

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 5, 2003

EDITORIAL

Temos a satisfação de comunicar que a primeira reunião do recém-estabelecido Comitê Consultivo da Segurança de Produtos Medicinais foi realizada em outubro. Essa reunião foi muito produtiva e diversas recomendações foram feitas, conforme publicadas nesta edição. Esse Comitê recomendou a necessidade de incorporar a farmacovigilância na estratégia da OMS de oferecer antiretrovirais a três milhões de pessoas até 2005. O artigo enfatiza a urgência de envolver uma estratégia de segurança para questões fitoterápicas, uma vez que estas permanecem ignoradas.

Os representantes da OMS compareceram às reuniões do grupo de trabalho de especialistas da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) em novembro, em Osaka, como observadores. O documento Planejamento de Farmacovigilância, que descreve o vínculo entre a vigilância pré- e pós-comercialização, circulará entre os Países Membros para receber seus comentários. A 26ª Reunião Anual dos Centros Nacionais que participam do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos será realizada em dezembro, na Índia. A reunião enfocará a notificação de RAMs e como ela pode ser melhorada. Um relato detalhado sobre essa reunião será publicado em uma das próximas edições.

Conteúdo

- Assuntos de Regulação
- Segurança de Medicamentos
- Medicamentos de Interesse
- Artigo
- Miscelânea

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

ASTEMIZOL -- Retirado devido a arritmias ventriculares
BICALUTAMIDA -- Retirado devido a mortes aceleradas
DACLIZUMABE -- Alerta sobre reações de hipersensibilidade, maior mortalidade em estudo de transplante cardíaco
DANAZOL -- Uso restrito à terapia de segunda linha para o tratamento de endometriose
LEVACETILMETADOL -- O produto deve ser retirado devido a eventos adversos cardíacos; alternativas mais seguras devem ser adotadas
MOROCTOCOG ALFA -- Notificações de falta de efeito em pacientes de profilaxia
NEFAZODONA -- Venda descontinuada devido a eventos adversos de natureza hepática
NIMESULIDA -- Produto sob "farmacovigilância especial"
OSELTAMIVIR -- Seção de reações adversas deve incluir insuficiência renal aguda, trombocitopenia, leucopenia
FENILPROPANOLAMINA -- Devem ser acrescentados novos alertas sobre riscos cardiovasculares
SOMATROPINA -- Recusada a aprovação para uso em síndrome de emaciação relativa à AIDS
TERFENADINA -- Retirada devido a arritmias ventriculares
VALSARTAN -- Notificações de pneumonia intersticial

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

ROFECOXIBE/ CELECOXIBE -- Efeitos adversos gastrintestinais
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL -- CPMP deve reavaliar o perfil risco/ benefício
LEVETIRACETAM & LOPINAVIR/ RITONAVIR -- Potencial de erros de dispensação
CLORIDRATO DE MEFLOQUINA -- Publicação de guia de medicação para viajantes
REPAGLINIDA & GEMFIBROZIL -- Risco de hipoglicemia com uso concomitante
SALMETEROL -- Novas informações de segurança sobre o uso no tratamento de asma
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs) -- Efeitos adversos em neonatos
VENLAFAXINA -- Razão de risco/ benefício desfavorável para uso em crianças e adolescentes

MEDICAMENTOS DE INTERESSE

Inibidores de Redutase HMG-CoA e Hemorragia Ocular

ARTIGO

Questões de Segurança Envolvendo Medicamentos Fitoterápicos: Kava como Estudo de Caso

MISCELÂNEA

Recomendações da Primeira Reunião do Comitê Consultivo sobre Segurança de Produtos Medicinais, 20-22 de outubro de 2003, OMS, Genebra

ASTEMIZOL

Retirado devido a arritmias ventriculares

Argentina. Com efeito em 19 de agosto de 2003, a agência reguladora de alimentos, medicamentos e aparelhos médicos da Argentina, ANMAT, retirou todos os produtos medicinais que continham astemizol, uma vez que esses produtos têm o potencial de causar arritmias ventriculares ameaçadoras à vida. (Ver também Boletim da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4, 1993; 7 & 8, 1999; 3, 2003.)

Referência:

Communication from ANMAT, 19 Aug 2003.

Disponível na Internet no endereço: <http://www.anmat.gov.ar> (em espanhol).

