

BOLETIM INFORMATIVO DA OMS SOBRE PRODUTOS FARMACÊUTICOS

preparado juntamente
com o Centro de Colaboração
da OMS para o Monitoramento
Internacional de Medicamentos,
Uppsala, Suécia

A meta desse Boletim Informativo é divulgar informações sobre a segurança e a eficácia de produtos farmacêuticos, com base em informações recebidas de nossa rede de “oficiais de informação sobre medicamentos” e outras fontes, tais como boletins e diários especializados, assim como parceiros da OMS. As informações são produzidas na forma de resumos em inglês, cujos textos completos podem ser obtidos mediante solicitação no seguinte endereço:

*Quality assurance and Safety:
Medicines, PSM-HTP
World Health Organization,
1211 Geneva 27, Switzerland
E-mail: pals@who.int*

*Este Boletim Informativo também está disponível em nosso website:
<http://www.who.int/medicines> (em inglês)*

*Podem-se obter mais informações sobre reações adversas no seguinte endereço:
WHO Collaborating Centre for International
Drug Monitoring,
Stora Torget 3,
753 20 Uppsala, Sweden
Tel: 00 XX 46-18-65.60.60
Fax: 00 XX 46-18-65.60.80
E-mail: sten.olsson@who-umc.org
Internet: <http://www.who-umc.org>*

Nº 4, 2003

EDITORIAL

Nesta edição, chamamos a atenção de nossos leitores a diversas questões tópicas. O uso de longo prazo da terapia de reposição hormonal é desaconselhado, com base em um grande estudo de observação de aproximadamente um milhão de mulheres na pós-menopausa, o que mostrou uma maior incidência de câncer de mama fatal. Enquanto isso, a nimesulida, que tem sido motivo de preocupação devido à sua associação com reações hepáticas, teve uma avaliação favorável de benefício/ risco pelo Comitê Europeu de Produtos Medicinais Patenteados. Uma nova combinação de medicamentos antimalária (cloroproguanil-dapsona) foi aprovada pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA) para o tratamento de malária *Plasmodium falciparum* não complicada. Pretende-se que seja usada na África Sub-saariana.

Uma reunião sobre a estratégica Europa-Pacífico relativa à kava foi realizada em Bruxelas, Bélgica nos dias 25 e 26 de agosto. Essa reunião procurou abordar questões acerca das implicações da proibição dos preparados “sintéticos” de kava sobre o uso de produtos naturais de kava. Um relatório completo sobre essa questão será publicado posteriormente.

A primeira reunião do Comitê Consultivo da OMS para a Segurança de Produtos Medicinais (ACSoMP) ocorrerá em Genebra em outubro. Trata-se de um desenvolvimento importante, uma vez que os termos de referência do Comitê é estabelecer uma política para a OMS na área de segurança de medicamentos e rever questões controversas de segurança. Em dezembro, os Centros Nacionais de Farmacovigilância encontrar-se-ão em Nova Delhi, na Índia, em sua reunião anual. Mais informações sobre o assunto estarão disponíveis em breve no website: <http://www.who-umc.org>.

Conteúdo □

Assuntos de Regulação □

Segurança de Medicamentos □

Notícias de Medicamentos □

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

ABACAVIR, LAMIVUDINA, TENOFOVIR -- Não resposta virológica em HIV com terapia de combinação.....	
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (PEDIÁTRICO)-- Retirada de produtos de venda sem prescrição médica	
ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, PARACETAMOL, FERRO -- Novos padrões de embalagem para melhorar a resistência de crianças	
BENZBROMARONA -- Retirada devido a notificações de danos hepáticos	
EZETIMIBE -- Atualização do produto sobre reações de hipersensibilidade	
LEFLUNOMIDA -- Orientações explícitas de monitoramento das funções do fígado acrescidas ao rótulo.....	
PAROXETINA -- Razão desfavorável de risco/ benefício em crianças e adolescentes.....	
SALMETEROL -- Risco de episódios de asma com ameaça à vida.....	
SOMATROPINA (ORIGEM: DNA RECOMBINANTE) -- Notificações de fatalidades em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi.....	
TIROFIBAN -- Alerta contra uso off-label.....	
TOPIRAMATO -- Risco de oligohidrosis e hipertermia.....	

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS -- Notificações de hipertensão.....	
BOTULINUM A -- Pacientes enganados quanto à segurança.....	
CHELIDONIUM MAJUS -- Declaração para recomendar o uso sob supervisão	
INIBIDORES DE CICLO-OXIGENASE (COX)-2 -- Notificações de hepatotoxicidade	
ETONOGESTREL -- Sangramento vaginal com implante subdérmico	
FLUTICASONA -- Atualização de RAM	
GATIFLOXACINA -- Notificações de metabolismo anormal da glicose	
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) -- “Estudo de Um Milhão de Mulheres” confirma associação ao câncer de mama	
MEDROXIPROGESTERONA -- Notificações de falha na contracepção com preparados de depósito	
MEFLOQUINA -- Guia ao paciente alerta sobre eventos adversos de natureza psiquiátrica	
METOTREXATO -- Novas soluções para evitar fatalidades/ eventos adversos	
MINOCICLINA -- Reações hepáticas.....	
PIPERACILINA -- Monitoramento do metotrexato do soro recomendado durante terapia concomitante	
RIFAMPICINA & PIRAZINAMIDA -- Alerta contra o uso em tuberculose latente	
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRSs) -- Notificações de hiponatremia	
SIBUTRAMINA -- Síndrome de serotonina	
TICLOPIDINA -- Não há diminuição das notificações de RAM	
VIGA/ VIGA PARA MULHERES -- Presença de sildenafil.....	
WARFARINA & MICONAZOL -- Lembrete sobre interação	

