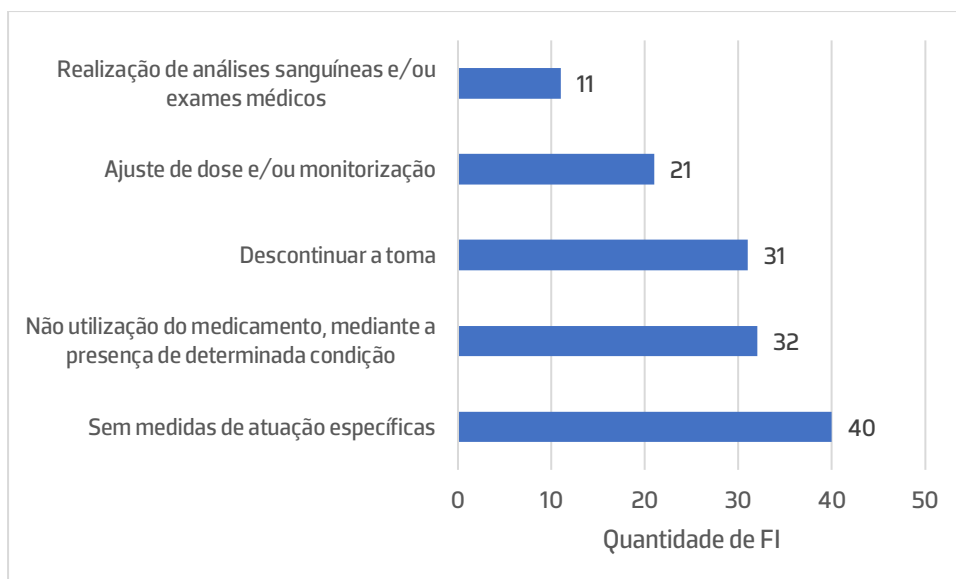
Apenas foi feita algum tipo de referência PGx em 19 dos 61 princípios ativos em estudo, o que corresponde a cerca 31% de todos os princípios ativos. São eles: *CYB5R* (metoclopramida); *CYP2C19* (escitalopram); *CYP2C9* (fenitoína); *CYP2D6* (duloxetina, fluoxetina, ondansetrom, palonossetrom, risperidona, tetrabenazina, venlafaxina, vortioxetina); *CYP3A4* (midazolam); *G6PD* (ácido acetilsalicílico); *HLA-B* (fenitoína); *HTR2C* (olanzapina); *NAT2* (amifampridina).

O gene mais referenciado foi o *CYP2D6* que codifica a coenzima 2D6 do citocromo P450, mencionado ao longo de 20 FI, o que corresponde a cerca de 2% de todos os FI analisados.

### 3.1.2. Medidas de atuação sugeridas no Folheto Informativo

Tendo em conta o número elevado de FI que não faziam referência a nenhum biomarcador (mencionados no subcapítulo 3.1. Biomarcadores referidos no FI), também é expectável que a esmagadora maioria dos FI não recomende qualquer tipo de medida de atuação ou que a informação esteja indisponível. Essa situação ocorreu com 1001 dos FI analisados (88%).

Verificaram-se 21 FI onde era sugerido algum tipo de ajuste de dose e/ou monitorização terapêutica adicional, como se pode observar na Figura 2. Esses FI pertenciam a medicamentos contendo escitalopram, fluoxetina, midazolam, risperidona, tetrabenazina e vortioxetina.



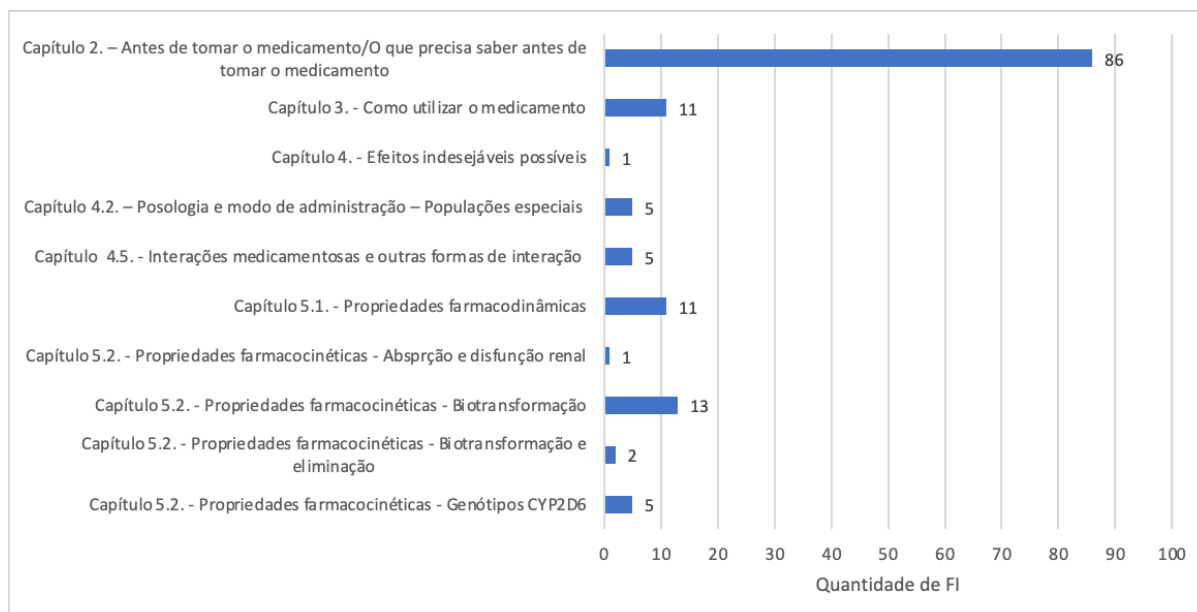
**Figura 2.** Medidas de atuação farmacológicas sugeridas ao longo dos FI, associadas a informações PGx.

Dos FI analisados, 32 sugerem a não utilização do medicamento (princípios ativos: ácido valpróico e metoclopramida) mediante a presença de determinada condição genética e outros 31, correspondentes ao princípio ativo tramadol, aconselham mesmo a cessação da toma.

Todos os 11 FI (correspondentes a 1% dos FI analisados) que sugerem a realização de análises sanguíneas e/ou exames médicos, dizem respeito ao princípio ativo carbamazepina.

### **3.1.3. Capítulo do Folheto Informativo onde consta a informação farmacogenómica**

Como é possível verificar pela análise da Figura 3., a maior parte das referências PGx nos FI ocorreu no “Capítulo 2. – Antes de tomar o medicamento/O que precisa saber antes de tomar o medicamento”, seguindo-se referências ao longo de alguns dos subcapítulos do “Capítulo 5. – Propriedades farmacocinéticas”. Nos FI, apenas se encontraram informações PGx nas secções: 2, 3, 4 e 5.



**Figura 3.** Capítulos dos FI onde foram encontradas informações PGx relevantes.

Na Tabela 5, encontram-se esquematizados, para cada um dos princípios ativos nos quais se encontraram dados PGx nos FI, o capítulo/subcapítulo no(s) qual(ais) esses dados sem encontravam. A maior parte das referências PGx encontrava-se apenas em um único capítulo.

Tabela 4. Capítulos/subcapítulos dos FI com dados PGx.

		Capítulos/Subcapítulos do FI									
		2.- Antes de tomar o medicamento/O que precisa saber antes de tomar o medicamento	3. - Como utilizar o medicamento	4.- Efeitos indesejáveis possíveis	4.2. - Posologia e modo de administração - Populações especiais	4.5. - Interações medicamentosas e outras formas de interação	5.1.- Propriedades farmacodinâmicas	5.2. - Propriedades farmacocinéticas - Absorção e disfunção renal	5.2. - Propriedades farmacocinéticas - Biotransformação	5.2. - Propriedades farmacocinéticas - Biotransformação e eliminação	5.2. - Propriedades farmacocinéticas - Genótipos CYP2D6
Princípios ativos	Ácido acetilsalicílico										
	Ácido valpróico										
	Amifampridina										
	Carbamazepina										
	Duloxetina										
	Escitalopram										
	Fenitoína										
	Fluoxetina										
	Metoclopramida										
	Midazolam										
	Olanzapina										
	Ondansetrom										
	Paliperidona										
	Palonossetrom										
	Risperidona										
	Tetrabenazina										
	Tramadol										
Venlafaxina											
Vortioxetina											

## 3.2. Resumo das Características do Medicamento

### 3.2.1. Biomarcadores referidos no Resumo das Características do Medicamento

No caso dos RCM, da totalidade de documentos analisados, 399 deles não faziam referência farmacogenômica a nenhum biomarcador, o que significa que cerca de 65% (correspondente a 736 RCM) continham algum tipo de informação PGx.

Ressalta-se ainda que, em 45 RCM (todos pertencentes a medicamentos com paliperidona e sevoflurano) se identificaram informações PGx, contudo não era mencionado o biomarcador ao qual essas informações diziam respeito.