BICALUTAMIDA

Retirado devido a mortes aceleradas

Canadá, Reino Unido. Após discussões com a Health Canada, a AstraZeneca publicou uma carta do tipo "Dear Health Care Professional" recomendando que, devido a uma tendência a mortes aceleradas, os clínicos descontinuem o uso de bicalutamida (Casodex) 150 mg em pacientes com câncer de próstata localizado gerenciado por espera de observação (isto é, terapia iniciada somente se ocorrerem sinais ou sintomas de progressão da doença). A aprovação foi concedida à bicalutamida 150 mg em novembro de 2002, como terapia imediata em alguns pacientes com câncer de próstata localizado em que eram inapropriados os procedimentos cirúrgicos ou de radiação. A Health Canada retirou sua aprovação após rever dados de uma segunda análise planejada do programa de testes de Câncer de Próstata Precoce, que mostra uma tendência de mortes aceleradas em pacientes com câncer de próstata localizado que receberam bicalutamida 150 mg, em comparação com o que recebiam placebo [196 (25,2%) mortes x 174 (20,5%) mortes; razão de perigo de 1,23; 95% CI 1-1.5]. Com base nesses dados, juntamente com a ausência de fatores que sugerem um alto risco de progressão da doença em pacientes com câncer de próstata localizado, gerenciado por espera de observação, a AstraZeneca recomendou que a bicalutamida 150 mg seja descontinuada nesses pacientes. Os pacientes que tomam bicalutamida 50 mg/ dia para o tratamento de câncer de próstata metastático não são afetados por essas novas informações⁽¹⁾. O Comitê de Segurança de Medicamentos no Reino Unido recomendou que, para pacientes com câncer de próstata localizado, o equilíbrio de risco/ benefício da bicalutamida não é favorável e o produto não é mais licenciado para o tratamento dessa condição. Outros usos aprovados não são afetados. Os pacientes que recebem bicalutamida para tratar câncer de próstata localizado devem ser revistos o mais breve possível e o tratamento deve ser descontinuado⁽²⁾.

Referências:

1. *Health Canada Warmings and Advisories, 18 Aug 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. *Communication from the Committee on Safety of Medicines, 28 Oct 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.mhra.gov.uk> (em inglês).

DACLIZUMABE

Alerta sobre reações de hipersensibilidade, maior mortalidade em estudo de transplante cardíaco

EUA. As informações de prescrição norte-americanas para o daclizumabe (Zenapax) foram atualizadas para incluir dois novos alertas acerca de maior mortalidade vista em um estudo de transplante cardíaco e reações de hipersensibilidade. A Roche Pharmaceuticals publicou uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional" informando os prescritores sobre as atualizações. O acréscimo de informações à seção de "Alertas" do rótulo do produto relativas à maior mortalidade reflete as descobertas de um teste aleatório, duplamente cego, controlado por placebo, do daclizumabe (Zenapax) para a prevenção de rejeição ao aloenxerto, em que 434 recipientes de transplantes cardíacos receberam ciclosporina, mofetil micofenolato e corticosteróides concomitantes. No estudo, foi vista maior mortalidade em 6 e 12 meses em pacientes que recebiam daclizumabe (Zenapax) em comparação com os que recebiam placebo (7% x 5% e 10% x 6%, respectivamente). Parte da maior mortalidade pareceu ser relacionada a uma maior incidência de infecção grave. Outras seções do rótulo do produto (Zenapax) afetadas pelo acréscimo dessas informações também foram atualizadas. As informações atuais sobre o risco de reações de

hipersensibilidade também foram acrescentadas à seção de "Alertas", que declaram que reações graves, agudas (início em 24 horas) de hipersensibilidade incluindo anafilaxia foram observadas, tanto na exposição inicial como após a exposição ao produto. Recomenda-se a descontinuação permanente do daclizumabe em caso de reação de hipersensibilidade grave.

Reports in WHO-file: Allergic reaction 3, anaphylactoid reaction 2

Referência:

"Dear Healthcare Professional" letter from Roche Pharmaceuticals, Aug 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

DANAZOL

Uso restrito à terapia de segunda linha para o tratamento de endometriose

Reino Unido. O uso de danazol (Danol) foi restrito à terapia de segunda linha para o tratamento de endometriose e doença benigna fibrocística de mama, como resultado de avaliações de segurança e de risco/ benefício, as quais sugerem que a substância pode aumentar o risco de linha de base de câncer de ovário em pacientes em tratamento de endometriose. As seguintes indicações foram retiradas do Resumo das Características do Produto do Danol: ginecomastia, afinamento pré-operatório do endométrio, sangramento uterino disfuncional apresentando como menorragia para controlar a perda excessiva de sangue e para controlar dismenorréia, controle de cistos mamários benignos, múltiplos ou recorrentes, em conjunto com aspiração.