NOTÍCIAS DE MEDICAMENTOS

Cloreto de Cloroproguanil/ Dapsona (Lapdap)	
Nimesulida	

ABACAVIR, LAMIVUDINA, TENOFOVIR

Não resposta virológica em HIV com terapia de combinação

Europa, EUA. A EMEA, a FDA norte-americana e a Swissmedic informam os médicos sobre notificações de elevadas taxas de não resposta virológica precoce observadas em um estudo clínico patrocinado pela GlaxoSmithKline (GSK) de adultos com pouco tempo de tratamento, que recebiam uma terapia de combinação de três medicamentos uma vez ao dia com tenofovir (Viread), lamivudina (Epivir) e abacavir (Ziagen). Não se conhece atualmente a natureza precisa de qualquer interação que leve a uma não resposta. As empresas que possuem autorização de comercialização foram solicitadas a explorar mais a natureza dessas interações por meio de estudos *in vivo/ in vitro*. Nesse ínterim, aconselham-se os médicos que:

- O abacavir e a lamivudina, em combinação com o tenofovir, não devem ser usados como terapia antiretroviral tripla ao considerar um novo regime de tratamento para pacientes novos ou pré-tratados, particularmente como um regime de uma vez ao dia;
- Os pacientes atualmente controlados com essa combinação devem ser monitorados freqüentemente com um teste de carga viral sensível e ter sua terapia considerada para alguma alteração ao primeiro sinal de aumento da carga viral.

A GlaxoSmithKline publicou uma carta do tipo "Dear Healthcare Provider" com as informações acima. Os pacientes prestes a receber ou atualmente recebendo essa terapia de combinação são aconselhados a informar seu médico imediatamente.

Referências:

1. EMEA Public Statement, EMEA/20194-03, 30 Jul 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.emea.eu.int> (em inglês).
2. "Dear Healthcare Provider" letter from GlaxoSmithKline, 31 Jul 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
3. Important Information on Human Medicines: Swissmedic, 6 Aug 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.swissmedic.ch> (em inglês).

ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (PEDIÁTRICO)

Retirada de produtos de venda sem prescrição médica

Espanha. A Agência Espanhola de Medicamentos anunciou que, com início em 20 de junho de 2003, todos os preparados medicinais pediátricos de venda sem prescrição médica contendo salicilatos/ ácido acetil salicílico (Aspirina) estavam sendo retirados do mercado. Tomou-se essa medida para evitar o uso desses produtos em crianças com febre viral e, portanto, reduzir o risco de síndrome de Reye nessas crianças. Para produtos não pediátricos de venda sem prescrição médica que contêm salicilatos/ ácido acetil salicílico, o Resumo das Características do Produto deverá ser modificado para incluir as seguintes informações:

- Produtos de venda sem prescrição médica contendo salicilatos/ ácido acetil salicílico para uso de adultos são contra-indicados para crianças abaixo de 16 anos de idade;
- Produtos de venda com prescrição médica contendo salicilatos/ ácido acetil salicílico são contra-indicados para o tratamento de febre, catapora e febres virais em pacientes abaixo de 16 anos de idade.

Referência:

Communication from the Spanish Pharmacovigilance System, 8 Jul 2003.

ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO, PARACETAMOL, FERRO

Novos padrões de embalagem para melhorar a resistência de crianças

Reino Unido. A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos Medicinais (MHRA) do Reino Unido anunciou que todos os produtos que contêm ácido acetil salicílico, paracetamol e ferro deverão conter na

embalagem uma mensagem que cumpre o novo Padrão Britânico sobre a resistência de crianças a medicamentos. As novas normas entrarão em vigor no dia 1º de outubro de 2003 e haverá um período de transição de dois anos para que os produtos já comercializados cumpram o exigido. A proposta apóia uma salvaguarda adicional de manter medicamentos fora do alcance de crianças e tem base em um exercício de consulta pública realizado em 12 semanas, envolvendo faculdades de Farmácia, o Serviço Nacional de Saúde, a Indústria, faculdades de Medicina e outras organizações profissionais.

Referência:

MHRA Publication, Aug 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://medicines.mhra.gov.uk> (em inglês).

BENZBROMARONA

Retirada devido a notificações de danos hepáticos

França. A Sanofi-Synthélabo retirou seu produto hiperuricêmico benzbromarona (Desuric) na França, após notificações de danos hepáticos graves associados ao uso do produto. A benzbromarona (Desuric) tem sido comercializada na França desde 1976, mas notificações raras de danos hepáticos citolíticos graves, incluindo casos fatais e outros que exigiram transplantes de fígado, levaram a uma razão desfavorável de benefício/ risco. A empresa, portanto, decidiu parar a comercialização desse produto na França e recolher todos os estoques.

Referência:

Chaibrant H. Stop marketing of proprietary medical product DESURIC (Rm) (benzbromarone) 22 Apr 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://agmed.sante.gouv.fr> (em francês).