Tal como se verifica na Figura 4., foram referidos 13 biomarcadores diferentes ao longo dos vários RCM. O gene *CYP2D6* foi o biomarcador mais frequentemente referido (em 402 RCM), seguindo-se o *CYP2C19*. Apenas 1 RCM fez referência ao *NAT2* e ao *CYP2C9*

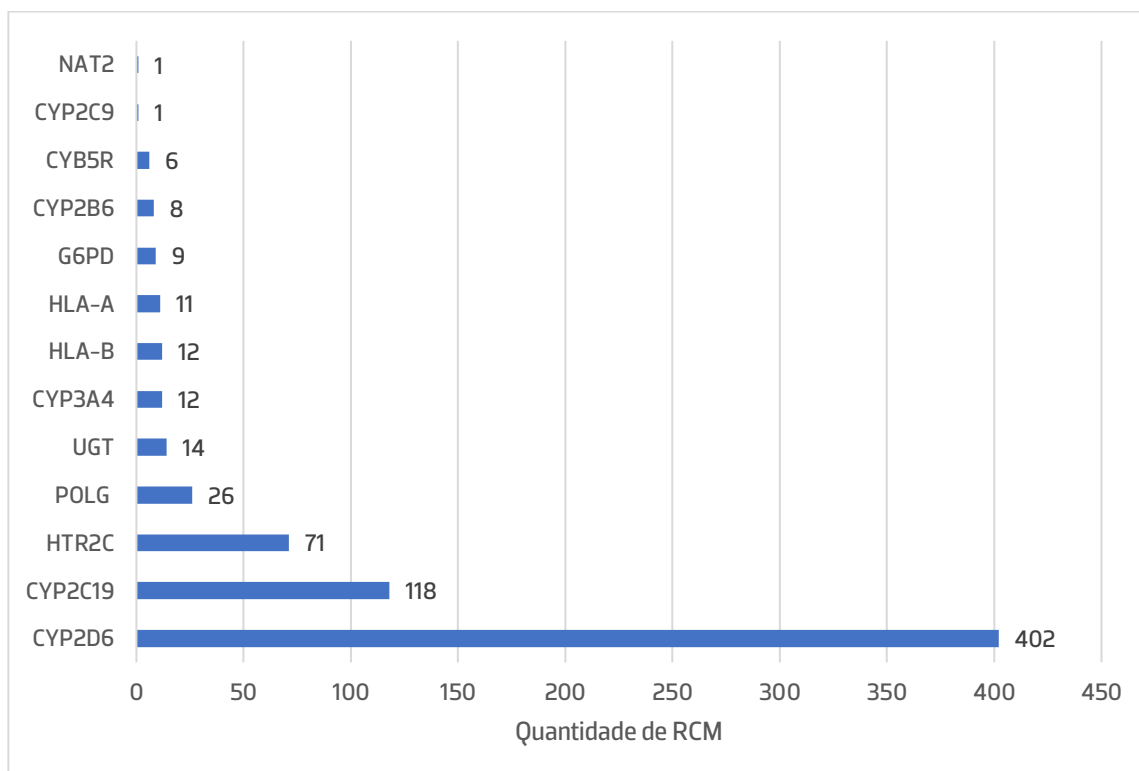


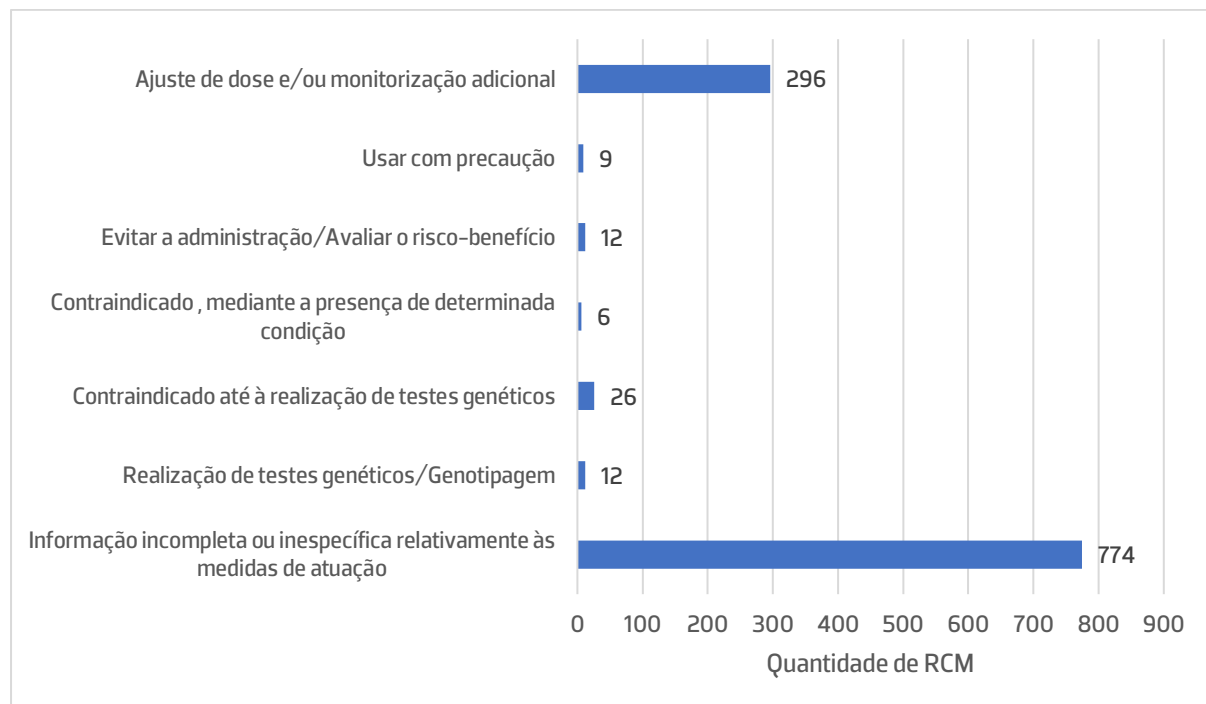
Figura 4. Biomarcadores referidos nos RCM analisados.

Foi feita algum tipo de referência PGx nos RCM de 39 dos 61 princípios ativos (64%), o que corresponde a quase de dois terços dos princípios ativos analisados. São eles: *CYB5R* (metoclopramida); *CYP2B6* (bupropiom); *CYP2C19* (amitriptilina, citalopram, clobazam,

clomipramina, diazepam, escitalopram, sertralina); *CYP2C9* (fenitoína); *CYP2D6* (amitriptilina, aripiprazol, atomoxetina, clomipramina, donepezilo, duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, galantamina, haloperidol, metilfenidato, modafinil, ondansetrom, oxicodona, palonossetrom, pimozida, risperidona, tetrabenazina, tramadol, venlafaxina, vortioxetina, zuclopentixol); *CYP3A4* (midazolam); *G6PD* (ácido acetilsalicílico); *HLA-B* (carbamazepina, fenitoína); *HLA-A* (carbamazepina); *HTR2C* (olanzapina); *NAT2* (amifampridina); *POLG* (ácido valpróico); *UGT* (lamotrigina).

### 3.2.2. Medidas de atuação sugeridas no Resumo das Características do Medicamento

As medidas de atuação identificadas nos RCM analisados encontram-se representadas na Figura 5.



**Figura 5.** Medidas de atuação farmacológica associadas a informação PGx sugeridas nos RCM.

Através da sua análise percebe-se que cerca de 68% dos RCM (774 documentos), apresentam informação incompleta ou inespecífica relativamente a medidas de atuação.

Dos que fazem referência a algum tipo de medida de atuação, a maioria aconselha um ajuste de dose e/ou uma monitorização adicional aquando da toma do medicamento (amitriptilina, aripiprazol, atomoxetina, citalopram, clobazam, clomipramina, escitalopram,

fenitoína, fluoxetina, lamotrigina, midazolam, modafinil, risperidona, sertralina, tetrabenazina, vortioxetina).

Identificaram-se 6 RCM (todos correspondentes ao princípio ativo metoclopramida), nos quais estava sugerida a contra-indicação da toma do referido fármaco, neste caso perante o histórico de metahemoglobinemia com metoclopramida ou de carência em NADH citocromo-B5 (associado ao *CYB5R*).

Os 12 RCM que indicam a realização de testes genéticos/genotipagem correspondem aos princípios ativos carbamazepina (associada ao *HLA-B*) e à pimozida (associada ao *CYP2D6*).

Todos os 26 RCM que contra-indicam a toma do fármaco até se realizarem testes genéticos, correspondem ao princípio ativo ácido valpróico e estão relacionados com o *POLG*.

### 3.2.3. Capítulo do Resumo das Características do Medicamento onde consta a informação farmacogenómica

Todos os capítulos do RCM nos quais foram encontradas informações PGx relevantes associadas aos diversos medicamentos encontram-se indicados na Figura 6.

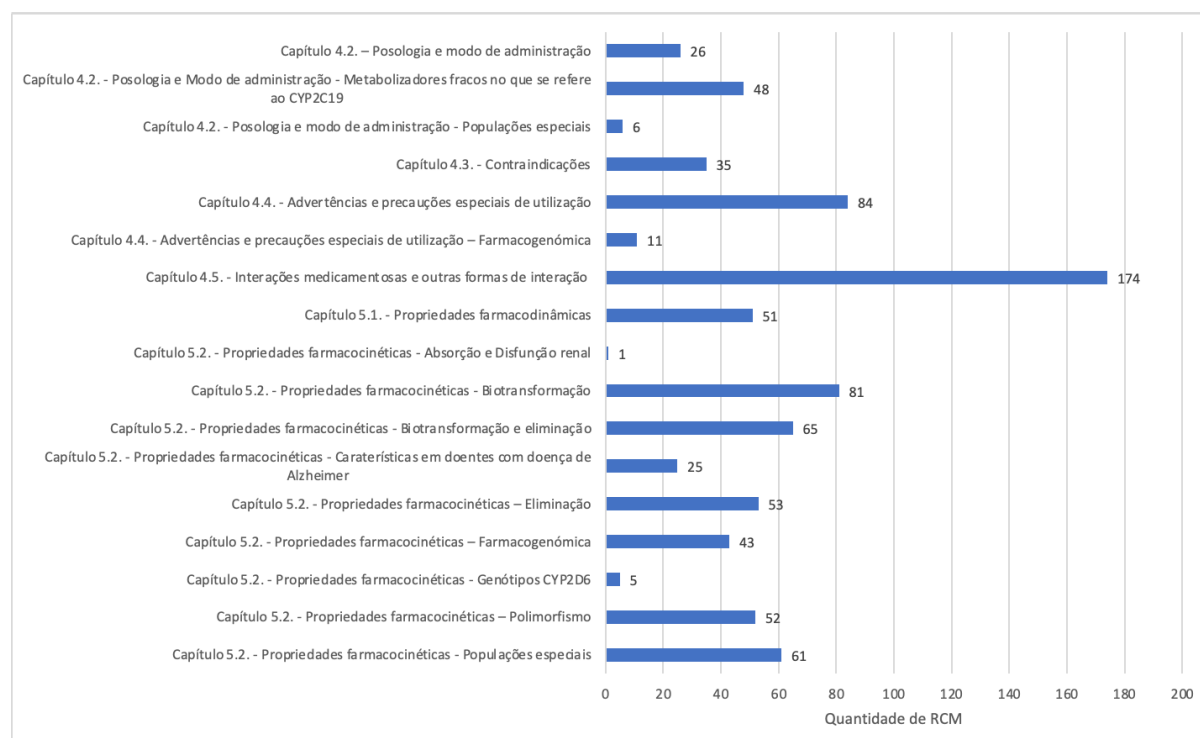


Figura 6. Capítulos dos RCM onde foram encontradas informações PGx relevantes.

