



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Diretoria do Diretor Dirceu Brás Barbano
Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância
Sanitária
Gerência de Farmacovigilância

PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA OS ANTIVIRAIS UTILIZADOS CONTRA A INFLUENZA¹

Brasília-DF

Mai de 2010

¹ O Ministério da Saúde reforça a recomendação sobre a necessidade das autoridades de saúde, profissionais da saúde e detentores de registro de medicamentos manterem o sigilo da identidade dos casos. Esta medida visa evitar estigma social aos pacientes e resguardar o direito da inviolabilidade de sua privacidade. O não cumprimento dessa medida sujeita o infrator a ações administrativas e penais.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional em Vigilância Sanitária (Anvisa). Plano de farmacovigilância para os antivirais utilizados contra a influenza - Brasília: Anvisa, 2010. 29 páginas.

Palavras-chave: Brasil/Eventos Adversos/Farmacovigilância/Influenza H1N1/Oseltamivir/Prevenção e Controle/Vigilância Pós-Comercialização/ Vigilância Sanitária.

Tiragem: 1ª edição – 2010 – versão para *web*

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou integral desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagem dessa obra é da área técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Elaboração, edição e distribuição

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Diretoria do Diretor Dirceu Brás Aparecido Barbano

Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

Gerência de Farmacovigilância

Endereço

Gerência de Farmacovigilância

Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

S.I.A. Trecho 05, Área Especial 57, Bloco D, 1º andar, sala: NUVIG

Brasília-DF. CEP: 71205-050

E-mail: farmacovigilancia@anvisa.gov.br

Endereço eletrônico: <http://www.anvisa.gov.br>

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATSCAM: Área Técnica da Saúde da Criança e Aleitamento Materno
ATSM: Área Técnica da Saúde da Mulher
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CGLAB: Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública
GGLAS: Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública
GGTES: Gerência-Geral de Tecnologias de Serviços de Saúde
CIEVS: Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde
CVISS: Coordenação de Vigilância de Serviços Sentinela
DAB: Departamento de Atenção Básica
DAF: Departamento de Assistência Farmacêutica
DIDBB: Diretoria do Diretor Dirceu Brás Aparecido Barbano
GFARM: Gerência de Farmacovigilância
GGMED: Gerência Geral de Medicamentos
MIP: Medicamentos Isentos de Prescrição
MS: Ministério da Saúde
NOTIVISA: Sistema de Informação em Vigilância Sanitária
NUVIG: Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária
RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
RPF: Relatório Periódico de Farmacovigilância
SAS: Secretaria de Atenção à Saúde
SCTIE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SNVE: Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
OMS: Organização Mundial da Saúde
SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde
SUS: Sistema Único de Saúde
VIGIPÓS: Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

APRESENTAÇÃO

Os medicamentos são produtos farmacêuticos que proporcionam amplos benefícios à saúde pública de um país. Entretanto, esses produtos não estão isentos de produzirem riscos para a saúde humana, pois a experiência da sua segurança e eficácia na fase de pré-comercialização é limitada ao uso em ensaios clínicos.

As condições em que os pacientes são estudados durante a fase pré-comercialização não necessariamente refletem o modo como o medicamento poderá ser utilizado nos hospitais ou em outras unidades de saúde, uma vez comercializado. Informações sobre eventos adversos raros e graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (crianças, gestantes e idosos) e interações medicamentosas são frequentemente incompletas ou não disponíveis.

Assim, as autoridades de saúde de vários países mantêm sistemas de farmacovigilância de eventos adversos supostamente atribuídos aos medicamentos com a finalidade de subsidiar a adoção de medidas de segurança oportunas que assegurem a melhor relação benefício-risco quanto ao uso de medicamentos pela população, bem como contribuir para o monitoramento do impacto dessas medidas no sistema de saúde do país.

Este documento, que visa contribuir com essa finalidade, resume as ações de farmacovigilância acordadas entre áreas do Ministério da Saúde e coordenada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que contribuirão para um esforço coletivo de identificar e avaliar o mais precocemente possível os eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizado no tratamento e profilaxia da influenza na fase de pós-comercialização/uso. Além disso, este Plano é um documento de referência nacional que complementa, com os demais Planos definidos pelo Ministério da Saúde, as ações empreendidas para o enfrentamento da gripe pandêmica no país.

Diretor DIDBB

Dirceu Brás Barbano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. FINALIDADE E OBJETIVOS.....	7
3. ESTRUTURAS DO SISTEMA ÚNICO DA SAÚDE (SUS) RESPONSÁVEIS PELA EFETIVAÇÃO DO PLANO.....	7
4. PLANOS ESPECÍFICOS DE GESTÃO DO RISCO.....	8
4.1. Plano de avaliação e gerenciamento do risco.....	9
4.2. Plano de comunicação do risco.....	11
5. MANEJO DE NOTIFICAÇÕES COM SUSPEITA DE EVENTOS ADVERSOS: PONTOS A SEREM CONSIDERADOS.....	12
6. NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍDOS AO OSELTAMVIR E DEMAIS ANTIVIRAIS UTILIZADOS CONTRA A INFLUENZA.....	13
6.1. Fluxo de notificação e informação de eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza.....	15
7. HOSPITAIS SENTINELA.....	17
8. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	17
9. TELEFONES E SÍTIOS ELETRÔNICOS ÚTEIS.....	17
10. GLOSSÁRIO DE TERMOS BÁSICOS DE FARMACOVIGILÂNCIA.....	18
11. REFERÊNCIAS.....	21
ANEXO 1. SEGURANÇA DOS ANTIVIRAIS: OSELTAMIVIR E ZANAMIVIR.....	
ANEXO 2. PRINCÍPIOS GERAIS DAS BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA.....	

1. INTRODUÇÃO

A farmacovigilância é definida como ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos relacionados com medicamentos na fase de pós-comercialização/uso. Entre esses eventos, destaca-se a reação adversa grave, ou seja, aquela que representa risco de óbito ou que resulta em óbito, internação ou prolongamento da hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, anormalidade congênita e/ou efeito clinicamente significante. Ademais, especial atenção é dada às reações não descritas ou pouco conhecidas.