EZETIMIBE

Atualização do produto sobre reações de hipersensibilidade

EUA. A Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals publicou um comunicado à imprensa em que observam o acréscimo de informações sobre relatos de reações de hipersensibilidade à rotulagem de seu agente de diminuição de lipídios ezetimibe (Zetia). A seção de Reações Adversas da rotulagem do produto foi atualizada, após relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo pruridos e angioedema, todos os quais foram resolvidos espontaneamente ou foram tratados com sucesso com terapias padrão. No comunicado, a Merck/Schering-Plough observa que muitos medicamentos comumente utilizados listam reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, nas seções de Reações Adversas dos rótulos de seus produtos, inclusive os agentes de diminuição de lipídios prescritos mais amplamente. A empresa destaca que, diferentemente de outros medicamentos de diminuição de lipídios, os testes clínicos do ezetimibe (Zetia) não mostraram um maior risco de miopatia ou rabdomiólise.

Referência:

Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals Media Release, 30 Jun 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.merck.com> (em inglês).

LEFLUNOMIDA

Orientações explícitas de monitoramento das funções do fígado acrescidas ao rótulo

EUA. A rotulagem da leflunomida (Arava) nos Estados Unidos inclui agora orientações mais explícitas de monitoramento das funções do fígado. O rótulo agora declara que, no mínimo, deve ser realizado ALT na linha de base e monitorado inicialmente em intervalos mensais durante os seis primeiros meses e então, se estiver estável, a cada seis a oito semanas daí em diante. O rótulo recomendou anteriormente o monitoramento mensal até ficar estável, sem mencionar o período de seis meses ou a frequência do monitoramento uma vez estabilizado. Além disso, uma declaração destacada sobre lesão hepática grave foi acrescida à seção de Alertas e o fabricante (Aventis) deve publicar uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional" sobre as mudanças na rotulagem.

Referência:

FDC Reports – Pink Sheet – Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology 65: 7, 23 Jun 2003

PAROXETINA

Razão desfavorável de risco/ benefício em crianças e adolescentes

Reino Unido, Canadá. Novos dados de testes clínicos da paroxetina (Seroxat) em crianças e adolescentes recebidos pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido não mostram um perfil favorável de risco/ benefício da paroxetina nesse grupo etário. Segundo o Comitê de Segurança de Medicamentos, esses dados não demonstram eficácia no tratamento de depressão e mostram um aumento do risco de resultados perigosos, incluindo episódios de causarem mal a si mesmos e comportamento potencialmente suicida; o risco desses resultados parece ser 1,5 – 3,2 vezes maior nos pacientes que recebiam paroxetina do que nos pacientes em tratamento com placebo. O CSM recomendou, portanto, que a paroxetina não deve ser usada em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade para tratar depressão. As informações do produto da paroxetina (Seroxat) devem ser atualizadas adequadamente¹. A Health Canada também recomendou que a monografia do produto para a paroxetina (Paxil) seja atualizada com informações similares no Canadá. Embora a paroxetina (Paxil) não seja indicada para uso em pacientes abaixo de 18 anos no Canadá, o *off-label* do produto existe na população pediátrica. A Health Canada também alerta que a paroxetina não deve ser descontinuada abruptamente, mas deve ser diminuída gradualmente para evitar os sintomas de descontinuação.

Referências:

1. *Letter from the Chairman of the Committee on Safety of Medicines, 10 Jun 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.medicines.mhra.gov.uk> (em inglês).
2. *"Dear Healthcare Professional" letter from GlaxoSmithKline Inc, 10 Jul 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

SALMETEROL

Risco de episódios de asma com ameaça à vida

EUA. A FDA norte-americana adverte que todos os produtos medicamentosos que contêm salmeterol incluirão agora novas informações de segurança e alertas sobre um número pequeno, porém significativo, de notificações de episódios de asma com ameaça à vida ou mortes vinculadas à asma em pacientes que tomavam esses produtos. O salmeterol é um broncodilatador de ação longa usado para tratar asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O comunicado da FDA segue as descobertas de um grande estudo de segurança realizado nos Estados Unidos, que mostra um aumento significativo nas mortes vinculadas a problemas respiratórios ou episódios com ameaça à vida de pacientes afro-americanos tratados com o medicamento (Serevent). No entanto, a FDA enfatiza que, com base nos dados disponíveis, os benefícios do tratamento com salmeterol em pacientes com asma e DPOC continuam superando os riscos em potencial quando a medicamento é usada em conformidade com as instruções contidas na rotulagem do produto. Os pacientes não devem parar de tomar os produtos que contêm salmeterol, ou qualquer outra medicação para asma ou DPOC sem consultar seu médico, uma vez que a descontinuação abrupta da terapia pode resultar em uma piora da doença, com conseqüências graves e fatais.

Referência:

FDA Talk Paper, 14 Aug 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

SOMATROPINA (ORIGEM: DNA RECOMBINANTE)

Notificações de fatalidades em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi

EUA. A Pharmacia & Upjohn Company, em associação com a FDA norte-americana, informa os profissionais de saúde sobre sete notificações pós-comercialização de fatalidades associadas ao uso de hormônio de crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi. Esses pacientes tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco incluindo obesidade, histórico de enfraquecimento respiratório ou apnéia do sono, ou infecção respiratória não identificada. Em vista dessas observações, a seção de Contra-indicações alerta agora que o hormônio de crescimento é contra-indicado para pacientes com síndrome de Prader-Willi que sejam gravemente obesos ou tenham enfraquecimento respiratório grave. A bula também adverte sobre as notificações de fatalidades em pacientes pediátricos com um ou mais dos fatores de risco supramencionados. A seção de alertas também informa que pacientes do sexo masculino (com um ou mais fatores de risco) podem ter maiores riscos. Os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser avaliados para verificar a ocorrência de obstrução das vias aéreas superiores antes do início do tratamento e a terapia com o hormônio de crescimento deve ser descontinuada, caso ocorra obstrução das vias aéreas durante o tratamento. Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser submetidos a um controle eficaz de peso, avaliados quanto ao surgimento de apnéia do sono e monitorados quanto a sinais de infecções respiratórias.