O capítulo dos RCM no qual se encontraram mais informações PGx foi o “Capítulo 4.5. – Interações medicamentosas e outras formas de interação” (em 174 RCM), seguindo-se os capítulos “Capítulo 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização” e “Capítulo 5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Biotransformação”.

Os capítulos com menos menções PGx foram: “Capítulo 5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Absorção e Disfunção renal” (1), “Capítulo 5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Genótipos CYP2D6” (5) e “Capítulo 4.2. – Posologia e modo de administração – Populações especiais” (6).

### **3.3. Comparação da informação farmacogenómica dos Folhetos Informativos e dos Resumos das Características dos Medicamentos com as classificações da PharmGKB® e CPIC®**

Os resultados obtidos do cruzamento de dados entre as informações PGx identificadas pela PharmGKB® e CPIC® e as informações PGx constantes nos FI e RCM de medicamentos usados no SNC comercializados em Portugal encontram-se esquematizados na Tabela 6. O CPIC® classificou 43 situações com um nível de evidência moderado-alto e a PharmGKB® atribuiu níveis PGx em 44 casos. Tendo em conta os princípios ativos analisados, a PharmGKB® classificou 6 situações como *Informative PGx*, 33 como *Actionable PGx*, 1 como *Testing recommended* e 4 como *Testing required*. Deste modo, as diretrizes destes dois organismos referem que existe a obrigatoriedade de realização de testes genéticos antes de iniciar a toma de medicamentos com ácido valpróico, carbamazepina, pimozida e tetrabenazina.

Tabela 5. Capítulos/subcapítulos dos RCM com dados PGx.

		Capítulos/Subcapítulos do RCM																
		4.2. – Posologia e modo de administração	4.2. – Posologia e modo de administração - Metabolizadores fracos no que se refere ao CYP2C19	4.2. – Posologia e modo de administração – Populações especiais	4.3. – Contraindicações	4.4. – Advertências e precauções especiais de utilização	4.4. – Advertências e precauções especiais de utilização – Farmacogenómica	4.5. – Interações medicamentosas e outras formas de interação	5.1. – Propriedades farmacodinâmicas	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Absorção e Disfunção renal	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Biotransformação	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Biotransformação e Eliminação	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Características em doentes com doença de Alzheimer	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Eliminação	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Farmacogenómica	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Genótipos CYP2D6	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Polimorfismo	5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Populações especiais
Princípios ativos	Ácido acetilsalicílico																	
	Ácido valpróico																	
	Amifampridina																	
	Amitriptilina																	
	Aripiprazol																	
	Atomoxetina																	

Bupropiom																		
Carbamazepina																		
Citalopram																		
Clobazam																		
Clomipramina																		
Diazepam																		
Donepezilo																		
Duloxetina																		
Escitalopram																		
Fenitoína																		
Fluoxetina																		
Fluvoxamina																		
Galantamina																		
Haloperidol																		
Lamotrigina																		
Metilfenidato																		
Metoclopramida																		
Midazolam																		
Modafinil																		

Olanzapina																		
Ondansetrom																		
Oxicodona																		
Paliperidona																		
Palonossetrom																		
Pimozida																		
Risperidona																		
Sertralina																		
Sevoflurano																		
Tetrabenazina																		
Tramadol																		
Venlafaxina																		
Vortioxetina																		
Zuclopentixol																		

**Tabela 6.** Comparação da informação PGx dos FI e dos RCM com as classificações da PharmGKB® e CPIC®.

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Ácido acetilsalicílico	<i>G6PD</i>	A	Final	---	Sim	Sim
	<i>CYP2C9</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>HLA-DPB1</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>GP1BA</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>LTC4S</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>PTGS1</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Ácido valpróico	<i>POLG</i>	A/B	Provisório	<i>Testing required</i>	<b>Não</b>	Sim
	<i>ABL2</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>ASL</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>ASS1</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>CPS1</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>NAGS</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>OTC</i>	B	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Alfentanilo	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Amifampridina	<i>NAT2</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Amitriptilina	<i>CYP2C19</i>	A	Final	---	Sim	Sim
	<i>CYP2D6</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
Amissulprida	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Aripiprazol	<i>CYP2D6</i>	B	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
	<i>MC4R</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
Atomoxetina	<i>CYP2D6</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
Buprenorfina	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Bupropiom	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim
Carbamazepina	<i>HLA-A</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>HLA-B</i>	A	Final	<i>Testing required</i>	Sim	Sim
	<i>SCN1A</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>EPHX1</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Citalopram	<i>CYP2C19</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
	<i>SLC6A4</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>COMT</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>GRIK4</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>HTR2A</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>FKBP5</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Clobazam	<i>CYP2C19</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Clomipramina	<i>CYP2C19</i>	B	Final	---	Sim	Sim
	<i>CYP2D6</i>	B	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
Clozapina	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>HTR2C</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Clozapina	<i>ANKK1</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Desflurano	<i>CACNA1S</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	<b>Não</b>
	<i>RYR1</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	<b>Não</b>
Diazepam	<i>CYP2C19</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Donepezilo	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Duloxetina	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Escitalopram	<i>CYP2C19</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>SLC6A4</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>COMT</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>GRIK4</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Fampridina	<i>NAT2</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Fenitoína	<i>CYP2C9</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>HLA-B</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>SCN1A</i>	B	Provisório	---	Sim	Sim

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Fentanilo	<i>ABCB1</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Fluoxetina	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	<i>Informative PGx</i>	Sim	Sim
	<i>GRIK4</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>FKBP5</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Fluvoxamina	<i>CYP2D6</i>	B	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Galantamina	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	<i>Informative PGx</i>	Sim	Sim
Haloperidol	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim
Haloperidol	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Hidromorfona	<i>COMT</i>	C	Final	---	<i>(Não comercializado)</i>	<i>(Não comercializado)</i>
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	<i>(Não comercializado)</i>	<i>(Não comercializado)</i>
Lamotrigina	<i>UGT1A4</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Lidocaína	<i>G6PD</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim
Metilfenidato	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Metoclopramida	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>CYB5R1</i>	D	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>CYB5R2</i>	D	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>CYB5R3</i>	D	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>CYB5R4</i>	D	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Metoxiflurano	<i>CACNA1S</i>	A	Final	---	Sim	Sim
	<i>RYR1</i>	A	Final	---	Sim	Sim
Midazolam	<i>CYP3A5</i>	C/D	Provisório	---	Sim	Sim
Mirtazapina	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>FKBP5</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Modafinil	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Morfina	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Naltrexona	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Nicotina	<i>COMT</i>	C/D	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>CHRNA3</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Nortriptilina	<i>CYP2D6</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	<b>Não</b>
Olanzapina	<i>HTR2C</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>ANKK1</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Ondansetrom	<i>CYP2D6</i>	A	Final	<i>Informative PGx</i>	Sim	Sim
	<i>ABCB1</i>	C/D	Provisório	---	Sim	Sim
Oxazepam	<i>UGT2B15</i>	C/D	Provisório	---	Sim	Sim

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Oxcarbazepina	<i>HLA-A</i>	A	Final	<i>Testing recommended</i>	<b>Não</b>	<b>Não</b>
	<i>HLA-B</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Oxicodona	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>CYP2D6</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Paliperidona	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Palonossetrom	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	<i>Informative PGx</i>	Sim	Sim
Paroxetina	<i>CYP2D6</i>	A	Final	<i>Informative PGx</i>	<b>Não</b>	<b>Não</b>
	<i>GRIK4</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>FKBP5</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>HTR1A</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Pimozida	<i>CYP2D6</i>	A/B	Provisório	<i>Testing required</i>	<b>Não</b>	Sim
Quetiapina	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Remifentanilo	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Risperidona	<i>CYP2D6</i>	B	Provisório	<i>Informative PGx</i>	Sim	Sim
Risperidona	<i>DRD2</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>HTR2C</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>ANKK1</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim

Princípio ativo	Biomarcador	Nível de evidência do CPIC®	Estado do nível de evidência do CPIC®	Nível de evidência da PharmGKB®	O FI está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?	O RCM está de acordo com os níveis de evidência do CPIC® e da PharmGKB®?
Sertralina	<i>CYP2C19</i>	B	Final	---	Sim	Sim
	<i>CYP2D6</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>GRIK4</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Sevoflurano	<i>CACNA1S</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
	<i>RYR1</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
Sufentanilo	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Tetrabenazina	<i>CYP2D6</i>	A/B	Provisório	<i>Testing required</i>	<b>Não</b>	<b>Não</b>
Tramadol	<i>CYP2D6</i>	A	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
	<i>COMT</i>	C	Final	---	Sim	Sim
	<i>OPRM1</i>	C	Final	---	Sim	Sim
Trimipramina	<i>CYP2C19</i>	B	Final	---	Sim	Sim
	<i>CYP2D6</i>	B	Final	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Venlafaxina	<i>CYP2D6</i>	A/B	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	<b>Não</b>	Sim
	<i>GRIK4</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
	<i>FKBP5</i>	D	Provisório	---	Sim	Sim
Vortioxetina	<i>CYP2D6</i>	A/B	Provisório	<i>Actionable PGx</i>	Sim	Sim
Ziprasidona	<i>MC4R</i>	C	Provisório	---	Sim	Sim
Zuclopentixol	<i>CYP2D6</i>	B/C	Provisório	---	Sim	Sim

## 4. Discussão

### 4.1. Presença das informações farmacogenómicas nos Folhetos Informativos e nos Resumos das Características dos Medicamentos

De todos os princípios ativos com ação farmacológica no SNC, comercializados em Portugal, apenas 31% apresentam informações PGx ao nível do FI e 65% nos respetivos RCM.