Para o cumprimento dessa missão conceitual, muitos países têm estabelecido estratégias para o fortalecimento das ações de farmacovigilância, incluindo nesse processo: i) monitorização de medicamentos utilizados na prática clínica para identificação de eventos adversos ou de mudanças no padrão de segurança; ii) avaliação dos riscos e benefícios dos medicamentos; iii) fornecimento de informações aos usuários para otimizar o uso seguro e eficaz dos medicamentos; e iv) monitoramento do impacto das medidas tomadas.

No Brasil, muitas dessas ações são realizadas de forma compartilhada pelas vigilâncias sanitárias dos municípios, estados/Distrito Federal e Anvisa. Na situação de epidemia ocasionada pelo vírus pandêmico H1N1, em 2009, a Anvisa tornou obrigatório o monitoramento e a notificação de reação adversa e queixa técnica relacionada com o oseltamivir, bem como incluiu esse medicamento na Lista de Substâncias Sujeitas a Controle Especial (Lista C1). Essas medidas contribuíram com a identificação, prevenção e melhor controle de eventos adversos supostamente atribuídos a esse produto.

Com o advento, em 2010, de uma nova emergência de saúde pública relacionada com o vírus pandêmico H1N1, a presente proposta tem a finalidade de estabelecer de forma transparente para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), agentes do Sistema Único de Saúde (SUS) e demais segmentos da sociedade brasileira as ações de farmacovigilância envolvendo o uso do oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza. Acredita-se com isso, que a Anvisa nas ações dirigidas à vigilância pós-comercialização/uso do oseltamivir cumprirá com sua missão institucional de “proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso”.

2. FINALIDADE E OBJETIVOS

A principal finalidade deste Plano é contribuir para a minimização do impacto dos eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados a influenza, sobretudo no que diz respeito a óbito e disfunção social².

Os objetivos gerais são:

- Estabelecer e dar transparência às ações e estratégias de farmacovigilância relacionadas à prevenção e controle de eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza;
- Servir de norteador das ações e estratégias de farmacovigilância (incluindo o estímulo à elaboração de seus protocolos) a serem empreendidas pelos entes que compõem SNVS; e
- Contribuir para a otimização do uso de recursos financeiros e humanos nas ações de farmacovigilância voltadas para o uso de oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza.

O atendimento a esses objetivos visa contribuir para:

- Garantir o uso seguro do oseltamivir e demais antivirais pela população brasileira;
- Reduzir a incidência de eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais;
- Reduzir os casos graves e a mortalidade por eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais; e
- Minimizar o impacto dos eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais na vida social e econômica das famílias brasileiras.

3. ESTRUTURAS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) RESPONSÁVEIS PELA EFETIVAÇÃO DO PLANO

As estruturas do SUS responsáveis pela execução e ajustes do Plano são:

² Situação que afeta o indivíduo quanto ao seu relacionamento com os demais componentes da sociedade onde vive como a sua dependência em relação a outra instância social, médica ou não e seu afastamento do convívio social, em grau diverso (Forattini, 1991).

- Ministério da Saúde: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE);
- Secretarias Estaduais/Distrital de Saúde: Vigilância Sanitária e Epidemiológica; e
- Secretarias Municipais de Saúde: Vigilância Sanitária e Epidemiológica.

A depender da avaliação da autoridade sanitária, poderá ser constituído, desde a esfera local até a nacional, um comitê de farmacovigilância (ou grupo de trabalho) envolvendo outras áreas do SUS, com o propósito de avaliar a execução do Plano, bem como de definir outras ações específicas necessárias que venham a contribuir para o alcance da finalidade do Plano.

Na esfera federal, foi criado um grupo de trabalho de farmacovigilância para os antivirais utilizados contra a influenza, de caráter consultivo, com a seguinte composição: a) Anvisa - Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG) da Anvisa (coordenador); e b) Ministério da Saúde - Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis (COVER/SVS), Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB/SVS), Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde (CIEVS/SVS), Departamento de Atenção Básica (DAB/SAS), Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno e Área Técnica de Saúde da Mulher, todos da SAS e representante do Departamento de Assistência Farmacêutica, Programa Farmácia Popular da Secretaria de Ciência, Tecnológica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE)]. Esse grupo de trabalho, quando necessário, poderá colaborar com o “Gabinete Executivo Interministerial” coordenado pelo Ministério da Saúde, com apresentação de informações sobre segurança do oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza.

4. PLANOS ESPECÍFICOS DE GESTÃO DO RISCO

Este Plano está subdividido em dois planos específicos: a) Plano de avaliação e gerenciamento do risco; e b) Plano de comunicação do risco. Cada um deles é composto por ações de farmacovigilância, descritas a seguir:

4.1. Plano de avaliação e gerenciamento do risco - o objetivo é estabelecer ações que permitam melhorar a obtenção de informação sobre eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir, com a finalidade de subsidiar a adoção, em tempo oportuno, de medidas de segurança a serem estabelecidas pelas autoridades de saúde competentes. As ações que compõem esse plano, assim como resultados esperados e responsabilidades, são:

- Estímulo e acompanhamento das notificações de eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir, a fim de identificar previamente sinais de segurança. Isto incluirá a identificação, coleta, análise e avaliação desses eventos adversos.
 - Deverão ser notificados eventos adversos graves esperados e inesperados para todos os grupos populacionais acometidos pela doença.
 - Para as gestantes e crianças < 1 ano de idade deverão ser notificados todos os eventos adversos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra influenza, independentemente da gravidade e previsibilidade.

Resultado da ação: produção de informações sobre segurança que ficará a disposição das autoridades de saúde.

Coordenação: na esfera federal, será de responsabilidade da Gerência de Farmacovigilância (GFARM/NUVIG/Anvisa) e compartilhada com a Coordenação de Vigilância em Serviços Sentinela (CVISS/NUVIG/Anvisa) e as vigilâncias sanitárias de estados/Distrito Federal e municípios.

- Estímulo ao acompanhamento de gestantes, nutriz e crianças menores de 1 ano de idade que fizeram uso de oseltamivir contra o vírus pandêmico H1N1 pelos serviços de saúde, públicos, privados e filantrópicos.

Resultado da ação: aumento no número de indivíduos monitorados pelos serviços de saúde no país e nas notificações de suspeitas de eventos adversos.

Coordenação: compartilhada com o DAB, área da Saúde da Mulher e Saúde da Criança e Aleitamento Materno do Ministério da Saúde e a GFARM/NUVIG/Anvisa.