Referência:

"Dear Healthcare Professional" letter from Pharmacia EndocrineCare, 30 May 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

TIROFIBAN

Alerta contra uso off-label

Malásia. A Autoridade de Controle de Medicamentos (DCA) na Malásia orientou o fabricante do tirofiban (Aggrastat) a publicar uma carta do tipo "*Dear Doctor*", alertando os profissionais de saúde contra o uso off-label da injeção de tirofiban (Aggrastat). Essa recomendação segue notificações de resultados fatais ocorrendo com o uso do tirofiban com heparina durante o desvio cardiopulmonar em pacientes que sofreram anteriormente reações de trombocitopenia tipo II induzida por heparina.

Referência:

Malaysian News.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.bpfk.gov.my> (em inglês).

TOPIRAMATO

Risco de *oligohidrose* e hipertermia

EUA, Canadá. A Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc. nos Estados Unidos e a Janssen-Ortho Inc. no Canadá alertam os profissionais de saúde sobre notificações raras, principalmente em crianças, de *oligohidrose* (escassez de sudorese) e hipertermia em pacientes tratados com topiramato (Topamax). A maioria dos casos ocorreu em associação com exposição a temperaturas elevadas e/ ou atividade energética. As informações de prescrição para o topiramato (Topamax) foram atualizadas para refletir essas notificações. A *oligohidrose* e a hipertermia podem deixar seqüelas potencialmente graves e podem ser prevenidas por meio do pronto reconhecimento dos sintomas e um tratamento adequado. Os pacientes em terapia com topiramato devem ser monitorados de perto para verificar o surgimento de sinais de diminuição do suor e maior temperatura corporal, bem como quando o topiramato for prescrito com outros medicamentos, como inibidores de anidrase carbônica e anticolinérgicos que possam predispor os pacientes a distúrbios vinculados ao calor.

Reports in WHO-file:

Sweating decreased 9, hyperpyrexia 3, hyperpyrexia malignant 1

Referências:

1. "*Dear Healthcare Professional*" letter from Ortho-McNeil, 9 Jul 2003.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).
2. "*Dear Healthcare Professional*" letter from Janssen-Ortho Inc, 11 Jul 2003.
Disponível na Internet no endereço: www.hc-sc.gc.ca (em inglês).

ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS

Notificações de hipertensão

Nova Zelândia. O Programa Intensivo de Monitoramento de Medicamentos (IMMP) na Nova Zelândia levou à identificação de associações entre antipsicóticos atípicos e hipertensão. No total, foram analisadas 572 notificações envolvendo antipsicóticos atípicos e a hipertensão foi identificada como uma possível reação adversa medicamentosa (RAM). A hipotensão, efeito colateral conhecido, foi notificada em 19 casos, em comparação com 13 casos de hipertensão, envolvendo clozapina (n = 10), risperidona (2) e quetiapina (1). Os dois casos mais graves ocorreram com risperidona: duas mulheres, com idades de 53 e 54 anos, receberam risperidona 1 e 0,5 mg/ dia, respectivamente, por 4 dias antes de sofrerem aumentos da pressão arterial (PA) a 190/110 e 210/110mm Hg, respectivamente; as duas pacientes se recuperaram pouco após a descontinuação da risperidona. Nos outros 11 casos, os pacientes com idades de 15 a 66 anos desenvolveram aumentos visíveis da PA com pressões sistólicas de 140-170mm Hg e diastólicas de 95-120mm Hg. Com exceção de apenas um caso, a elevação da PA ocorreu dentro de um mês do início do tratamento. Quatro dos 13 pacientes estavam recebendo ISRSs concomitantemente. Segundo o Diretor do programa, Dr. David Coulter, "as evidências dessas notificações de casos são suficientes para estabelecer um sinal de reação que parece pouco conhecido". Ele diz que seria prudente monitorar a PA durante o início do tratamento com antipsicóticos atípicos, principalmente em pacientes que recebem ISRSs concomitantemente.

Reports in WHO-file: Clozapine 648, risperidone 185, quetiapine 25

Referência:

Prescriber Update 24(1): Jun 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.medsafe.govt.nz> (em inglês).

BOTULINUM A

Pacientes enganados quanto à segurança

EUA. A FDA norte-americana fez objeções de que a propaganda na web ou as informações do produto por escrito do preparado de toxina botulínica A (Botox), conforme colocado pela empresa (Allergan) tem informações insuficientes sobre os efeitos colaterais indesejados que poderiam resultar em pacientes tratados com o produto para fins cosméticos. A FDA tem a opinião de que as propagandas do produto são falsas e enganosas, porque identificam falsamente o produto como tratamento cosmético, não revelam fatos materiais acerca do uso do produto e minimizam as informações apresentadas sobre o risco. A propaganda não esclarece que mais de quatro em cada dez pessoas tratadas com o produto sofrem alguma forma de efeito colateral. Os efeitos colaterais mais comuns do tratamento são dor de cabeça e náusea; o produto também tem sido vinculado a infecção respiratória e "síndrome de gripe", assim como declínio das pálpebras.