Tanto nos FI como nos RCM, o gene mais referenciado foi o *CYP2D6* que codifica a coenzima 2D6 do citocromo P450. Este resultado vai ao encontro dos resultados obtidos noutros estudos semelhantes anteriormente realizados noutros países (Frueh et al., 2008; Jeiziner et al., 2021; Reis-Pardal et al., 2017; Shimazawa & Ikeda, 2018; Varnai et al., 2020; Zineh et al., 2004). O *CYP2D6* expressa-se essencialmente ao nível do fígado, mas também apresenta expressão ao nível do SNC, sobretudo na substância nigra. É também um dos genes mais estudados, e com maior envolvimento no processo de metabolização de vários fármacos (é responsável pela metabolização de cerca de 20% dos fármacos, incluindo vários antidepressores e antipsicóticos), pelo que esse pode ser um dos motivos para a existência de um maior número de informações PGx associadas a este (Cicali et al., 2019; K. Crews et al., 2012; Hicks et al., 2015; Knisely et al., 2017; Zanger & Schwab, 2013). Ao nível dos FI, o gene *CYP2D6* foi referenciado ao longo de 20 FI, o que corresponde apenas a cerca de 2% da totalidade de FI analisados. Se formos apenas a ter em conta a quantidade destes documentos com menções PGx, o *CYP2D6* foi mencionado em cerca de 15% deles.

Foram mencionados 9 biomarcadores distintos, ao longo de 57 FI, o que significa que cerca de 5% destes documentos continham algum biomarcador associado a dados PGx. Para além disso, outros 79 FI (7%) apresentavam também dados PGx, no entanto, não mencionavam a que biomarcador é que esses dados se encontravam associados. Na esmagadora maioria dos FI analisados (88%), não foi encontrada qualquer referência a nenhum biomarcador.

Quando se compara a percentagem total de FI com menção a biomarcadores (19%) com a quantidade de RCM nas mesmas condições (65%) verifica-se uma grande discrepância. Esta diferença percentual acaba por não ter grande impacto, uma vez que também a maioria das alterações genómicas não se encontra associadas a medidas de atuação específicas. Nesse sentido, e tratando-se apenas de dados “meramente” informativos, entende-se a sua não colocação nos FI de forma a não criar “alarmismos” aos utentes, no entanto, por outro lado, defende-se que o próprio utente deverá ser informado relativamente à hipótese de ocorrerem

alterações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas relacionadas com o medicamento que irá tomar. Se essa informação não se encontra referida nos documentos informativos, pressupõe-se que a informação chegue ao utente por outras vias, nomeadamente por parte do médico, por via oral, aquando da prescrição do medicamento, ou até mesmo por parte dos profissionais de farmácia aquando da dispensa do medicamento.

Tal como já mencionado, existiam FI cujos dados PGx não se encontravam associados a nenhum biomarcador, o que ocorre nomeadamente nos FI dos princípios ativos: ácido valpróico, carbamazepina, paliperidona e tramadol. Através da análise dos respetivos RCM foi possível associar o biomarcador responsável pelas informações, sendo que: o ácido valpróico estava relacionado com o *POLG*, a carbamazepina com *HLA-A* e *HLA-B* e o tramadol com o *CYP2D6*. Apenas no caso da paliperidona não foi possível concluir a que biomarcador se encontra relacionada a informação que era descrita quer no FI, quer no RCM. De referir também que no RCM do sevoflurano se encontrou uma referência PGx, mas que não se encontrava descrito o biomarcador responsável pela mesma.

#### **4.2. Avaliação das instruções farmacogenómicas dirigidas aos profissionais de saúde e aos utentes e comparação com as diretrizes do CPIC® e da PharmGKB®**

Relativamente a medidas de atuação sugeridas ao nível dos FI, a utilização de medicamentos contendo escitalopram, fluoxetina, midazolam, risperidona, tetrabenazina ou vortioxetina pressupõe algum tipo de ajuste de dose e/ou monitorização, o que está de acordo com as *guidelines* tidas em consideração (Bousman et al., 2023). Apenas no caso da tetrabenazina essa concordância não se verifica, uma vez que, segundo os organismos consultados o início do tratamento com este princípio ativo deve estar sempre dependente da realização de um teste genético. No entanto, e como o nível A/B atribuído pelo CPIC® ainda se encontra em estado “provisório”, ainda não foi emitida nenhuma *guideline* por este *Consortium*.

A maioria dos FI que continham medidas de atuação PGx sugeriam mesmo a não utilização do medicamento e/ou a descontinuação da toma do mesmo na presença de uma variante genética específica. Estas indicações foram associadas aos medicamentos contendo ácido valpróico, metoclopramida e tramadol. Nos casos da metoclopramida e do tramadol essa indicação está de acordo com o CPIC® e a PharmGKB®. No entanto, no caso do ácido valpróico deveria ser instruída a realização de testes genéticos (associado ao *POLG*) antes da toma do

medicamento em questão (Gammal et al., 2023). Mesmo assim, é compreensível a não colocação desta medida de atuação no FI, uma vez que o próprio FI, apesar de fazer menções PGx, não refere o biomarcador ao qual se referem essas informações (tal como já foi mencionado anteriormente, só foi possível a identificação do *POLG* como biomarcador responsável pelos dados PGx do ácido valpróico através da análise do seu RCM).

De salientar que, nos FI, apenas o princípio ativo carbamazepina tinha indicação PGx de realização de análises sanguíneas e/ou exames médicos previamente ao início do tratamento com o referido fármaco. Apesar de não ser referido no FI qual o biomarcador responsável pela emissão desta medida de atuação, pode considerar-se que a medida referida está de acordo com as *guidelines* do CPIC<sup>®</sup> e da PharmGKB<sup>®</sup> porque, como referido anteriormente, através do RCM deste princípio ativo foi possível associar o *HLA-A* e o *HLA-B* como biomarcadores responsáveis por dados PGx e o teste genético ao *HLA-B* é recomendado pelas *guidelines* do CPIC<sup>®</sup> (Phillips et al., 2018).

Dos RCM que apresentam medidas de atuação, a sua maioria (n=296) aconselha a realização de um ajuste de dose e/ou monitorização adicional. Nota-se também uma maior especificidade no que respeita às medidas de atuação ao nível dos RCM comparativamente com os FI. Este facto é perceptível não só pela menor quantidade de RCM que não indicam nenhuma medida de atuação ou as medidas de atuação são inespecíficas (774 RCM, em comparação com 1041 FI), mas também pelo “grau” de medida de atuação que é sugerido. Isto porque, nos RCM são apresentados termos como “realização de testes genéticos”, “contraindicado”, “evitar a administração”, enquanto que ao nível dos FI as indicações são apresentadas de forma mais simplificada sendo utilizados termos como “realização de análises sanguíneas e/ou exames médicos”, “não utilizar o medicamento, mediante a presença de determinada condição de saúde”, “descontinuar a toma”. A utilização destes termos vai, de certo modo, ao encontro daquilo que são os propósitos do FI e do RCM, uma vez que, tal como já vimos anteriormente, pelo facto do FI ser um documento essencialmente dirigido ao utente, deve utilizar uma linguagem mais simplificada, de forma a esclarecer o utente.

Dos FI analisados e com algum tipo de informação relevante, cerca de 30% não referiam a necessidade de efetuar nenhum tipo de medida específica para a toma do medicamento, ou seja, encontravam-se mencionadas algumas informações farmacogenómicas, mas que não pressupunham nenhuma medida de atuação.

Alguns dos princípios ativos estão ainda sob análise por parte do CPIC<sup>®</sup>, no que respeita às informações PGx de alguns dos biomarcadores, daí que o estado do nível de evidência se encontra como “Provisório”. Após o termo dessa análise, o estado do nível de evidência será alterado para “Final” e o CPIC<sup>®</sup> avaliará a necessidade ou não em emitir uma *guideline* para o(s) biomarcador(es)/princípio(s) ativo(s) em questão.

Pela análise da Tabela 6, percebe-se que a grande maioria dos princípios ativos não apresentavam qualquer tipo de medida de atuação farmacêutica por parte da PharmGKB<sup>®</sup> ou que o nível de evidência atribuído era considerado moderado-baixo (níveis de evidência B/C; C; C/D e D do CPIC<sup>®</sup>). Este facto fez com que, na maior parte dos casos, o biomarcador em questão não estivesse sequer referido no FI ou no RCM. Assim sendo, as informações PGx nos FI e RCM foram consideradas concordantes com as informações da PharmGKB<sup>®</sup> e do CPIC<sup>®</sup>.

No total foram identificados 14 princípios ativos (ácido valpróico, amitriptilina, aripiprazol, atomoxetina, citalopram, clomipramina, desflurano, nortriptilina, oxcarbazepina, paroxetina, pimozida, sevoflurano, tetrabenazina, venlafaxina) cujos FI foram considerados como não estando de acordo com os dados fornecidos pelos organismos tidos em consideração. Relativamente aos RCM nas mesmas condições, esse número já reduz para 5 princípios ativos (desflurano, nortriptilina, oxcarbazepina, paroxetina, tetrabenazina).

No caso da amitriptilina, é recomendado o ajuste de dose do fármaco mediante as condições genómicas do doente (Hicks et al., 2017), e tal informação não se encontra mencionada nos FI. Já nos respetivos RCM, essa informação é apresentada. Exatamente a mesma situação acontece com os fármacos contendo atomoxetina (Brown et al., 2019), citalopram (Bousman et al., 2023), clomipramina (Hicks et al., 2017) e venlafaxina (Bousman et al., 2023).

No caso da nortriptilina, as *guidelines* sugerem um ajuste da dose do fármaco tendo em conta as condições genómicas do doente (Hicks et al., 2017), no entanto, nem no FI nem no RCM do único medicamento comercializado em Portugal à data da realização deste estudo, essa informação é transmitida. Não havendo também qualquer tipo de referência a nenhum biomarcador em nenhum dos documentos.

Relativamente à oxcarbazepina, a *guideline* do CPIC<sup>®</sup> e a PharmGKB<sup>®</sup> recomendam a realização de testes genéticos ao *HLA-A* antes do início do tratamento (Phillips et al., 2018). Contudo, essa recomendação também não se encontra mencionada nem nos FI nem nos RCM dos fármacos.