- Estímulo ao acompanhamento de pacientes que adquiriram medicamentos antivirais contra o vírus pandêmico H1N1 nas Farmácias Populares, bem como a

notificação de possíveis eventos adversos supostamente atribuídos a esses medicamentos.

Resultado da ação: aumento no número de indivíduos monitorados pelos serviços de saúde no país e nas notificações de suspeitas de eventos adversos.

Coordenação: compartilhada entre o DAF/SCTIE (Farmácia Popular) e GFARM/NUVIG e GGMed, ambas da Anvisa.

- Análise e encaminhamento das notificações de suspeita de inefetividade terapêutica do oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza, bem como de agravos inusitados e eventos adversos graves.

Resultados da ação: a) identificação de resistência do oseltamivir; b) identificação de problemas no processo de produção do produto; e c) compartilhamento e harmonização das informações entre área do Ministério da Saúde.

Coordenação: A coordenação dessa ação será realizada pelas áreas da Anvisa em parceria com a CIEVS/DEVEP/SVS e CGLAB/DEVEP/SVS.

- Avaliação de Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) do oseltamivir e de outros antivirais utilizados contra a influenza a serem apresentados pelos detentores de registro de medicamentos no Brasil, em cumprimento a RDC 04/2009, a partir da qual as empresas farmacêuticas são obrigadas a apresentar o RPF de todos os novos medicamentos, bem como para aqueles solicitados pela Anvisa.

Resultados da ação: obtenção de mais informações sobre a segurança do medicamento.

Coordenação: a execução dessa atividade será de responsabilidade da GFARM/NUVIG/Anvisa.

- Realização de inspeções nos sistemas de farmacovigilância dos laboratórios produtores do oseltamivir, bem como de outros antivirais utilizados contra a influenza.

Resultados da ação: cumprimento das obrigações de farmacovigilância previstas na norma vigente pelos laboratórios farmacêuticos.

Coordenação: a execução dessa ação será de responsabilidade da GFARM/NUVIG/Anvisa em parceria com as vigilâncias sanitárias dos estados.

- Contato com organismos internacionais de regulação para a troca de informações sobre segurança no uso de oseltamivir.

Resultado da ação: obtenção de informações sobre o uso seguro do oseltamivir.

Coordenação: responsabilidade da GFARM/NUVIG/Anvisa.

- Realização de investigação farmacoepidemiológica de campo quando do aumento inesperado no número de casos de eventos adversos graves supostamente atribuídos ao oseltamivir, e aos demais antivirais que são utilizados contra influenza, (“surto”) ou provenientes de outro problema de saúde.

Resultado da ação: obtenção de dados e informações complementares que fundamentem medidas de segurança para o oseltamivir e demais antivirais, bem como evitar problemas semelhantes no futuro.

Coordenação: GFARM/NUVIG/Anvisa, CIEVS/DEVEP/SVS e vigilâncias sanitárias e epidemiológicas estaduais e municipais e rede CIEVS.

- Reuniões periódicas com o grupo de trabalho de farmacovigilância dos antivirais utilizados contra a influenza.

Resultado da ação: harmonização e compartilhamento de informações, bem como de definição de propostas de ações de segurança a serem encaminhadas para a autoridade responsável.

Coordenação: GFARM/NUVIG/Anvisa.

- Publicação de normas regulatórias (quando for o caso) que visam fortalecer as medidas de segurança no uso do oseltamivir e demais antivirais.

Resultado da ação: a proteção da saúde da população brasileira.

Coordenação: Esta ação contará com a participação da GFARM/NUVIG/Anvisa.

Partindo da necessidade de atender as especificidades regionais, outras ações poderão ser incorporadas pelas autoridades de saúde dos entes que compõem o SUS e, particularmente, o SNVS.

4.2. Plano de comunicação do risco - o objetivo é estabelecer ações que permitam contribuir para: i) mudança nos conhecimentos, atitudes e comportamentos de segmentos da sociedade e do público em geral frente à situação de saúde; ii) estabelecimento de uma relação de confiança entre comunidade e autoridades de saúde; e iii) integração da

população no processo de gerenciamento do risco associado ao uso do oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza. A ação que compõe esse plano é:

- Elaboração e divulgação de informes e alertas de segurança destinados a diferentes segmentos da sociedade brasileira.

Resultado da ação: proporcionar de forma oportuna informações sobre qualquer problema de segurança relacionado com o oseltamivir e outros antivirais utilizados contra a influenza.

Coordenação: GFARM/NUVIG/Anvisa

5. MANEJO DE NOTIFICAÇÕES COM SUSPEITA DE EVENTOS ADVERSOS: PONTOS A SEREM CONSIDERADOS

Quando um paciente apresentar eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir ou a qualquer outro fármaco, alguns pontos deverão ser considerados na notificação:

1. Obter uma história mais precisa sobre a medicação como detalhes de todos os medicamentos de uso atual e recente, incluindo os medicamentos isentos de prescrição (MIP), fitoterápicos, preparações homeopáticas, vacinas, entre outros;
2. Verificar o tempo entre a primeira administração do fármaco e o início do evento e checar se o paciente havia utilizado anteriormente esse medicamento;
3. Algumas reações cutâneas, particularmente urticária, podem ser devidas à sensibilidade aos excipientes farmacêuticos. Se esse tipo de evento está presente, faz-se necessário anotar o nome comercial dos produtos;
4. Indagar ao paciente se existe uma história prévia de sensibilidade ao medicamento resultando em eventos como asma, eczema, dermatite de contato, entre outros;
5. Solicitar a um clínico (quando for o caso) uma avaliação do evento adverso para determinar o tipo e a realização de diagnóstico diferencial;
6. Registrar de forma clara, no prontuário do paciente ou outro documento de registro médico, qualquer evento adverso conhecido ou suspeitado, com detalhes da causa presumida. Além disso, informar ao paciente ou familiar; de preferência, fornecer informação por escrito, de forma que possa ser evitada uma exposição futura; e
7. Notificar a suspeita de evento adverso a uma autoridade de saúde competente. Essa informação é essencial para identificação de problema de segurança de

medicamentos e possibilita ainda o estudo de fatores associados aos eventos adversos.

6. NOTIFICAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS SUPOSTAMENTE ATRIBUÍDOS AO OSELTAMVIR E DEMAIS ANTIVIRAIS UTILIZADOS CONTRA A INFLUENZA

Os entes que compõem o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (VIGIPÓS) e o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica/Vigilância em Saúde na esfera municipal, distrital/estadual e federal tratarão de promover a notificação das suspeitas de eventos adversos atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza, identificadas ou não pelos profissionais da saúde. Para isso, os entes deverão programar medidas adicionais que fortaleçam essa prática, como o estímulo da notificação ao Sistema de Informações em Vigilância Sanitária (Notivisa)³.

Quem deve notificar: todos os profissionais da saúde (enfermeiros, farmacêuticos, médicos, entre outros) e os de vigilância em saúde deverão notificar eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza. Os pacientes que fizeram uso desses antivirais e apresentou algum evento adverso poderá comunicar o problema às autoridades de saúde. Salienta-se que a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 4/2009 obriga os detentores de registro de medicamentos a notificar à Anvisa eventos adversos supostamente atribuídos aos medicamentos.

Que notificar: todo sinal ou sintoma que apareça em uma pessoa tratada com oseltamivir ou outro antiviral utilizado contra a influenza e que não tenha uma causa alternativa provável constitui-se em uma suspeita de evento adverso. Para os diferentes grupos populacionais (exceção das gestantes e < de 1 ano de idade – notificação de todos os eventos adversos, independentemente da gravidade e previsibilidade), devem ser notificados os seguintes eventos adversos:

- Suspeitas de eventos adversos graves⁴;
- Suspeitas de eventos adversos não descritos na bula do produto; e

³ Mais informações sobre como notificar suspeita de reação adversa ou qualquer outro problema relacionado com medicamento, visite o site da Anvisa: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>

⁴ São reações adversas que representaram risco de óbito ou que resultaram em óbito, internação ou prolongamento da hospitalização, incapacidade permanente ou significativa, anormalidade congênita e/ou efeito clinicamente significativo.

- Eventos adversos considerados de especial interesse para a farmacovigilância como: anafilaxia, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, alterações hepáticas e neuropsiquiátricas e suspeita de inefetividade terapêutica do oseltamivir. Neste último caso, a notificação visa subsidiar também o monitoramento da resistência a esses medicamentos.

No formulário de notificação deverá ser indicado o nome comercial do medicamento, a indicação terapêutica (tratamento ou profilaxia), a dose administrada e o número do lote. No caso de eventos adversos ocorridos em indivíduos de grupos referidos abaixo, outros dados deverão ser também registrados, quais sejam:

- **Gestante** - incluir a data ou semana de gestação que foi administrada o antiviral e a data ou semana de gestação em que se manifestaram os eventos adversos. Atentar-se ainda para os seguintes eventos adversos ocorridos após administração do medicamento: gestação ectópica, aborto espontâneo, óbito fetal e/ou malformação congênita;
- **Criança** - incluir dados de peso, altura e idade exata (meses e dias < 1 ano) quando administrado o medicamento; e
- Indivíduo em tratamento com **imunossupressores** - informar essa condição no formulário de notificação, pois a resposta ao medicamento pode ser menos eficaz que a esperada.

É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas nos formulários de notificação.

Como notificar: os profissionais de saúde e de vigilância deverão prioritariamente notificar os eventos adversos no Notivisa, assim como os detentores de registros de medicamentos. Nos eventos adversos graves e de óbito, a notificação deverá ocorrer, preferencialmente, em até 24 horas ao Notivisa. Caso não tenha acesso à outra via de notificação, poderá ser utilizado e-mail (farmacovigilancia@anvisa.gov.br) ou telefone (0800-6429782 – central de atendimento – Anvisa Atende). Nessas situações é importante que a identificação completa do notificador com dados de contatos sejam fornecidos para a complementação do formulário de notificação. Os pacientes que fizeram uso de oseltamivir ou de outro antiviral utilizado contra a influenza e apresentou algum evento adverso poderá comunicar o problema pelo e-mail: farmacovigilancia@anvisa.gov.br.

A notificação de qualquer problema relacionado com o oseltamivir ou outro antiviral utilizado contra a influenza não implica necessariamente uma relação de causalidade.

6.1. Fluxo de notificação e informação de eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza

Para o manejo apropriado da notificação e informação sobre eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza é essencial contar com um sistema de farmacovigilância sensível para avaliar a segurança do produto e dar resposta rápida a todas as preocupações da população relacionadas ao produto.

A notificação é um mecanismo que ajuda a manter ativo o sistema de farmacovigilância e o estado de atenção permanente dos profissionais da saúde e os de vigilância para a detecção dos eventos adversos.

Na figura 1 está demonstrada o fluxo de notificação e informação dos eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais. Para um melhor desenvolvimento da farmacovigilância, este fluxo deverá a ser seguido por todos os entes que compõem o SUS, particularmente, os trabalhadores do SNVS e Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE).