Referência:

News & Updates, 27 Jun 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.druginfozone.nhs.uk> (em inglês).

CHELIDONIUM MAJUS

Declaração para recomendar o uso sob supervisão

Austrália. O Comitê de Avaliação de Medicamentos Complementares (CMEC) alertou que todos os produtos orais de *C. majus* (Quelidônia maior/ Erva-andorinha) devem conter um rótulo com o alerta de que os produtos devem ser usados sob a supervisão de profissionais de saúde. Os consumidores com histórico de doença hepática devem procurar um médico antes de iniciar o uso e devem descontinuar o uso caso ocorram sintomas em particular. Essa recomendação segue a avaliação cuidadosa pelo CMEC de todas as evidências disponíveis que ligam a ingestão de *C. majus* a hepatite aguda reversível, de moderada a grave, em um número relativamente pequeno de pessoas em todo o mundo. O mecanismo por trás do efeito hepatotóxico ainda precisa ser elucidado. Ainda com informações pendentes, a Administração de Produtos Terapêuticos (TGA) recomendou os profissionais de saúde que fiquem alertas quanto a sinais de toxicidade do fígado associada ao uso de medicamentos que contêm Quelidônia. A

C. majus (Quelidônia maior) tem sido usada tradicionalmente para tratar várias condições de saúde, inclusive distúrbios hepáticos, e está disponível internacionalmente.

Referência:

Therapeutic Goods Administration Alert (Complementary Medicines), 7 Aug 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).

INIBIDORES DE CICLO-OXIGENASE (COX)-2

Notificações de hepatotoxicidade

Nova Zelândia. Dezesete notificações de hepatotoxicidade foram recebidas como parte do monitoramento realizado pelo IMMP (Programa Intensivo de Monitoramento de Medicamentos) dos inibidores seletivos de COX-2, incluindo três notificações de danos hepáticos significativos em pacientes com idades de 85, 81 e 61 anos, que receberam rofecoxibe por 7 dias a 3 meses antes de desenvolver danos hepáticos, variando de níveis visivelmente elevados de transaminase hepática até hepatite colestática grave confirmada por biópsia. Também houve três notificações similares de danos hepáticos em pacientes que recebiam celecoxibe, embora a associação fosse menos clara devido a medicações concomitantes. As notificações restantes envolveram anormalidades leves da função hepática com celecoxibe (n = 8) e rofecoxibe (3). As notificações do IMMP de hepatotoxicidade com inibidores de COX-2 sugerem que "esse tipo de reação é um efeito de classe incomum de todas as DAINEs (Medicamentos Antiinflamatórias Não Esteróides), tanto específicas a COX-2 como não específicas".

Reports in WHO-file:

Coxibs; Liver and biliary system disorders 891

Referência:

Prescriber Update 24(1): Jun 2003.
Disponível na Internet no endereço: www.medsafe.govt.nz (em inglês).

ETONOGESTREL

Sangramento vaginal com implante subdérmico

Austrália. Desde agosto de 2001, o Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) recebeu 130 notificações de reações adversas associadas ao implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel (Implanon). Trinta e sete das notificações descreveram sangramento vaginal prolongado com duração de 2 a 26 semanas, que começou geralmente logo após a inserção, mas em alguns casos após 16 semanas. Trinta e três dos 37 casos exigiram remoção do implante; uma paciente foi hospitalizada e precisou de transfusão de sangue. O Comitê observa que, em um estudo publicado, que teve duração de três anos, sobre o implante subdérmico de etonogestrel (Implanon), houve sangramento forte ou prolongado em 2,8% das pacientes.

Reports in WHO-file:

Vaginal haemorrhage 65

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 22: 11-12, Jun 2003.

FLUTICASONA

Atualização de RAM

Nova Zelândia. O Comitê de Reações Adversas a Medicamentos (MARC) da Nova Zelândia acrescentou insuficiência adrenal, hipoglicemia ou ataques associados ao propionato de fluticasona inalável (Flixotide) à lista de reações adversas de interesse atual. Esse acréscimo segue preocupações quanto a notificações internacionais desses eventos adversos em associação com propionato de fluticasona (ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3, 2003). O MARC observa que, embora a insuficiência adrenal possa ocorrer com qualquer corticosteróide inalável, pode ser mais comum com o propionato de fluticasona devido à sua maior potência.

Referência:

Medicines Adverse Reactions Committee. Adverse reactions of current concern. Prescriber Update: Therapeutics Section 24: 16-17, Jun 2003.

GATIFLOXACINA

Notificações de metabolismo anormal da glicose

Canadá. A Health Canada recebeu 28 notificações (44% de todas as notificações sobre a gatifloxacina) de metabolismo anormal da glicose associado ao uso de gatifloxacina (Tequin) entre fevereiro de 2001 e fevereiro de 2003, dos quais 19 foram de hipoglicemia, sete de hiperglicemia e dois foram de hipo- e hiperglicemia. Vinte e cinco dos casos envolveram pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e 18 dos 19 casos de hipoglicemia envolveram o uso concomitante de um agente hipoglicêmico. Todos os 28 casos eram graves; 19 pacientes precisaram de hospitalização nova ou prolongada e dois pacientes (com idades de 86 e 102 anos) morreram.