Os FI e RCM da paroxetina também não se encontram de acordo com os organismos de referência, uma vez que, no mínimo, deveria constar nesses documentos uma frase informativa relativamente a alterações farmacogenómicas envolvendo a *CYP2D6*. Recentemente, foi inclusivamente emitida uma atualização da *guideline* do CPIC<sup>®</sup>, que sugere a realização de ajuste de dose (Bousman et al., 2023).

Também nos casos dos princípios ativos aripiprazol e pimozida, deveriam ser mencionadas medidas de atuação no FI, mas essa menção só é feita no RCM. O caso da pimozida torna-se ainda mais impactante, por se tratar de um fármaco com indicação de realização de testes genéticos, e essa informação apenas constar nos RCM.

No FI e RCM do princípio ativo desflurano não foi encontrada qualquer menção PGx associada a nenhum biomarcador, nem qualquer medida de atuação clínica para dar resposta a uma possível alteração genómica. Estes factos não estão de acordo com a classificação PharmGKB<sup>®</sup> nem com a *guideline* emitida pelo CPIC<sup>®</sup>, que sugere que o referido fármaco é contraindicado em casos de suscetibilidade genética à hipertermia maligna e que deve ser feita uma análise rigorosa a todos os doentes antes da administração do fármaco, mesmo que esta suscetibilidade não seja previamente conhecida naquele doente (Gonsalves et al., 2019). As indicações constantes nessa mesma *guideline*, aplicam-se também ao sevoflurano (Gonsalves et al., 2019). Nesse caso, e contrariamente ao ocorrido com o desflurano, essa informação já se encontra referida nos RCM do sevoflurano, estando na mesma em falta nos FI.

De referir que, para os princípios ativos para os quais havia já a indicação de realização de testes genéticos (são eles: ácido valpróico (*POLG*), carbamazepina (*HLA-B*), pimozida (*CYP2D6*) e tetrabenazina (*CYP2D6*)), apenas os RCM da tetrabenazina não apresentavam essa indicação, todos os RCM dos restantes fármacos continham essa menção. No que respeita aos respetivos FI, apenas os FI da carbamazepina (11 FI) faziam referência à realização de testes genéticos. O facto de apenas os FI pertencentes à carbamazepina fazerem esta menção pode estar relacionado com o facto de ser o único princípio ativo para o qual a decisão do nível de evidência já foi considerada "Final", uma vez que para os restantes princípios ativos o estado do nível de evidência do CPIC<sup>®</sup> ainda se encontra "Provisório", isto é, ainda não foi possível chegar a uma conclusão no que respeita ao nível final de evidência das informações PGx previamente estudadas.

Assim sendo, da totalidade de FI que deveriam ter indicação de testes genéticos (n=39) apenas 11 apresentavam essa informação (o que corresponde a uma percentagem de 28%) e dos 39 RCM que deveriam ter essa indicação, 38 tinham (97%).

De todos os biomarcadores associados a determinado princípio ativo para os quais a PharmGKB® já havia emitido algum tipo de medida de atuação (44 situações), não se verificou a existência dessa informação nos FI de 16 dos casos (aproximadamente 36% dos casos) e no que respeita aos RCM essa informação não se verificou em 6 das situações (14%). Deste modo, conclui-se que, de um modo geral, os RCM contêm um maior número de informações PGx que os FI, e que essa informação se encontra apresentada de forma mais detalhada e completa.

#### **4.3. Secções dos Folhetos Informativos e dos Resumos das Características dos Medicamentos com informações farmacogenómicas**

A maioria das informações PGx encontradas nos FI estavam descritas no “Capítulo 2 – O que precisa de saber antes de tomar o medicamento”. Este posicionamento da informação no FI acaba por ter algum sentido, uma vez que o título do capítulo já vai chamar a atenção do utilizador do medicamento e depreende-se que seja um capítulo que deva condensar as informações mais relevantes relativamente ao início do tratamento com determinado medicamento. Relativamente aos RCM, verificou-se um maior número de informações PGx relevantes no “Capítulo 4.5. – Interações medicamentosas e outras formas de interação” (em 174 RCM), seguido do “Capítulo 4.4. – Advertências e precauções especiais de utilização”.

Ao nível dos RCM, só os capítulos 4 e 5 é que apresentaram informações PGx relevantes, sendo que em cerca de 55% dos RCM as informações estavam distribuídas ao longo dos vários “subcapítulos” do “Capítulo 5.2. – Propriedades farmacocinéticas”. Deste modo, e tendo em conta o posicionamento das informações ao longo do referido capítulo, entende-se que, nestes casos, as alterações farmacogenómicas referenciadas influenciam sobretudo o processo farmacocinético dos fármacos.

Enquanto nos FI foram identificados 10 capítulos/subcapítulos distintos com presença de dados PGx, nos RCM identificaram-se 17 capítulos/subcapítulos distintos, demonstrando-se uma maior heterogeneidade na distribuição da informação ao longo destes últimos documentos. Existem alguns FI em que a informação PGx relevante se encontrava em mais do que um capítulo. Pode referir-se o exemplo do princípio ativo vortioxetina que continha indicações

farmacogenómicas no “Capítulo 4.2 – Posologia e modo de administração – Populações especiais” e também no “Capítulo 5.2. – Propriedades Farmacocinéticas – Genótipos CYP2D6”. Para além deste, também medicamentos contendo ácido acetilsalicílico e midazolam apresentavam informações PGx em mais do que um capítulo do FI. As menções PGx nos FI encontravam-se, no máximo, em dois capítulos distintos, não se verificando com nenhum fármaco a presença de dados PGx em 3 ou mais capítulos do FI.

Já nos RCM, para além de casos semelhantes em que as informações PGx consideradas relevantes se encontravam em 2 capítulos diferentes (ocorridos com os princípios ativos: ácido valpróico, citalopram, escitalopram, metoclopramida, ondansetrom, pimizida, tetrabenazina, vortioxetina e zuclopentixol), chegou a verificar-se o caso de um dos princípios ativos (haloperidol) ter as informações PGx distribuídas ao longo de 4 capítulos distintos.

De referir ainda a existência de um capítulo nos FI denominado “Capítulo 5.2. – Propriedades farmacocinéticas – Genótipos CYP2D6” (presente em 5 FI), onde se subentende que nesse capítulo se obterão informações acerca de um genótipo específico, neste caso envolvendo o *CYP2D6*. Todos os 5 FI com informações genómicas neste capítulo, pertenciam ao princípio ativo vortioxetina.

Pela análise dos vários capítulos identificados ao longo dos FI e dos RCM como contendo informações PGx relevantes, percebe-se uma grande heterogeneidade relativamente ao posicionamento das mesmas em ambos os tipos de documentos.

#### **4.4. Limitações do estudo e sugestão de estudos futuros**

Uma das limitações deste estudo é que a análise se concentrou apenas em princípios ativos isolados. Nesse sentido, seria importante a inclusão das associações medicamentosas usadas ao nível do SNC (excluídas deste estudo). Futuros estudos podem ampliar a análise para incluir uma variedade de medicamentos de diferentes classes terapêuticas. Por outro lado, e apesar de se ter verificado a inclusão de informações farmacogenómicas no FI e RCM, um estudo futuro pode avaliar o impacto clínico da inclusão de informações farmacogenómicas nos FI e RCM. Isso envolveria a investigação de como essas informações afetam as decisões clínicas, a segurança dos pacientes e a eficácia do tratamento.

Seria também interessante estudar a compreensão dos pacientes em relação às informações farmacogenómicas fornecidas nos FI e RCM. Isso poderia revelar se os pacientes conseguem tomar decisões informadas sobre seus tratamentos com base nessas informações.

## 5. Conclusão

De um total de 2271 documentos analisados (sendo 1136 FI e 1135 RCM), 1399 não apresentaram qualquer tipo de informação farmacogenómica considerada relevante, sendo que eram na sua maioria FI (apenas cerca de 12% dos FI é que apresentavam informações PGx consideradas relevantes).

De todos os princípios ativos pesquisados, não foi possível aceder aos FI e RCM de 24 e 25 medicamentos, respetivamente, por estes se encontrarem indisponíveis na página do Infomed. Este facto acaba por constituir uma lacuna do estudo, uma vez que se tiveram que excluir estes casos da análise por indisponibilidade de informação. Ao mesmo tempo permite uma sugestão de melhoria, isto porque, tratando-se do Infomed de uma base de dados de consulta rápida e intuitiva, que suporta a utilização racional e segura dos medicamentos de uso humano, pressupõe-se que esta esteja sempre o mais atualizada possível.

A análise dos FI e RCM de medicamentos com ação farmacológica no SNC comercializados em Portugal revelou uma grande heterogeneidade não só nos termos utilizados como também nos capítulos destes documentos nos quais as informações PGx se encontravam descritas. Nos FI, o capítulo onde mais frequentemente se encontram informações PGx é o “Capítulo 2. – Antes de tomar o medicamento/O que precisa saber antes de tomar o medicamento” enquanto que nos RCM é na secção “Capítulo 4.5. – Interações medicamentosas e outras formas de interação”.

O elevado número de capítulos distintos contendo informações PGx identificados quer nos FI quer nos RCM, associado ao facto de nalguns princípios ativos as informações PGx se encontrarem em mais do que um capítulo/subcapítulo dos FI/RCM e à não obrigatoriedade por parte do INFARMED da existência de capítulos/subcapítulos devidamente definidos, faz com que haja uma elevada heterogeneidade e dispersão da informação ao longo deste tipo de documentos. Desta forma, os FI e os RCM que deveriam ser documentos de informação concisa e de consulta relativamente rápida e fácil para os utentes e para os profissionais de saúde, podem não estar a cumprir o seu propósito nesse aspeto. Assim, e sendo a farmacogenómica uma área em constante evolução e que assume cada vez mais importância em contexto clínico, sugere-se a criação de um capítulo específico nos FI e RCM dos medicamentos para a colocação de toda a informação PGx.