Referência:

News & Updates, UKMi, 10 Sept 2003.
Disponível na Internet no endereço: www.druginfozone.nhs.uk (em inglês).

LEVACETILMETADOL

O produto deve ser retirado devido a eventos adversos cardíacos; alternativas mais seguras devem ser adotadas

EUA. Os Laboratórios Roxane devem descontinuar a venda e a distribuição de levacetilmetadol (Orlaam) Solução Oral 10 mg/ mL nos Estados Unidos devido a relatos crescentes de eventos adversos cardíacos graves. Desde que o produto (Orlaam) foi introduzido em 1995 para o gerenciamento de dependência de opióides, a Roxane recebeu 15 relatos de prolongação do intervalo QT, oito de *torsade de pointes* e seis de ataque cardíaco, assim como relatos de arritmias, síncope e angina. Esses relatos levaram à retirada do levacetilmetadol (Orlaam) do mercado europeu em março de 2001 e mudanças extensivas à bula norte-americana em abril de 2001. Com a disponibilidade de alternativas menos tóxicas ao tratamento, a empresa acredita agora que os riscos do uso de levacetilmetadol (Orlaam) não superam mais seus benefícios. O produto será descontinuado após o inventário atual se esgotar, o que se estima ocorrer no início de 2004.

Referência:

"Dear Healthcare Professional" letter from Roxane Laboratories Inc, 23 Aug 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

MOROCTOCOG ALFA

Notificações de falta de efeito em pacientes de profilaxia

Canadá. A Wyeth Canada informa os médicos sobre mudanças nas seções de Precauções e Reações Adversas da monografia do produto do moroctocog alfa (ReFacto, Fator Recombinante Anti-hemofílico). O moroctocog alfa (ReFacto, Fator Recombinante Anti-hemofílico) foi autorizado no Canadá em 2002 e é indicado para o controle e prevenção de episódios hemorrágicos e para a profilaxia cirúrgica e de rotina em pacientes com hemofilia A. Foram recebidas notificações de falta de efeito, principalmente em pacientes de profilaxia, durante os testes clínicos e no contexto pós-comercialização com esse produto (ReFacto, Fator Recombinante Anti-hemofílico) no Canadá. A falta de efeito e/ ou baixa recuperação do fator VIII foi notificada em pacientes com inibidores e também em pacientes que não tinham evidências de inibidores. A falta de efeito foi descrita como sangramento em juntas alvo, sangramento em juntas novas, outro sangramento ou um sentimento subjetivo pelo paciente de novo início de sangramento. A bula do produto agora reflete essas observações e recomenda que, em vista dessas notificações de um efeito terapêutico menor do que o esperado, é importante titular individualmente e monitorar a dose de moroctocog alfa (ReFacto) de cada paciente, particularmente quando iniciar o tratamento, para assegurar uma resposta terapêutica adequada.

Referência:

*"Dear Healthcare Professional" letter from Wyeth Canada, 30 Sept 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).*

NEFAZODONA

Venda descontinuada devido a eventos adversos de natureza hepática

Canadá. No dia 27 de novembro de 2003, a Bristol-Myers Squibb Canada descontinuará a venda de nefazodona (Serzone-5HT2), indicada para o alívio sintomático da depressão. Essa decisão segue diversos relatos de hepatotoxicidade associada ao uso da nefazodona. Desde sua introdução em 1994, a nefazodona foi associada temporariamente a eventos adversos hepáticos como icterícia, hepatite e necrose hepatocelular em pacientes que recebiam doses terapêuticas. Em dezembro de 2002, havia 51 relatos canadenses de hepatotoxicidade variando de casos assintomáticos a casos de transplante; suspeita-se que sejam associados ao uso de nefazodona. Ocorreram casos de danos hepáticos poucas semanas após o início da terapia ou após o uso contínuo de até três anos. Recomendam-se os médicos a providenciar terapias alternativas antes do dia 27 de novembro de 2003 para seus pacientes atualmente tomando nefazodona e a consultar as monografias do produto, tanto da nefazodona como do antidepressivo alternativo escolhido antes de fazer a mudança.