Reports in WHO-file:

Hypoglycaemia 164, hyperglycaemia 79, diabetes mellitus 7, diabetes mellitus aggravated 17

Referência:

Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter 13: 1-2, Jul 2003.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

“Estudo de Um Milhão de Mulheres” confirma associação ao câncer de mama

Reino Unido. O Estudo de Um Milhão de Mulheres buscou avaliar o efeito de diferentes tipos de TRH e tibolona (um medicamento sintético de TRH: Livial), sobre os riscos de câncer de mama em quase um milhão de mulheres na pós-menopausa no Reino Unido por um período de cinco anos. Segundo o Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM), uma análise dos resultados do estudo mostra que:

- o pequeno aumento descrito anteriormente do risco de câncer de mama em associação a produtos com apenas estrogênio permanece confirmado;
- o maior risco de câncer de mama em associação como uso de TRH combinada (estrogênio e progesterona) é substancialmente mais alto que com a terapia de apenas estrogênio;
- a tibolona (Livial) também aumenta significativamente o risco de câncer de mama, porém menos do que a TRH combinada;
- um aumento do risco de câncer de mama torna-se aparente dentro de 1 a 2 anos do início do tratamento;
- o risco de câncer de mama começa a cair quando a TRH é descontinuada e, em até 5 anos, alcança o mesmo nível que em mulheres que nunca foram tratadas com TRH.

O CSM alerta que os benefícios da TRH em curto prazo para os sintomas da menopausa superam os riscos para muitas mulheres. Para o uso em mais longo prazo de TRH, as mulheres devem ser conscientizadas da maior incidência de câncer de mama e outros efeitos adversos. Cada decisão de iniciar uma TRH deve ser tomada individualmente e o tratamento deve ser reavaliado regularmente, ao menos uma vez por ano.

Referências:

1. *Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362:419.*
2. *CSM Press Statement, 8 Aug 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.mhra.gov.uk> (em inglês).
3. *“Dear Healthcare Professional” letter from Committee on Safety of Medicines, 8 Aug 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.mhra.gov.uk> (em inglês).

MEDROXI PROGESTERONA

Notificações de falha na contracepção com preparados de depósito

Austrália. O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) recebeu 27 notificações de mulheres que engravidaram apesar do uso de medroxiprogesterona de depósito (Depo-Provera, Depo-Ralovera) para contracepção. Em 10 casos, as mulheres engravidaram de 2 a 10 semanas após a administração do medicamento. Suspeitou-se de uma interação entre a medroxiprogesterona e a carbamazepina em dois casos, enquanto em outros nove casos as injeções foram dadas tardiamente ou em tempo limite. O comitê diz que os prescritores e os profissionais de saúde devem evitar as seguintes situações que podem contribuir para o risco de falha na contracepção: tempo incorreto da injeção, não suspender adequadamente os microcristais antes da injeção, não dispensar a dose completa, técnica de injeção incorreta ou injeção do medicamento errada.

Reports in WHO-file:

Pregnancy unintended 349

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 22: 10-11, Jun 2003.

MEFLOQUINA

Guia ao paciente alerta sobre eventos adversos de natureza psiquiátrica

EUA. A FDA norte-americana, em colaboração com a Roche Pharmaceuticals, desenvolveu um Guia de Medicação (rotulagem ao paciente aprovada pela FDA norte-americana) para o agente antimalária mefloquina (Lariam); inclui o acréscimo de um alerta que, em casos raros, a medicamento foi associada a eventos psiquiátricos graves, tais como pensamentos suicidas. O guia oferecerá melhores informações sobre os riscos e os benefícios associados ao uso de mefloquina (Lariam) e orientará os pacientes sobre como otimizar a eficácia da medicamento. O guia ajudará a assegurar que os pacientes entendam o risco de eventos adversos raros, mas potencialmente graves, de natureza psiquiátrica associados ao uso de mefloquina (Lariam) e conterà informações sobre como os pacientes podem reconhecer os riscos psiquiátricos e tomar medidas de forma precoce para evitar danos graves. Especificamente, o guia instrui os pacientes que sofrem um ataque repentino de ansiedade, depressão, confusão ou inquietude a procurarem um médico ou outro profissional de saúde, já que pode ser necessário descontinuar a mefloquina (Lariam). Também observa que tem havido notificações raras de pensamentos suicidas e, mais raramente, casos de suicídio em usuários de mefloquina (Lariam), embora não tenha sido estabelecida uma relação com o medicamento.

Referência:

Media Release: 9 Jul 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

METOTREXATO

Novas soluções para evitar fatalidades/ eventos adversos

Reino Unido. A Agência Nacional de Segurança do Paciente (NPSA) anunciou um pacote de soluções práticas para reduzir erros associados ao uso de metotrexato oral. O comprimido de metotrexato de administração oral é consumido em uma dose semanal por milhares de pessoas no Reino Unido, para o tratamento de artrite reumatóide moderada a grave e psoríase grave. O regime de dose semanal oferece oportunidades de erros de dosagem, e os erros ocorrem durante a transferência de informações dos hospitais aos clínicos gerais e devido a problemas com sistemas de apoio à tecnologia de informação que não dão informações claras sobre a frequência da dosagem. A NPSA identificou 25 mortes e 26 casos de danos graves vinculados ao uso impróprio de metotrexato oral em uma comunidade durante um período de 10 anos na Inglaterra. Em 2002, o Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) recomendou melhorias na rotulagem de comprimidos de metotrexato para reduzir o potencial de erro. Mais recentemente, a NPSA, em colaboração com profissionais de saúde, grupos de pacientes, a indústria farmacêutica e os fornecedores de software das áreas médica e farmacêutica, propôs três soluções nacionais:

1. Um novo diário de tratamento do paciente com informações completas para dar aos pacientes um conhecimento apropriado e ajudar a acompanhar seu próprio registro (de frequência da dosagem, monitoramento etc.);
2. Novos *designs* da embalagem para ajudar a melhorar questões de segurança quando o metotrexato for prescrito por profissionais de saúde e administrado por pacientes e pelas pessoas que cuidam deles;
3. Um projeto para adaptar os sistemas de TI em cirurgias de clínica geral e farmácias da comunidade para incorporar mecanismos de alerta e situações padrão, com o intuito de apoiar a equipe por meio da eliminação de oportunidades de erros humanos na prescrição do medicamento.