Na generalidade, na maioria das situações analisadas as informações encontradas nos FI e nos RCM estão de acordo com o recomendado pelo CPIC® e pela PharmGKB®. No entanto verificaram-se algumas situações de não concordância e cujos FI e RCM deveriam ser revistos e

atualizados o mais rapidamente possível, como por exemplo, o caso da oxcarbazepina que tem a indicação de realização de testes genéticos por parte da PharmGKB<sup>®</sup>, com análise totalmente finalizada por parte do CPIC<sup>®</sup> e emitido o nível A de evidência PGx, mas em que mesmo assim os FI e RCM pertencentes a este princípio ativo não apresentam esta indicação.

## Referências Bibliográficas

- Alving, A. S., Carson, P. E., Flanagan, C. L., & Ickes, C. E. (1956). Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science (New York, N.Y.)*, 124(3220), 484–485. <https://doi.org/10.1126/science.124.3220.484-a>
- Bardal, S. K., Waechter, J. E., & Martin, D. S. (2011). *Applied pharmacology*. Elsevier/Saunders.
- Bishop, J. R. (2018). Chapter 6—Pharmacogenetics. Em D. H. Geschwind, H. L. Paulson, & C. Klein (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 147, pp. 59–73). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00006-3>
- Bousman, C. A., Stevenson, J. M., Ramsey, L. B., Sangkuhl, K., Hicks, J. K., Strawn, J. R., Singh, A. B., Ruaño, G., Mueller, D. J., Tsermpini, E. E., Brown, J. T., Bell, G. C., Leeder, J. S., Gaedigk, A., Scott, S. A., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Bishop, J. R. (2023). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 , CYP2C19 , CYP2B6 , SLC6A4 , and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 114(1), 51–68. <https://doi.org/10.1002/cpt.2903>
- Brown, J. T., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Nurmi, E. L., Mueller, D. J., Dinh, J. C., Gaedigk, A., Klein, T. E., Caudle, K. E., McCracken, J. T., De Leon, J., & Leeder, J. S. (2019). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYTOCHROME P450 ( CYP ) 2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 106(1), 94–102. <https://doi.org/10.1002/cpt.1409>
- Cacabelos, R., Cacabelos, N., & Carril, J. C. (2019). The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.*, 12(5), 407–442. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1597706>
- Cicali, E. J., Weitzel, K. W., Elsey, A. R., Orlando, F. A., Vinson, M., Mosley, S., Smith, D. M., Davis, R., Drum, L., Estores, D., Franciosi, J. P., Hagen, M. G., Jerkins, G. J., Mercado, E. S., Nainaparampil, J., Padron, A., Rosenberg, E. I., Wright, A., Schmidt, S. O., ... Johnson, J. A. (2019). Challenges and lessons learned from clinical pharmacogenetic implementation of multiple gene–drug pairs across ambulatory care settings. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 21(10), 2264–2274. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0500-7>
- CPIC. (2022). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. <https://cpicpgx.org/>
- Crews, K., Gaedigk, A., Dunnenberger, H., Klein, T., Shen, D., Callaghan, J., Kharasch, E., & Skaar, T. (2012). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for

- Codeine Therapy in the Context of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genotype. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 91(2), 321–326. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.287>
- Crews, K. R., Hicks, J. K., Pui, C.-H., Relling, M. V., & Evans, W. E. (2012). Pharmacogenomics and individualized medicine: Translating science into practice. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 92(4), 467–475. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.120>
- Dunnenberger, H. M., Crews, K. R., Hoffman, J. M., Caudle, K. E., Broeckel, U., Howard, S. C., Hunkler, R. J., Klein, T. E., Evans, W. E., & Relling, M. V. (2015). Preemptive Clinical Pharmacogenetics Implementation: Current programs in five United States medical centers. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 55, 89–106. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124835>
- E. Caudle, K., E. Klein, T., M. Hoffman, J., J. Muller, D., Whirl-Carrillo, M., Gong, L., M. McDonagh, E., Sangkuhl, K., F. Thorn, C., Schwab, M., A.G. Agundez, J., R. Freimuth, R., Huser, V., Ta Michael Lee, M., F. Iwuchukwu, O., R. Crews, K., A. Scott, S., Wadelius, M., J. Swen, J., ... G. Johnson, S. (2014). Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. *Current Drug Metabolism*, 15(2), 209–217.
- Frueh, F. W., Amur, S., Mummaneni, P., Epstein, R. S., Aubert, R. E., DeLuca, T. M., Verbrugge, R. R., Burckart, G. J., & Lesko, L. J. (2008). Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: Prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*, 28(8), 992–998. <https://doi.org/10.1592/phco.28.8.992>
- Gammal, R. S., Pirmohamed, M., Somogyi, A. A., Morris, S. A., Formea, C. M., Elchynski, A. L., Oshikoya, K. A., McLeod, H. L., Haidar, C. E., Whirl-Carrillo, M., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Relling, M. V. (2023). Expanded Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Medication Use in the Context of G6PD Genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 113(5), 973–985. <https://doi.org/10.1002/cpt.2735>
- Gonsalves, S. G., Dirksen, R. T., Sangkuhl, K., Pulk, R., Alvarellos, M., Vo, T., Hikino, K., Roden, D., Klein, T. E., Poler, S. M., Patel, S., Caudle, K. E., Gordon, R., Brandom, B., & Biesecker, L. G. (2019). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium ( CPIC ) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR 1 or CACNA 1S Genotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6), 1338–1344. <https://doi.org/10.1002/cpt.1319>
- Hicks, J., Bishop, J., Sangkuhl, K., Müller, D., Ji, Y., Leckband, S., Leeder, J., Graham, R., Chiulli, D.,

- LLerena, A., Skaar, T., Scott, S., Stingl, J., Klein, T., Caudle, K., & Gaedigk, A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 98(2), 127–134. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>
- Hicks, J., Sangkuhl, K., Swen, J., Ellingrod, V., Müller, D., Shimoda, K., Bishop, J., Kharasch, E., Skaar, T., Gaedigk, A., Dunnenberger, H., Klein, T., Caudle, K., & Stingl, J. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(1), 37–44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>
- Hopkins, M. M., Ibarreta, D., Gaisser, S., Enzing, C. M., Ryan, J., Martin, P. A., Lewis, G., Detmar, S., van den Akker-van Marle, M. E., Hedgecoe, A. M., Nightingale, P., Dreiling, M., Hartig, K. J., Vullings, W., & Forde, T. (2006). Putting pharmacogenetics into practice. *Nature Biotechnology*, 24(4), 403–410. <https://doi.org/10.1038/nbt0406-403>
- INFARMED. (2006). Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de agosto: Estatuto do medicamento. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
- INFARMED. (2013). Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-G1\\_DL\\_20\\_2013\\_1ALT.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-G1_DL_20_2013_1ALT.pdf)
- INFARMED. (2014). Despacho nº 4742/2014, de 21 de março. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6\\_Desp\\_4742\\_2014\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-AB6_Desp_4742_2014_VF.pdf)
- Jeiziner, C., Suter, K., Wernli, U., Barbarino, J. M., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Klein, T. E., Szucs, T. D., Hersberger, K. E., & Meyer zu Schwabedissen, H. E. (2021). Pharmacogenetic information in Swiss drug labels – a systematic analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, 21(4), 423–434. <https://doi.org/10.1038/s41397-020-00195-4>
- Kalow, W., Tang, B. K., & Endrenyi, L. (1998). Hypothesis: Comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*, 8(4), 283–289. <https://doi.org/10.1097/00008571-199808000-00001>
- Knisely, M. R., Carpenter, J. S., Draucker, C. B., Skaar, T., Broome, M. E., Holmes, A. M., & Von Ah, D. (2017). CYP2D6 Drug-Gene and Drug-Drug-Gene Interactions Among Patients Prescribed Pharmacogenetically Actionable Opioids. *Applied nursing research: ANR*, 38, 107–110.

<https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.10.001>

- Luzzatto, L., Ally, M., & Notaro, R. (2020). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*, 136(11), 1225–1240. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000944>
- Ma, Q., & Lu, A. Y. H. (2011). Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. *Pharmacological Reviews*, 63(2), 437–459. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003533>
- McCullough, K. B., Formea, C. M., Berg, K. D., Burzynski, J. A., Cunningham, J. L., Ou, N. N., Rudis, M. I., Stollings, J. L., & Nicholson, W. T. (2011). Assessment of the Pharmacogenomics Educational Needs of Pharmacists. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75(3), 51.
- Netfarma. (2020, outubro 23). *Ciclum Farma agora é Stada Portugal*. Netfarma. <https://www.netfarma.pt/ciclum-farma-agora-e-stada-portugal-2/>
- Phillips, E. J., Sukasem, C., Whirl-Carrillo, M., Müller, D. J., Dunnenberger, H. M., Chantratita, W., Goldspiel, B., Chen, Y., Carleton, B. C., George, A. L., Mushiroda, T., Klein, T., Gammal, R. S., & Pirmohamed, M. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(4), 574–581. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2007). *Rang and Dale's pharmacology* (6th ed). Churchill Livingstone.
- Reis-Pardal, J., Rodrigues, A., Rodrigues, E., & Fernandez-Llimos, F. (2017). Comparing cytochrome P450 pharmacogenetic information available on United States drug labels and European Union Summaries of Product Characteristics. *The Pharmacogenomics Journal*, 17(6), Artigo 6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.40>
- Relling, M., & Klein, T. (2011). CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(3), 464–467. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.279>
- Relling, M. V., & Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 526(7573), Artigo 7573. <https://doi.org/10.1038/nature15817>
- Shastri, B. S. (2006). Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal*, 6(1), 16–21. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500338>
- Shields, A., & Lerman, C. (2008). Anticipating Clinical Integration of Pharmacogenetic Treatment Strategies for Addiction: Are Primary Care Physicians Ready? *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(4), 635–639. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.4>