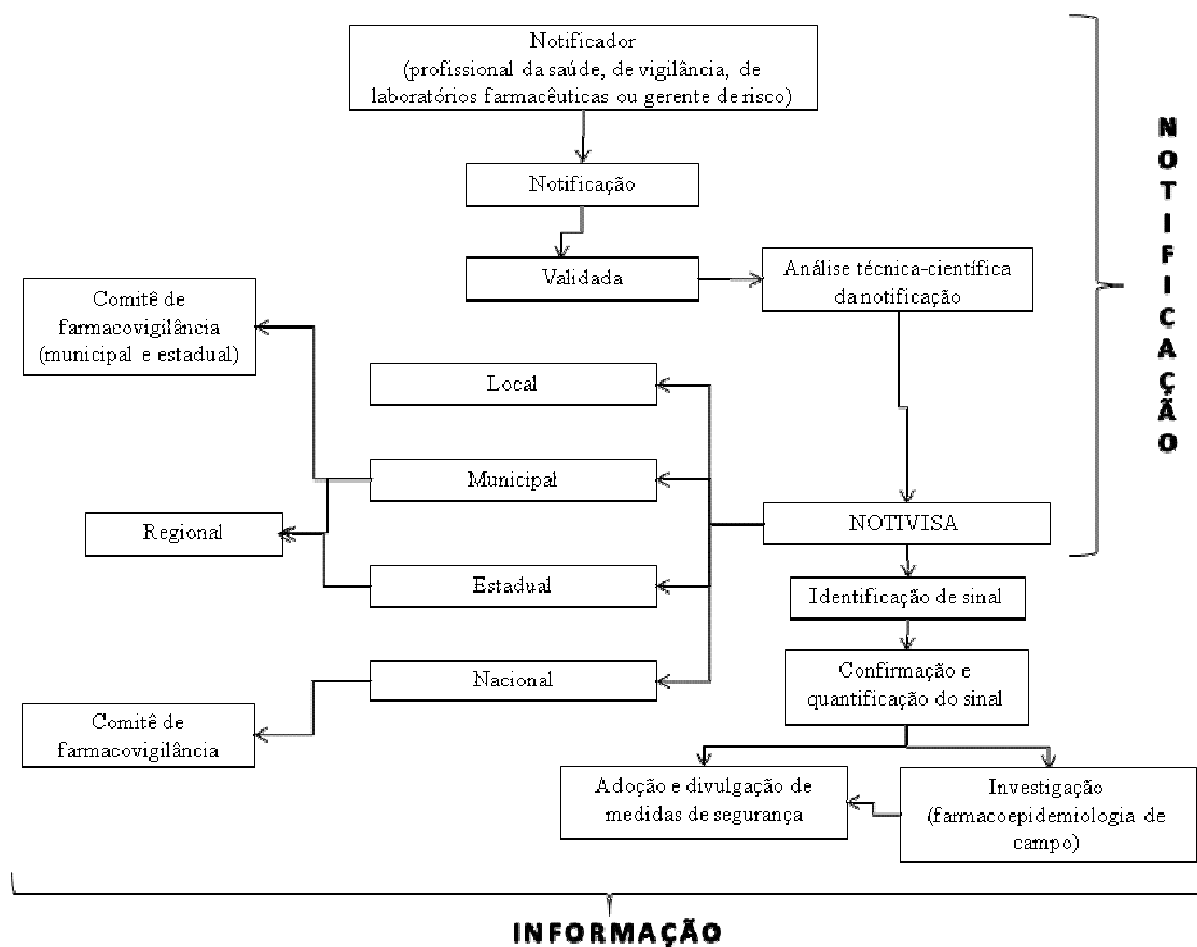


Figura 1 – Fluxo de notificação e informação de eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza para os entes do SUS

A GFARM/NUVIG/Anvisa encarregará de uma vez por mês enviar aos detentores de registro de medicamentos um resumo dos casos de eventos adversos graves notificados ao Notivisa. Além disso, essa gerência, também, ficará responsável pelo encaminhamento, a cada dois meses, dos eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir e demais antivirais ao Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o Programa Internacional de Farmacovigilância, em Uppsala. Estas notificações são incorporadas ao Vigibase®, uma base de dados internacional, com cerca de 4,6 milhões de casos de suspeitas de eventos adversos, procedentes de mais de 120 países.

7. HOSPITAIS SENTINELA

Os hospitais que integram o Projeto Rede de Hospitais Sentinela da Anvisa têm um papel importante na captação de suspeitas de eventos adversos relacionadas com o uso de oseltamivir ou outro antiviral utilizado contra a influenza.

Assim, os gerentes de risco desses hospitais deverão notificar, o mais rapidamente possível, os eventos adversos supostamente atribuídos ao oseltamivir ou outro antiviral no Notivisa como forma de garantir (se necessário) a adoção de medidas de segurança oportunas no uso desse produto à população brasileira.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É provável que o planejamento antecipado de ações e atividades de farmacovigilância voltadas para os antivirais contra a influenza conduza a uma gestão do risco mais eficaz e, por conseguinte, a uma proteção mais efetiva da saúde da população brasileira ao nortear um processo de tomada de decisão sólido e coerente pelas autoridades de saúde do país. Além disso, a execução do Plano pressupõe que, a todas as esferas de gestão do SUS, existam organismos e estruturas responsáveis pela execução das ações previstas neste documento, como de outros a serem definidas.

O sucesso das medidas de segurança a serem definidas e estabelecidas depende da celeridade com que os casos de eventos adversos são conhecidos e da confiabilidade dos dados. Ressalta-se ainda que a farmacovigilância do oseltamivir e demais antivirais utilizados contra a influenza é um trabalho cooperativo e uma atividade de responsabilidade compartilhada entre todos os agentes implicados com o medicamento e que o papel a ser desempenhado por Municípios, Estados e Distrito Federal é vital para a efetivação completa deste Plano.

9. TELEFONES E SÍTIOS ELETRÔNICOS ÚTEIS

- Gerência de Farmacovigilância/NUVIG/Anvisa: 61. 3462 – 5453 ou 5465
- Anvisa ATENDE: 0800-6429782
- Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde/DEVEP/SVS/MS: 0800 644 66 45

- DISQUE NOTIFICA: 0800 61 1997
- Ministério da Saúde: www.saude.gov.br
- Anvisa: www.anvisa.gov.br

Endereços com informações específicas:

- Portal do Ministério da Saúde com informações sobre influenza:
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1534
- Informações da Anvisa aos viajantes: <http://www.anvisa.gov.br/viajante>
- Plano de Preparação para o Enfrentamento da Pandemia de Influenza:
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/plano_flu_final.pdf
- Publicações e materiais sobre o tema se encontram no seguinte sítio eletrônico:
- <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/publicacoes.htm>

10. GLOSSÁRIO DE TERMOS BÁSICOS DE FARMACOVIGILÂNCIA

AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE: compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja conseqüência do uso do medicamento, quando se refere a um caso individual (mais detalhes verificar as categorias de causalidade definidas pela OMS).

COMUNICAÇÃO DO RISCO: processo interativo de intercâmbio de informação e opinião entre indivíduos, grupos e instituições, envolvendo mensagens múltiplas sobre a natureza do risco ou expressando inquietudes, opiniões, reações, aspectos regulatórios e institucionais para a gestão do risco.

CONFIDENCIALIDADE: é a não revelação da identidade do paciente que apresentou um evento adverso supostamente atribuído a medicamento, bem como do notificador. Para a preservação do nome do paciente, um identificador único deve ser definido. Tanto a identidade quanto os demais dados do paciente e do notificador serão utilizados apenas para efeitos de investigação e regulação.