Essas soluções serão desenvolvidas em colaboração com os principais grupos de interesse e estarão sujeitas a mais testes e avaliação de risco pela NPSA.

Referências:

1. *News & Updates, 11 Jul 2003.*

Disponível na Internet no endereço: <http://www.druginfzone.nhs.uk> (em inglês).

2. *British Medical Journal; 327: 70, 2003.*

Disponível na Internet no endereço: <http://bmj.com> (em inglês).

MINOCICLINA

Reações hepáticas

Austrália. O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) na Austrália recebeu 42 notificações de reações hepáticas, incluindo 21 de hepatite, associadas à minociclina; na maioria dos casos, a minociclina foi a única medicamento suspeita. Em 28 casos, a minociclina estava sendo usada para tratar acne e 15 dos 42 pacientes tinham menos de 21 anos de idade. Dos 42 casos, 25 tinham se recuperado até a notificação, a maioria dentro de 12 semanas da descontinuação da minociclina; nenhum dos pacientes morreu ou precisou de transplante de fígado. O Comitê observa que cinco casos sugeriram uma reação autoimune, com anticorpos antinucleares e, em um caso, com características de lúpus eritematoso. Recomendam-se os prescritores que a hepatite em um paciente em tratamento com minociclina em longo prazo pode ser indistinguível da hepatite autoimune; no entanto, a descontinuação da minociclina geralmente resulta em uma recuperação completa.

Reports in WHO-file: Liver and biliary system disorders 600

Referência:

Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Hepatic reactions with minocycline. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 22: 11, Jun 2003.

PIPERACILINA

Monitoramento do metotrexato do soro recomendado durante terapia concomitante

Reino Unido. Um alerta, de que todos os pacientes sendo tratados com metotrexato devem ter seus níveis de metotrexato no soro monitorados durante o tratamento concomitante com piperacilina, foi acrescentado ao Resumo das Características do Produto da piperacilina (Tazocin). Foram acrescentados alertas de náusea, vômito e diarreia e excitabilidade muscular ou convulsão em uma dosagem alta, particularmente em pacientes com insuficiência renal e incompatibilidade da piperacilina com solução de lactato de Ringer, bem como observações de que a piperacilina não deve ser reconstituída com água bacteriostática para injeções etc.

Referência:

The Pharmaceutical Journal Vol 270, p. 745, 31 May 2003.

RIFAMPICINA & PIRAZINAMIDA

Alerta contra o uso em tuberculose latente

EUA. Os oficiais federais de saúde dos Estados Unidos alertam os médicos contra a prescrição da combinação de rifampicina e pirazinamida para o tratamento de tuberculose (TB) devido a notificações de toxicidade hepática grave e morte em alguns pacientes. Onze pacientes com TB latente morreram entre outubro de 2000 e junho de 2003, e outros 37 pacientes foram hospitalizados com danos hepáticos após serem tratados com a combinação. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) alertam que um período de nove meses com isoniazida é a opção de tratamento preferida para TB latente, principalmente em pacientes com alcoolismo ou problemas hepáticos. Entretanto, a combinação poderia ser considerada para pacientes com TB ativa ou pacientes que provavelmente não completariam o período de nove meses de isoniazida.

Referências:

1. *News & Updates: 11 Aug 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.druginfozone.nhs.uk> (em inglês).
2. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 8 Aug 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.cdc.gov/mmwr> (em inglês).

INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRSs)

Notificações de hiponatremia

Austrália. O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) recebeu um total de 311 notificações de hiponatremia associada ao uso de ISRSs e venlafaxina; em 67 dessas notificações, o paciente também teve a síndrome de secreção hormonal antidiurética inapropriada. Um ISRS foi a única medicamento suspeita em mais de dois terços das 311 notificações, embora uma pequena proporção (14%) dos casos tenha envolvido o uso concorrente de um diurético. A maioria (75%) dos pacientes eram mulheres e a maior parte delas (85%) tinha mais de 60 anos (média de idade de 77 anos). A

hiponatremia geralmente ocorreu dentro dos primeiros 30 dias de uso e, em muitos casos, foi a única anormalidade notificada, com um *nadir* médio de sódio no soro de 120 mmol/L (variação de 113 a 133). Aproximadamente em dois terços dos casos houve recuperação completa após a retirada do ISRS e restrição de fluidos, mas três casos tiveram um resultado fatal.

Reports in WHO-file: SSRIs: Hyponatraemia 2381

Referência:

Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Hyponatraemia with SSRIs. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 22: 10, Jun 2003.