- Shimazawa, R., & Ikeda, M. (2018). Pharmacogenomic biomarkers: Interpretation of information included in United States and Japanese drug labels. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(4), 500–506. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12692>
- Shin, J., Kayser, S. R., & Langaee, T. Y. (2009). Pharmacogenetics: From discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(7), 625–637. <https://doi.org/10.2146/ajhp080170>
- Stanek, E. J., Sanders, C. L., Taber, K. A. J., Khalid, M., Patel, A., Verbrugge, R. R., Agatep, B. C., Aubert, R. E., Epstein, R. S., & Frueh, F. W. (2012). Adoption of Pharmacogenomic Testing by US Physicians: Results of a Nationwide Survey. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91(3), 450–458. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.306>
- Van Driest, S. L., Shi, Y., Bowton, E. A., Schildcrout, J. S., Peterson, J. F., Pulley, J., Denny, J. C., & Roden, D. M. (2014). Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 95(4), 423–431. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.229>
- Varnai, R., Szabo, I., Tarlos, G., Szentpeteri, L. J., Sik, A., Balogh, S., & Sipeky, C. (2020). Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: Implementation from medical practitioner view. *The Pharmacogenomics Journal*, 20(3), 380–387. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0123-z>
- Vogel, F. (1959). *Moderne Probleme der Humangenetik*. Em L. Heilmeyer, R. Schoen, & B. de Rudder (Eds.), *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* (pp. 52–125). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-94744-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-94744-5_2)
- Wu, A. H., Babic, N., & Yeo, K.-T. J. (2009). Implementation of pharmacogenomics into the clinical practice of therapeutics: Issues for the clinician and the laboratorian. *Personalized Medicine*, 6(3), 315–327. <https://doi.org/10.2217/pme.09.1>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zineh, I., Gerhard, T., Aquilante, C. L., Beitelshees, A. L., Beasley, B. N., & Hartzema, A. G. (2004). Availability of pharmacogenomics-based prescribing information in drug package inserts for currently approved drugs. *The Pharmacogenomics Journal*, 4(6), Artigo 6. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500284>

## **Anexos**

### **Anexo 1 – Grupos Farmacoterapêuticos (INFARMED, 2014)**

Grupo 1	Medicamentos anti-infecciosos;
Grupo 2	Sistema Nervoso Central;
Grupo 3	Aparelho cardiovascular;
Grupo 4	Sangue;
Grupo 5	Aparelho respiratório;
Grupo 6	Aparelho digestivo;
Grupo 7	Aparelho genitourinário;
Grupo 8	Hormonas e medicamentos usados no tratamento de doenças endócrinas;
Grupo 9	Aparelho locomotor;
Grupo 10	Medicação antialérgica;
Grupo 11	Nutrição;
Grupo 12	Corretivos de volémia e das alterações eletrolíticas;
Grupo 13	Medicamentos usados em afeções cutâneas;
Grupo 14	Medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas;
Grupo 15	Medicamentos usados em afeções oculares;
Grupo 16	Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores;
Grupo 17	Medicamentos usados no tratamento de intoxicações;
Grupo 18	Vacinas e imunoglobinas;
Grupo 19	Meios de diagnóstico;
Grupo 20	Material de penso, hemostáticos locais, gases medicinais e outros produtos.

## **Anexo 2 – Subgrupos farmacoterapêuticos pertencentes ao Grupo 2. – Sistema Nervoso Central (INFARMED, 2014)**

- 2.1. – Anestésicos gerais
- 2.2. – Anestésicos locais
- 2.3. – Relaxantes musculares
  - 2.3.1. – Ação central
  - 2.3.2. – Ação periférica
  - 2.3.3. – Ação muscular direta
- 2.4. – Antimiasténicos
- 2.5. – Antiparkinsonianos
  - 2.5.1. – Anticolinérgicos
  - 2.5.2. – Dopaminomiméticos
- 2.6. – Antiepiléticos e anticonvulsivantes
- 2.7. – Antieméticos e antivertiginosos
- 2.8. – Estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central
- 2.9. – Psicofármacos
  - 2.9.1. – Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos
  - 2.9.2. – Antipsicóticos
  - 2.9.3. – Antidepressores
  - 2.9.4. – Lítio
- 2.10. – Analgésicos e antipiréticos
- 2.11. – Medicamentos usados na enxaqueca
- 2.12. – Analgésicos estupefacientes
- 2.13. – Outros medicamentos com ação no sistema nervoso central
  - 2.13.1. – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas
  - 2.13.2. – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático da doença do neurónio motor
  - 2.13.3. – Medicamentos para tratamento da dependência de drogas
  - 2.13.4. – Medicamentos com ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigília.

### **Anexo 3 – Elementos de presença obrigatória nos FI (INFARMED, 2006, 2013)**

*“a) Nome do medicamento, seguido das suas dosagens, forma farmacêutica e, quando for caso disso, da menção para lactentes, crianças ou adultos; deve ainda incluir a denominação comum, se o medicamento contiver apenas uma substância ativa e o seu nome for um nome de fantasia;*

*b) Categoria farmacoterapêutica ou tipo de atividade, em termos facilmente compreensíveis para o doente;*

*c) Indicações terapêuticas;*

*d) Informações relevantes para a utilização do medicamento:*

*i) Contraindicações;*

*ii) Precauções de utilização adequadas;*

*iii) Interações medicamentosas e outras, designadamente com álcool, tabaco ou alimentos, suscetíveis de afetar a ação do medicamento;*

*iv) Advertências especiais.*

*e) Instruções de utilização, incluindo:*

*i) Posologia;*

*ii) Modo e via de administração;*

*iii) Frequência da administração, se necessário indicando o momento em que o medicamento pode ou deve ser administrado.*

*f) Quando for caso disso, em função da natureza do medicamento, outras informações relevantes para a utilização do medicamento, tais como:*

*i) A duração do tratamento, quando deva ser limitado;*

*ii) As medidas a adotar em caso de sobredosagem ou intoxicação, nomeadamente os sintomas, as medidas de urgência e os antídotos;*

*iii) As instruções sobre a atitude a tomar quando for omitida a administração de uma ou mais doses;*

*iv) A indicação de eventuais efeitos de privação, em caso de suspensão do tratamento; ou*

*v) Uma recomendação específica para consultar o médico ou o farmacêutico, para qualquer esclarecimento relativo à utilização do medicamento.*

*g) Descrição das reações adversas que podem surgir com a normal utilização do medicamento, bem como das medidas a adotar, incluindo a indicação de que deve ser comunicada ao médico ou farmacêutico qualquer reação adversa não descrita no folheto informativo;*

*h) Chamada de atenção para o prazo de validade inscrito no acondicionamento secundário ou no acondicionamento primário, incluindo:*

*i) Advertência quanto aos perigos de não ser respeitado tal prazo;*

*ii) Precauções específicas de conservação, quando for caso disso;*

*iii) Indicação dos principais sinais visíveis de deterioração do medicamento, quando for caso disso;*

*iv) Composição qualitativa completa em substâncias ativas e excipientes, bem como a composição quantitativa, para cada apresentação do medicamento, em substâncias ativas, utilizando as denominações comuns;*

*v) Forma farmacêutica e respetivo conteúdo em peso, volume ou número de unidades, por apresentação do medicamento;*

*vi) Nome ou firma e domicílio ou sede do titular da autorização de introdução no mercado e, quando for caso disso, do representante local;*

*vii) Nome ou firma e domicílio ou sede do fabricante.*

*i) Se o medicamento tiver sido autorizado ao abrigo dos procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado, o nome do medicamento em cada um dos Estados membros, se for diferente;*

*j) Data da aprovação ou da última revisão aprovada do folheto informativo.”*

**Anexo 4 – Princípios ativos pertencentes aos diversos subgrupos farmacoterapêuticos do Grupo 2. – Sistema Nervoso Central**

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.1. – Anestésicos gerais</b>	Cetamina	N	---
	Desflurano	S	S
	Etomidato	N	----
	Isoflurano	S	N
	Propofol	N	---
	Sevoflurano	S	S
	Tiopental sódico	N	---
<b>2.2 – Anestésicos locais</b>	Articaína + Adrenalina	N	---
	Bupivacaína	N	---
	Capsaïcina	N	---
	Levobupivacaína	N	---
	Lidocaína	S	S
	Lidocaína + Adrenalina	S	S
	Lidocaína + Clorohexidina	S	S
	Mepivacaína	N	---
	Mepivacaína + Adrenalina	N	---
	Procaína	N	---
	Ropivacaína	N	---
<b>2.3 – Relaxantes musculares</b>			
<b>2.3.1 – Ação central</b>	Baclofeno	N	---
	Tiocolquicósido	N	---
	Tizanidina	N	---
<b>2.3.2 – Ação periférica</b>	Besilato de Atracúrio	N	---
	Besilato de Cisatracúrio	N	---
	Brometo de Pancurónio	N	---
	Brometo de Rocurónio	N	---
	Brometo de Vecurónio	N	---

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.3.2 – Ação periférica</b>	Ciclobenzaprina	N	---
	Cloreto de suxametónio	N	---
	Paracetamol + Tiocolquicósido	N	---
	Toxina Botulínica A	N	---
	Toxina Botulínica B	N	---
<b>2.3.3 – Ação muscular direta</b>	---	---	---
<b>2.4 – Antimiasténicos</b>	Brometo de piridostigmina	N	---
	Neostigmina	N	---
<b>2.5 – Antiparkinsónicos</b>			
<b>2.5.1 – Anticolinérgicos</b>	Biperideno	N	---
	Tri-hexifenidilo	N	---
<b>2.5.2 Dopaminomiméticos</b>	- Amantadina	N	---
	Apomorfina	N	---
	Bromocriptina	N	---
	Entacapona	N	---
	Levodopa + Benserazida	N	---
	Levodopa + Carbidopa	N	---
	Levodopa + Carbidopa + Entacapona	N	---
	Mesilato de Di-hidroergocriptina	N	---
	Piribedil	N	---
	Pramipexol	N	---
	Rasagilina	N	---
Ropinirol	N	---	
Selegilina	N	---	
<b>2.6 – Antiepilépticos e Anticonvulsivantes</b>	Acetato de eslicarbazepina	N	---
	Ácido Valpróico	S	S
	Carbamazepina	S	S
	Clonazepam	N	---
	Diazepam	S	S
Felbamato	N	---	