EVENTO ADVERSO: qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, uma relação de causa e efeito. Exemplos de eventos adversos: i) suspeita de reações adversas a medicamentos; ii) eventos adversos por desvios da qualidade; iii) eventos adversos decorrentes do uso não aprovado do medicamento; iv) interações medicamentosas; v)

inefetividade terapêutica, total ou parcial; vi) intoxicações relacionadas a medicamentos; vii) uso abusivo de medicamentos e; viii) erros de medicação, potenciais e reais.

EVENTO ADVERSO GRAVE: são consideradas graves as situações descritas a seguir: i) óbito; ii) ameaça à vida: há risco de morte no momento do evento; iii) hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente; iv) incapacidade significativa ou persistente; v) anomalia congênita; vi) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento; vii) evento clinicamente significativo: qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.

FARMACOVIGILÂNCIA: atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos.

FREQUÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: é uma estimativa da frequência de reações adversas a medicamentos que deve ser, sempre que possível, calculada, expressa em uma categoria padrão de frequência e divulgada. É sempre difícil estimar a incidência com base em relatos espontâneos, devido à incerteza inerente à estimativa do denominador e do grau de sub-notificação. As seguintes categorias padrão de frequência são recomendadas:

Categorias	Nº/Faixa	% (Nº/Faixa)
<i>Muito comum</i>	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
<i>Comum (frequente)</i>	$\geq 1/100$ e $< 1/10$	$\geq 1\%$ e $< 10\%$
<i>Incomum (infrequente)</i>	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	$\geq 0.1\%$ e $< 1\%$
<i>Rara</i>	$\geq 1/10.000$ e < 1.000	$\geq 0.01\%$ e $< 0.1\%$
<i>Muito raro</i>	$< 1/10.000$	$< 0.01\%$

GERENCIAMENTO DO RISCO: compreende uma série de atividades e intervenções em farmacovigilância designadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados ao uso de medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade de tais intervenções.

INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA: ausência ou redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas na bula do produto.

INSPEÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA: é o ato mediante o qual uma autoridade competente realiza uma revisão oficial de documentos, instalações, arquivos e qualquer outro meio que considerar relacionado com o sistema de farmacovigilância de um laboratório farmacêutico.

NOTIFICAÇÃO: é o ato de informar a ocorrência de evento adverso a medicamento para autoridade de saúde e detentores de registro no país. Esse ato pode ser feito por telefone, pessoalmente, e-mail, fax ou qualquer outro meio de comunicação verbal ou escrito.

PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA: consiste em um plano que deve propor ações que direcionem as medidas de segurança voltadas para a prevenção e controle de eventos adversos supostamente atribuídos a um determinado medicamento.

QUEIXA TÉCNICA: notificação feita pelo profissional de saúde quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto farmacêutico.

REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO: é qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas em humanos para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

RELATÓRIO PERIÓDICO DE FARMACOVIGILÂNCIA: documento sobre a segurança de um medicamento regulado pela Anvisa, que deve ser submetido pelo detentor de registro, periodicamente à autoridade regulatória do país, a fim de avaliar o perfil da relação benefício-risco.

SINAL DE SEGURANÇA: informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação.

Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou realização de um processo de investigação.

11. REFERÊNCIAS

ARGENTINA. Gobierno de la Provincia del Neuquén. **Monitoreo intensivo de reacciones adversas para pacientes expuestos a oseltamivir**. Disponível em: <http://www.neuquen.gov.ar/salud/gripe_h1n1_amplia.asp?id=55>. Acesso em: 14 fev 2009

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de manejo clínico e vigilância epidemiológica da Influenza**. Brasília: Ministério da Saúde. Versão III. 2009, 32p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 2, de 29 de outubro de 2009**. Situação da Farmacovigilância do Oseltamivir no Brasil: uma análise das notificações de suspeitas de reações adversas encaminhadas à Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/informes/2009/informe_2.htm>. Acesso em: 17 fev 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso>>. Acesso em 17 fev 2010.

CENTRO de Farmacovigilancia de Cataluña. Fundació Institut Català de Farmacologia **Farmacovigilancia de las vacunes de la gripe A (H1N1)**. Disponível em: http://www.icf.uab.es/inicio_e.html. Acesso em: 1 dez de 2009.

CHRISTCHURCH HOSPITAL: NEW ZEALAND. Department of Clinical Pharmacology. **Clinical Pharmacology Bulletin**. Oseltamivir (Tamiflu®). May 2009 No. 005/09. Disponível em: <<http://www.druginformation.co.nz/>>. Acesso em: 15 fev 2010.

ESPAÑA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). **Plan de Farmacovigilancia para los antivirales utilizados en la nueva gripe A/H1N1**. Disponível em: <<http://www.aemps.es/ciudadanos/farmacovigilancia/home.htm>>. Acesso em: 30 nov. 2009.

ESPAÑA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). **BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA** del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid: Ministerio de la Sanidad y Consumo, 2000, 34p.

FORATTINI, OP. Qualidade de vida e meio ambiente urbano. A cidade de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Publ.**, São Paulo, 25(2): 75-86, 1991.

GOVERNMENT of India. Ministry of Health & Family Welfare. **National Pharmacovigilance Protocol**. Disponível em: <http://cdsco.nic.in/html/Pharmacovigilance%20Protocol%20.pdf>. Acesso em: 17 fev 2010.

LEE A., THOMSON J. Reações cutâneas induzidas por fármacos. In: LEE A. **Reações adversas a medicamentos**, 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, Cap. 5, p. 143-174, 2009.

McELHATTON P. Reações Adversas a Medicamentos na Gestação. In: LEE A. **Reações adversas a medicamentos**, 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, Cap.4, p.93-142, 2009.

MOCHALES, JA, PÉREZ, MAL. Pandemia de gripe A (H1N1): retos y repercusiones para El sistema sanitario. **Farm Hosp.** 33(6): 293-295, 2009.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Seguridad de las vacunas antipandémicas. **Nota informativa nº 16/2009**. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091119/es/index.html>. Acesso em: 08 dez 2009.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Influenza A (H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008/2009** influenza season, northern hemisphere. 18 March 2009. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf>. Acesso em: 15 fev 2010.