SIBUTRAMINA

Síndrome de serotonina

Canadá. Entre fevereiro de 2001 e dezembro de 2002, a Health Canada recebeu 87 notificações de reações adversas associadas ao uso de sibutramina (Meridia), três das quais descreveram síndrome de serotonina. A sibutramina foi administrada concomitantemente com fluoxetina em um caso e com sertralina em outro; nenhum dos casos foi fatal. A Health Canada destaca que o uso concomitante de sibutramina e outros agentes com atividade serotoninérgica é contra-indicado na monografia do produto canadense para a sibutramina (Meridia), mas observa que oito dos 87 casos envolvendo sibutramina notificaram o uso concomitante de ISRSs ou outros medicamentos serotoninérgicos.

Referência:

Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter 13: 3-4, Jul 2003.

TICLOPIDINA

Não há diminuição das notificações de RAM

Japão. O número de notificações de reações adversas a medicamentos (RAMs), incluindo morte, devido ao agente antiplaquetário ticlopidina não diminuiu, apesar da segunda carta do tipo "Dear Doctor" distribuída no último mês de julho no Japão. O número de notificações de RAMs graves também permanece inalterado. A primeira carta foi publicada em 1999 após uma série de notificações de mortes devido a *pupura* trombocitopênica trombótica, agranulocitose e disfunção hepática grave. Os institutos médicos foram instados a conduzir testes de função hematológica e hepática após começar a administração porque se descobriu que ocorreram reações adversas graves, principalmente nesse período. Apesar dessas medidas, 145 episódios de RAMs graves, incluindo 17 mortes, foram notificados entre julho de 2001 e junho de 2002, o que levou à publicação da segunda carta do tipo "Dear Doctor" no fim de julho de 2002. No entanto, a situação não melhorou, mesmo com a segunda carta.

Referência:

Pharma Japan 1845, 26 May 2003.

VIGA/ VIGA PARA MULHERES

Presença de sildenafil

EUA. A Health Nutrition (RMA Laboratories), sob recomendação da FDA norte-americana, alerta os consumidores a não comprar ou consumir o produto conhecido como VIGA ou VIGA PARA MULHERES. Esses produtos são vendidos como complementos alimentares sem prescrição médica, e descobriu-se que contêm sildenafil. Sildenafil é um medicamento de prescrição e pode representar riscos graves à saúde, se usada sem supervisão médica, particularmente se os usuários também estiverem em uma terapia concomitante de nitrato. A interação entre nitratos e o sildenafil pode resultar em diminuição profunda da pressão arterial, o que pode ser fatal. O uso de nitratos é, portanto, uma contra-indicação absoluta aos usuários de sildenafil. Os consumidores que compraram comprimidos de VIGA ou VIGA PARA MULHERES são instados a descontinuar imediatamente seu uso e devolver o produto ao local de compra ou diretamente à Health Nutrition (Laboratórios RMA).

Referência:

Recall-Firm Press Release from Health Nutrition, 24 Jun 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

WARFARINA & MICONAZOL

Lembrete sobre interação

Nova Zelândia. Em um artigo da Prescriber Update, os prescritores e os farmacêuticos na Nova Zelândia foram lembrados da interação potencialmente grave entre o gel oral de miconazol (gel oral Daktarin) e a warfarina, levando a elevações clinicamente significativas do INR. Seis casos de interação entre o miconazol oral e a warfarina, que resultaram em aumentos do INR, foram notificados na Nova Zelândia. Em quatro desses casos, os pacientes apresentaram hemartrose, hematúria, hemoptise ou epistaxe. Os valores de INR variaram de 7,5 a 18 e foram maiores que 10 em todos os pacientes com sintomas de sangramento. O artigo também destaca notificações da interação na Austrália, onde também houve uma notificação de interação entre creme tópico de miconazol e warfarina.

Referência:

Medsafe Editorial Team. Miconazole – warfarin interaction reminder. Prescriber Update: Therapeutics Section 24:12, Jun 2003.

Cloreto de Cloroproguanil/ Dapsona (Lapdap)

A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) no Reino Unido aprovou recentemente o cloroproguanil/ dapsona para o tratamento de infecções agudas não complicadas de *Plasmodium falciparum*. O tratamento está registrado como uma vez diária, com duração de três dias, para uso em todos os grupos etários (variação de peso de 5 kg a 88 kg). Será comercializado na maioria dos países africanos pela GlaxoSmithKline (GSK) com o nome comercial "Lapdap".

Referência:

DG News, <http://main.psigroup> (em inglês).

Nimesulida

O Comitê de Produtos Medicinais Patenteados (CPMP) do Reino Unido publicou uma opinião positiva sobre a nimesulida (Aulin, Mesulide, Nimed e nomes associados), que é um medicamento antiinflamatório não esteróide (DAINE) segura e eficaz. Essa opinião tem base em uma avaliação feita durante 16 meses sobre os dados de segurança e eficácia da nimesulida pelo CPMP, que reforça um perfil favorável de benefício/ risco do medicamento. O medicamento terá um novo Resumo das Características do Produto, organizando as informações médicas disponíveis de todos os países europeus em que a medicamento é comercializada. Segundo a Helsinn Healthcare SA, fabricante da nimesulida, a ocorrência de reações hepáticas com a nimesulida é similar à de qualquer outra DAINE. A revisão da nimesulida feita pelo CPMP foi conduzida após a decisão da Agência Nacional Finlandesa de Medicamentos (NAM) de suspender temporariamente a medicamento do mercado em março de 2002, em uma resposta aos efeitos adversos de natureza hepática notificados em vários pacientes tratados com o medicamento (ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4, de 2002).

Referência:

EMA's July session monthly report, EMEA/CPMP/3754/03, 1 Aug 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.emea.eu.int> (em inglês).