Subgrupo farmacoterapêutico	Fármacos pertencentes ao subgrupo	Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)	Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)
<b>2.6 – Antiepilépticos e Anticonvulsivantes</b>	Fenitoína	S	S
	Fenobarbital	N	---
	Gabapentina	N	---
	Lacosamida	N	---
	Lamotrigina	S	S
	Levetiracetam	N	---
	Oxcarbazepina	S	S
	Perampanel	N	---
	Piracetam	N	---
	Pregabalina	N	---
	Primidona	N	---
	Rufinamida	N	---
	Tiagabina	N	---
	Tiopental sódico	N	---
	Topiramato	N	---
	Valproato semissódico	N	---
Vigabatrina	N	---	
Zonisamida	N	---	
<b>2.7 – Antieméticos e Antivertiginosos</b>	Aprepitant	N	---
	Beta-histina	N	---
	Cinarizina	N	---
	Cinarizina + Dimenidrinato	N	---
	Dimenidrinato	N	---
	Doxilamina + Diclóverina + Piridoxina	N	---
	Flunarizina	N	---
	Fosaprepitant	N	---
	Granisetrom	N	---
	Metoclopramida	S	S
	Ondansetrom	S	S
	Palonossetrom	S	S

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.8 – Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central</b>	Atomoxetina	S	S
	Metilfenidato	S	S
<b>2.9 - Psicofármacos</b>			
<b>2.9.1 – Ansiolíticos, sedativos e Hipnóticos</b>	Alprazolam	N	---
	Bromazepam	N	---
	Brotizolam	N	---
	Buspirona	N	---
	Cetazolam	N	---
	Clobazam	S	S
	Clorazepato dipotássico	N	---
	Clordiazepóxido	N	---
	Cloxazolam	N	---
	Dexmedetomidina	N	---
	Diazepam	S	S
	Doxilamina	N	---
	Estazolam	N	---
	Flurazepma	N	---
	Hidroxizina	N	---
	Lorazepato de Etilo	N	---
	Loprazolam	N	---
	Lorazepam	N	---
	Melatonina	N	---
	Mexazolam	N	---
	Midazolam	S	S
	Oxazepam	S	S
	Prazepam	N	---
Temazepam	N	---	
Tiopental sódico	N	---	
Triazolam	N	---	
Valeriana	N	---	

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.9.1 – Ansiolíticos, sedativos e Hipnóticos</b>	Valeriana (raíz)	N	---
	Zolpidem	N	---
<b>2.9.2 – Antipsicóticos</b>	Amissulprida	S	S
	Aripiprazol	S	S
	Ciemenazina	N	---
	Clorpromazina	N	---
	Clozapina	S	S
	Droperidol	N	---
	Flufenazina	N	---
	Flupentixol	N	---
	Haloperidol	S	S
	Levomepromazina	N	---
	Melperona	N	---
	Olanzapina	S	S
	Paliperidona	S	S
	Pimozida	S	S
	Quetiapina	S	S
	Risperidona	S	S
	Sulprida	N	---
	Tetrabenazina	N	---
	Tiaprida	N	---
	Ziprasidona	S	S
Zotepina	N	---	
Zuclopentixol	S	S	
<b>2.9.3 – Antidepressores</b>	Agomelatina	N	---
	Amitriptilina	S	S
	Bupropiom	S	S
	Citalopram	S	S
	Clomipramina	S	S
	Dosulepina	N	---
	Duloxetina	S	S

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.9.3 - Antidepressores</b>	Escitalopram	S	S
	Fluoxetina	S	S
	Fluvoxamina	S	S
	Imipramina	S	N
	Maprotilina	N	---
	Mianserina	N	---
	Milnaciprano	N	---
	Mirtazapina	S	S
	Moclobemida	N	---
	Nortriptilina	S	S
	Paroxetina	S	S
	Pirlindol	N	---
	Reboxetina	N	---
	Sertralina	S	S
	Sertralina (Cloridrato)	N	---
	Tianeptina	N	---
	Trazodona	N	---
Trimipramina	S	S	
Venlafaxina	S	S	
Vortioxetina	S	S	
<b>2.9.4 - Lítio</b>	Lítio	N	---
<b>2.10 - Analgésicos e Antipiréticos</b>	Acetilsalicilato de lisina	N	---
	Ácido acetilsalicílico	S	S
	Ácido acetilsalicílico + Ácido ascórbico	S	S
	Ácido acetilsalicílico + Cafeína	S	S
	Ácido acetilsalicílico + Codeína + Cafeína	S	S
	Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Ácido ascórbico	S	S
	Ácido acetilsalicílico + Paracetamol + Cafeína	S	S

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.10 – Analgésicos e Antipiréticos</b>	Clonixina	N	---
	Clorofenamina + Paracetamol	N	---
	Diclofenac	N	---
	Duloxetina	S	S
	Flupirtina	N	---
	Gabapentina	N	---
	Metamizol magnésico	N	---
	Metoxiflurano	S	S
	Paracetamol	N	---
	Paracetamol + Ácido ascórbico	N	---
	Paracetamol + Bromofeniramina + Cafeína	N	---
	Paracetamol + Cafeína	N	---
	Paracetamol + Codeína	N	---
	Paracetamol + Mepiramina + Cafeína	N	---
	Paracetamol + Propifenazona + Cafeína	N	---
	Paracetamol + Pseudoefedrina	N	---
Paracetamol + Tiocolquicósido	N	---	
Pregabalina	N	---	
<b>2.11 – Medicamentos usados na enxaqueca</b>	Almotriptano	N	---
	Eletriptano	N	---
	Ergotamina + Paracetamol + Beladona + Cafeína	N	---
	Frovatriptano	N	---
	Naratriptano	N	---
	Oxatriptano	N	---
	Paracetamol + Codeína + Buclizina	N	---
	Rizatriptano	N	---
	Sumatriptano	N	---
	Zolmitriptano	N	---

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.12 – Analgésicos estupefacientes</b>	Alfentanilo	S	S
	Buprenorfina	S	S
	Fentanilo	S	S
	Hidromorfona	S	S
	Morfina	S	S
	Oxycodona	S	S
	Petidina	N	---
	Remifentanilo	S	S
	Sufentanilo	S	S
	Tapentadol	N	---
	Tramadol	S	S
Tramadol + Paracetamol	S	S	
<b>2.13 – Outros medicamentos com ação no SNC</b>			
<b>2.13.1 – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas</b>	Aceglumato de deanol + Heptaminol	N	---
	Aspartato de arginina	N	---
	Citicolina	N	---
	Deanol + Ácido ascórbico + Para-aminobenzoato de magnésio	N	---
	Deanol + Glicerofosfato de magnésio + Hesperidina	N	---
	Deanol + Glucoheptonato de cálcio + lisina	N	---
	Deanol + Hepaminol	N	---
	Donepezilo	S	S
	Galantamina	S	S
	Ginkgo biloba	N	---
	Ginseng	N	---
	Idebenona	N	---
	Memantina	N	---

<b>Subgrupo farmacoterapêutico</b>	<b>Fármacos pertencentes ao subgrupo</b>	<b>Constam na listagem CPIC®? (S=Sim; N=Não)</b>	<b>Os que constam na listagem CPIC®, são comercializados em Portugal? (S=Sim; N=Não)</b>
<b>2.13.1 – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas</b>	Piracetam	N	---
	Piracetam + Vincamina	N	---
	Piritinol	N	---
	Rivastigmina	N	---
	Sulbutiamina	N	---
	Vinburnina	N	---
	Vincamina	N	---
	Vinpocetina	N	--
<b>2.13.2 – Medicamentos utilizados no tratamento sintomático da doença do neurónio motor</b>	Fampridina/Amifampridina	S	S
	Riluzol	N	---
	Tafamidis	N	---
	Tetrabenazina	S	S
<b>2.13.3 – Medicamentos para o tratamento da dependência de drogas</b>	Acamprosato	N	---
	Buprenorfina	S	S
	Buprenorfina + Naloxona	S	S
	Bupropiom	S	S
	Dissulfiram	N	---
	Nalmefeno	N	---
	Naltrexona	S	S
	Nicotina	S	S
	Vareniclina	N	---
<b>2.13.4 – Medicamentos com ação específica nas perturbações do ciclo sono-vigilância</b>	Modafinil	S	S

**Anexo 5 – Listagem das apresentações medicamentosas das quais não foi possível obter os FI e/ou RCM e o respetivo motivo**

<b>Nome do Medicamento</b>	<b>Motivo pelo qual não foi possível obter o FI e/ou RCM</b>
Aripiprazol Mylan Pharma 10mg	
Aripiprazol Mylan Pharma 15mg	
Aripiprazol Zentiva 5mg	
Aripiprazol Zentiva 10mg	
Aripiprazol Zentiva 15mg	
Duloxetina Mylan 30mg	
Duloxetina Mylan 60mg	
Duloxetina Zentiva 30mg	
Duloxetina Zentiva 60mg	
Olanzapina Teva 2,5mg	Não foi possível aceder ao RCM e ao FI por indisponibilidade dos mesmos (somos redirecionados para o site da EMA, mas com a informação de que a página de internet pretendida não existe)
Olanzapina Teva 5mg	
Olanzapina Teva 7,5mg	
Olanzapina Teva 10mg	
Olanzapina Teva 15mg	
Olanzapina Teva 5mg Comprimidos orodispersíveis	
Olanzapina Teva 10mg Comprimidos orodispersíveis	
Olanzapina Teva 15mg Comprimidos orodispersíveis	
Olanzapina Teva 20mg Comprimidos orodispersíveis	
Olanzapina Teva 20mg Comprimidos orodispersíveis	
Palonossetrom Accord 0,25mg/5ml Solução injetável	
Bialzapam 3mg	Ausência no Infomed dos ícones que permitem o acesso ao FI e ao RCM
Bialzapam 6mg	

Nome do Medicamento	Motivo pelo qual não foi possível obter o FI e/ou RCM
Bialzepam Retard 10mg, Cápsula liberação prolongada	Ausência no Infomed dos ícones que permitem
Lidonostrum gele 2% 20mg/g	o acesso ao FI e ao RCM
Zyprexa 15mg	
Morfina Serra IP 10mg/ml, Solução injetável	Ausência no Infomed do ícone que permite o acesso ao RCM