Referência:

*"Dear Healthcare Professional" letter from Bristol-Myers Squibb Canada, 2 Oct 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).*

NIMESULIDA

Produto sob "farmacovigilância especial"

Argentina. A Agência Reguladora de Alimentos, Medicamentos e Aparelhos Médicos da Argentina, ANMAT, orientou que a nimesulida deve ser trazida à categoria de produtos sob "farmacovigilância especial". Essa categoria inclui os medicamentos que são colocados sob alerta elevado e a averiguação minuciosa de reações adversas. Os fabricantes são obrigados a notificar todos os efeitos adversos associados ao uso de nimesulida. (Para obter outras informações relativas à nimesulida, ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2 e 3 & 4, de 2002; 3 & 4 de 2003.)

Referência:

Disposición de ANMAT no 4087/03, 6 Aug 2003.

OSELTAMIVIR

Seção de reações adversas deve incluir insuficiência renal aguda, trombocitopenia, leucopenia

Japão. A Divisão de Segurança da Agência de Produtos Farmacêuticos e Segurança de Alimentos alertou que insuficiência renal aguda, leucopenia e trombocitopenia devem ser acrescidas como reações adversas clinicamente significativas na bula do oseltamivir (Tamiflu), indicado para o tratamento de influenza. Esses acréscimos têm base em relatos que associam o uso de oseltamivir (Tamiflu) com insuficiência renal aguda e hepatite aguda. Recomenda-se que os pacientes sejam observados cuidadosamente no início da insuficiência renal aguda e que sejam tomadas medidas apropriadas imediatamente caso ocorram quaisquer anormalidades. Em caso de leucopenia e trombocitopenia, o medicamento deve ser descontinuado.

Referência:

Pharma Japan 1859, 8 Sept 2003.

FENILPROPANOLAMINA

Devem ser acrescidos novos alertas sobre riscos cardiovasculares

Japão. O Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-estar (MHLW) solicitou aos fabricantes de produtos que contêm fenilpropanolamina (PPA) que incluam novos alertas sobre riscos cardiovasculares. A solicitação segue diversas notificações de hemorragia cerebral e outros problemas associados ao uso de produtos que contêm PPA. Aproximadamente 170 produtos, principalmente preparados de venda sem prescrição médica para tosse e resfriado que contêm PPA, estão disponíveis no Japão. Embora um estudo norte-americano publicado em 2000 tenha sugerido um vínculo entre PPA e derrame hemorrágico, o governo japonês não impôs restrições ao uso na época, uma vez que as observações do estudo norte-americano tinham base em uma dose muito maior (150 mg) usada em supressores de apetite e auxiliares de dietas, em comparação com a dose diária máxima de 100 mg, mais conservadora, dos preparados de venda sem

prescrição médica no Japão; supressores de apetite não são aprovados no Japão. Os produtos com PPA no Japão já possuem alertas sobre o risco potencial em pessoas com histórico de pressão sanguínea alta ou outros problemas cardiovasculares. Apesar disso, houve diversas notificações de reações adversas a medicamentos que precisavam dessa solicitação do MHLW para incluir alertas mais fortes sobre possíveis efeitos colaterais, incluindo hemorragia cerebral. O MHLW não restringiu as vendas, mas incentiva os fabricantes a desenvolverem produtos que não contenham PPA. (Ver também o Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4, 1996).

Referência:

Scrip World Pharmaceutical News no. 2876, 15 Aug 2003.

SOMATROPINA

Recusada a aprovação para uso em síndrome de emaciação relativa à AIDS

Europa. O Comitê de Produtos Medicinais Patenteados (CPMP) da Europa recusou-se mais uma vez a aprovar o uso da somatropina da Serono (Serostim) no tratamento de síndrome de emaciação relativa à AIDS (caquexia). A solicitação da empresa foi recusada similarmente no início do ano. O CPMP disse que não podia identificar uma população alvo para o tratamento com somatropina (Serostim) devido à heterogeneidade do grupo de estudo em termos de composição corporal e opções antivirais. A falta de dados de eficácia em longo prazo, preocupações com o perfil de segurança depois de repetidas administrações em pacientes com AIDS e dúvidas sobre a relevância clínica dos pontos primários também são citadas como motivos para a recusa. A FDA norte-americana acordou a plena aprovação para o uso de somatropina (Serostim) no tratamento de caquexia.

Referência:

PharmaTimes News Online, 5 Sept 2003.

Disponível na Internet no endereço: www.pharmatimes.com (em inglês).

TERFENADINA

Retirada devido a arritmias ventriculares

Argentina. No dia 19 de agosto de 2003, a Agência Reguladora de Alimentos, Medicamentos e Aparelhos Médicos da Argentina, ANMAT, retirou a autorização de comercialização de todos os produtos que contêm terfenadina. Essa medida segue associações de arritmias ventriculares ameaçadoras à vida com terfenadina. (Ver também o Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3&4, 5&6, 1998; 5&6, 9&12, 1999 para obter informações sobre retiradas anteriores.)