PORTUGAL. Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED). **Farmacovigilância em Portugal**. Lisboa: INFARMED. 2003, 526p.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. **Pandemia de Gripe**: Plano de Contingência Nacional do Sector da Saúde para a Pandemia de Gripe. Lisboa: DGS. 2008, 296p.

PORTUGAL. Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (INFARMED). Monitorização das suspeitas de reacções adversas à Vacina contra a Gripe Pandémica H1N1. **Boletim n° 2**, Semana 50/2009. Data: 09 dez 2009.

UNITED STATE OF AMERICA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Antiviral Agents for Seasonal Influenza: side effects and adverse reactions**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/PROFESSIONALS/ANTIVIRAL/side-effects.htm>>. Acesso em: 14 fev 2010.

ANEXO 1. SEGURANÇA DOS ANTIVIRAIS: OSELTAMIVIR E ZANAMIVIR

Uma pandemia de gripe é um fenômeno que ocorre em nível mundial e de forma simultânea, manifestando-se com caráter excepcional e atingindo um número considerado de indivíduos. A ocorrência desse tipo de problema conduz, inevitavelmente, a uma maior procura e necessidade de cuidados de saúde e de medicamentos, a exemplo da pandemia ocasionada pelo vírus pandêmico H1N1, em 2009.

Os medicamentos destinados ao tratamento e profilaxia dessa pandemia são o oseltamivir e zanamivir. O oseltamivir é indicado no tratamento da gripe pandêmica em doentes com 1 ano ou mais de idade que apresentam sintomas típicos de gripe, quando o vírus pandêmico H1N1 está circulando na comunidade. O oseltamivir é também indicado na prevenção pós-exposição em indivíduos com 1 ano ou mais de idade. O oseltamivir está aprovado na forma de cápsula gelatinosa (concentração: 75 mg, 45mg e 30 mg) e pó para suspensão oral (concentração: 12mg/ml). Quanto ao zanamivir é indicado para o tratamento da gripe em pacientes acima de 5 anos de idade que apresentam sintomas típicos de gripe, quando o vírus pandêmico H1N1 está circulando na comunidade. O zanamivir é também indicado para prevenção pós-exposição para indivíduos de 5 anos ou mais de idade. Esse medicamento está aprovado como pó para inalação oral (concentração: 5mg) administrado por meio de um aplicador.

Em agosto de 2009, a Anvisa publicou dois alertas de segurança em que aponta recomendações de uso do oseltamivir em gestantes e crianças menores de 1 ano de idade. Nesses documentos, a Anvisa ratifica a informação divulgada pelo Ministério da Saúde de que o oseltamivir deve ser utilizado por esses grupos de pacientes e orienta aos médicos que, ao prescreverem o produto, sigam o que está definido no protocolo do Ministério da Saúde.

Reações adversas ao oseltamivir e zanamivir

As reações adversas ao oseltamivir frequentemente relatadas são náuseas, vômitos e dor abdominal, as quais são geralmente autolimitadas. A administração com alimentos não afeta a absorção do fármaco e ajuda na redução dessas reações. Outras reações adversas, leves ou moderadas, relatadas incluíram bronquite, cefaléia, tosse, tontura e

fadiga. No Brasil, as cinco suspeitas de reações adversas mais relatadas e notificadas à Anvisa foram: vômito, náusea, diarreia, dor abdominal e erupção eritematosa.

O perfil de segurança do oseltamivir em idosos é semelhante ao de indivíduos com menos de 65 anos de idade. Eventos neuropsiquiátricos como delírio, alucinações e pensamento anormal foram relatados durante a vigilância pós-comercialização/uso, principalmente em crianças e adolescentes. Foram notificados raramente casos de anafilaxia e reações cutâneas graves, como Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica e Eritema Multiforme. Nestes casos, o fármaco deverá ser suspenso e o tratamento adequado deve ser instituído. Os pacientes que receberem o oseltamivir devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao aparecimento dessas reações adversas. No quadro 2, encontram-se detalhes das reações adversas por sistema-órgão afetado.

Quadro 1 – Frequência das reações adversas ao oseltamivir por sistema-órgão⁵

Sistema-Órgão	Reações adversas (Frequência)
Transtornos endócrinos	Hiperglicemia (não conhecida)
Transtornos do sistema nervoso central	Tontura (2%)
	Insônia (1%)
	Convulsões (< 1%)
	Vertigem (1%)
	Cefaléia (2% no tratamento e 18% na profilaxia)
	Fadiga (< 8%)
Transtornos psiquiátricos	Confusão (não conhecida)
	Delírio (não conhecida)
	Comportamento emocional (não conhecida)
	Psicose (não conhecida)
	Alucinações (< 1%)
	Lesão auto-provocada (não conhecida)
Transtornos da pele e anexos	Síndrome de Stevens Johnson (não conhecida)
	Necrólise epidérmica tóxica (não conhecida)
	Eritema multiforme (não conhecida)
	Edema angioneurótico (não conhecida)
	Erupção cutânea (< 1%)

⁵ Estes dados podem sofrer modificações

	Dermatite (< 1%)
	Eczema (< 1%)
	Urticária (< 1%)
	Choque anafilático (não conhecida)

Quadro 2 – Frequência das reações adversas ao oseltamivir por sistema-órgão⁶
(continuação)

Sistema-Órgão	Reações adversas (Frequência)
Transtornos hepáticos	Elevação das enzimas hepáticas (não conhecida)
	Hepatite (não conhecida)
Transtornos gastrointestinais	Dor abdominal (2% em adultos; 5% em crianças)
	Hemorragia gastrointestinal (não conhecida)
	Colite hemorrágica (não conhecida)
	Diarréia (7% em adultos; 10% em crianças)
	Dispepsia (não conhecida)
	Náuseas/vômitos (10% em adultos; 15% em crianças)
Transtornos cardiovasculares	Arritmia cardíaca (não conhecida)
	Angina instável (< 1%)
Transtornos do ouvido	Otite média (9% em crianças)
	Transtornos da membrana timpânica (< 2% em crianças)
	Transtornos do ouvido (< 2% em crianças)
Transtornos da visão	Conjuntivite (1% em crianças)
	Perda da visão (não conhecida)
Transtornos do sangue e sistema linfático	Linfadenopatia (1% em crianças)
	Anemia (< 1%)
Transtornos respiratórios	Tosse (< 5%)
	Bronquite (< 2%)
	Pneumonia (< 1% em adultos; < 2% em crianças)
	Asma (< 3% em crianças)
	Sinusite (< 2% em crianças)
	Rinorréia (< 1%)

⁶ Estes dados podem sofrer modificações

O zanamivir, que é administrado por inalação, foi associado ocasionalmente a broncoespasmo grave com deterioramento da função respiratória, sobretudo em pacientes com asma ou enfermidade pulmonar obstrutiva crônica.

Resistência do vírus pandêmico H1N1 ao oseltamivir e zanamivir

A cada ano existem três cepas predominantes do vírus da gripe que circulam no mundo. A mais frequente na temporada 2008-2009 foi uma variante de H1N1, conhecida como A/Brisbane. Esta cepa tem sofrido uma mutação espontânea que tem ocasionado resistência ao oseltamivir. Até o momento, o novo vírus pandêmico H1N1 tem-se mantido sensível ao oseltamivir e ao zanamivir. No entanto, há relatos de casos de resistência ao oseltamivir registrados no Canadá (52 de 52 testados), Hong Kong (72 de 80), Japão (420 de 422), República da Coreia (268 de 269), Estados Unidos da América (237 de 241), China (6 de 44), França (12 de 12), Alemanha (66 de 67, Irlanda (9 de 10), Itália (16 de 16), Suécia (11 de 12) e Reino Unido (61 de 62 testados).

O oseltamivir e zanamivir inibem a neuraminidase viral, enzima necessária para a disseminação do microorganismo de célula a célula. A união do oseltamivir — mas não a do zanamivir — no sítio ativo da neuraminidase requer que esta mude de forma para adaptar-se à molécula de oseltamivir. A resistência parece está relacionada a uma mutação espontânea no gene da neuraminidase H274Y. Esta mutação impede a união do oseltamivir, mas, todavia permite a do zanamivir. Dado que o zanamivir não necessita que a neuraminidase mude de forma para fixar-se, é mais difícil desenvolver resistência a sua ação.

Interação medicamentosa: oseltamivir e zanamivir

O oseltamivir geralmente tem uma reduzida propensão para interações medicamentosas, pois é predominantemente eliminado por via renal (secreção tubular), não é ligado as proteínas plasmáticas. Além disso, nem o oseltamivir e nem seu metabólito ativo (carboxilato de oseltamivir) são substratos ou inibidores do sistema Citocromo P450. No entanto, o oseltamivir tem o potencial de interagir com medicamentos que são eliminados por meio da secreção tubular, como a probenecida. A interação com probenecida pode dobrar a concentração de oseltamivir na corrente sanguínea.

Segundo informações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), os dados clínicos são limitados a respeito das interações medicamentosas com zanamivir. Até, então, não havia sido notificada nenhuma interação medicamentosa conhecida, bem como nenhuma interação medicamentosa clinicamente importante foi prevista em estudo *in vitro* e com animais.

Para ambos os medicamentos, a bula deverá ser consultada para informações mais detalhadas sobre interações medicamentosas potenciais. Salienta-se que ainda não há dados publicados disponíveis sobre a segurança e eficácia do uso combinados desses antivirais.

ANEXO 2. PRINCÍPIOS GERAIS DAS BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- As notificações de eventos adversos supostamente atribuídos a medicamento deverão ser registradas de acordo com o princípio da veracidade dos dados;
- Todas as notificações de eventos adversos supostamente atribuídos a medicamento, particularmente as graves e inesperadas, deverão ser documentadas ao máximo;
- A informação relativa a qualquer evento adversos deverá ser verificada, sempre que possível, sua autenticidade e coerência com documentos originais;
- A confidencialidade das notificações quanto à identificação de paciente e notificador deverá ser garantida;
- O prazo estabelecido para o envio das notificações de suspeita de eventos adversos graves deverá ser cumprido e realizado o mais brevemente possível;
- As notificações de suspeita de evento adverso grave e inesperado deverão ser priorizadas no envio para as autoridades de saúde;
- O profissional comprometido com a avaliação de um evento adverso deverá estar qualificado para a realização desse labor;
- Toda informação, ainda não validada, deverá ser tratada com certo cuidado;
- Toda a informação relativa a eventos adversos deve ser registrada, manejada e arquivada de forma que permita sua comunicação, verificação e interpretação exata;
- A comunidade científica deverá previamente à publicação de um evento adverso notificá-lo à autoridade de saúde competente;
- Deverão ser estabelecidos os sistemas e procedimentos que assegurem a qualidade nos processos de geração, gestão e tratamento da informação relativa aos eventos adversos supostamente atribuídos a medicamentos;
- A informação coletada e registrada na notificação de suspeita de evento adverso não será utilizada para a realização de juízo de valor acerca da atuação profissional.

Expediente

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200
72205-050, Brasília-DF
Página eletrônica: www.anvisa.gov.br

Diretor-Presidente

Dirceu Raposo de Mello

Adjunto de Diretor-Presidente

Pedro Ivo Sebba Ramalho

Diretores

Dirceu Aparecido Brás Barbano
José Agenor Álvares da Silva
Maria Cecília Martins Brito

Adjuntos de Diretores

Luiz Roberto da Silva Klassmann
Neilton Araujo de Oliveira
Luiz Armando Erthal

Chefe de Gabinete Substituto

Jose Carlos Esteves Francisco

Chefe do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

Maria Eugenia Carvalhaes Cury

Gerente de Farmacovigilância

Murilo Freitas Dias

Organização

Daniel Marques Mota
Maria Eugenia Carvalhaes Cury
Murilo Freitas Dias

Colaboração

Área Técnica da Saúde da Mulher – ATSM/SAS

Área Técnica da Saúde da Criança e Aleitamento Materno – ATSCAM/SAS

Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde – CIEVS/SVS

Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS

Coordenação de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis – COVER/SVS

Coordenação de Vigilância de Serviços Sentinela – CVISS/Anvisa

Departamento de Assistência Farmacêutica – DAF/SCTIE

Departamento de Atenção Básica – DAB/SAS

Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública – GGLAS/Anvisa

Gerência Geral de Medicamentos – GGMed/Anvisa

Gerência Geral de Tecnologia e Serviços de Saúde – GGTES/Anvisa