Referência:

Communication from ANMAT, 19 Aug 2003.

Disponível na Internet no endereço: www.anmat.gov.ar (em espanhol).

VALSARTAN

Notificações de pneumonia intersticial

Japão. A Divisão de Segurança da Agência de Produtos Farmacêuticos e Segurança de Alimentos recomendou que fosse acrescida pneumonia intersticial à lista de reações adversas associadas ao uso do anti-hipertensivo valsartan (Diovan). Na bula haverá um alerta de que sintomas associados a pneumonia intersticial, tais como febre, tosse, dispnéia e anormalidades em radiografias torácicas podem ocorrer com o uso de valsartan (Diovan). Se tais sintomas forem observados após o tratamento com valsartan, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser iniciadas medidas apropriadas, como a administração de hormônios adrenocorticosteróides.

Referência:

Pharma Japan 1859, 8 Sept 2003.

ROFECOXIBE/ CELECOXIBE

Efeitos adversos gastrintestinais

Austrália. Um número significativo de casos de efeitos adversos gastrintestinais associados ao rofecoxibe e ao celecoxibe foi notificado ao Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC), muitos deles envolvendo pacientes idosos com fatores de risco conhecidos. No entanto, 16 notificações de úlcera péptica associada ao celecoxibe e 16 de hemorragia gastrintestinal associada ao celecoxibe – e 5 ao rofecoxibe – ocorreram em pacientes com menos de 60 anos sem fatores de risco declarados. O Comitê destaca que “os eventos graves notificados ao ADRAC sugerem que inibidores seletivos de COX-2 devem ser tratados com cautela similar à usada com outras DAINES”.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 22: 15, no. 4, Aug 2003.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

CPMP deve reavaliar o perfil risco/ benefício

França. A Agência Reguladora Francesa AFFSSAPS, em colaboração com a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos, reavaliará o perfil risco/ benefício da terapia de reposição hormonal (TRH) para ver como os resultados do estudo de um milhão de mulheres podem ser incorporados no conhecimento sobre TRH. Conforme notificado anteriormente (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4, 2003), o estudo de um milhão de mulheres confirmou os riscos de câncer de mama associados a produtos de TRH. A reavaliação atual ajudará a decidir se há a necessidade de mudanças na rotulagem dos produtos de TRH, particularmente as indicações, ou se precisam ser preparadas novas orientações de uso.

Referência:

Scrip World Pharmaceutical News no. 2875, 13 Aug 2003.

LEVETIRACETAM & LOPINAVIR/ RITONAVIR

Potencial de erros de dispensação

EUA. A UCB Pharma, em colaboração com a FDA norte-americana, alerta os profissionais de saúde sobre o potencial de erros de dispensação com os produtos levetiracetam (Kepra) e o lopinavir/ ritonavir (Kaletra) devido ao fato de que seus nomes comerciais têm sonoridade similar. O levetiracetam (Kepra) é um antiepilético, enquanto o lopinavir/ ritonavir é um antiretroviral. Solicitam-se os médicos a escrever os nomes dos medicamentos correta e claramente, para que possa ser lido e entendido facilmente pela pessoa que preenche a prescrição. E, quando apropriado, o uso a que se pretende também deve ser indicado; os pacientes devem ser recomendados a conferir cuidadosamente todas as medicações que receberem na farmácia e falar imediatamente com o farmacêutico em caso de qualquer discrepância.

Referência:

“Dear Healthcare Professional” letter from UCB Pharma Inc, Sept 2003.

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

CLORIDRATO DE MEFLOQUINA

Publicação de guia de medicação para viajantes

EUA. A Roche Laboratories produziu um guia de medicação (MedGuide) para comprimidos antimalária de cloridrato de mefloquina (Lariam). Esse guia foi desenvolvido em colaboração com a FDA norte-americana para ajudar os viajantes a entender os riscos da malária, os riscos e benefícios associados ao uso de cloridrato de mefloquina (Lariam) para evitar malária e os eventos adversos psiquiátricos raros, porém potencialmente graves, associados ao uso do medicamento. O guia utiliza a linguagem do consumidor para resumir as informações contidas na bula profissional, incluindo a indicação aprovada e os principais eventos adversos. Recomendam-se os profissionais de saúde a fornecerem esse guia a qualquer pessoa que receba cloridrato de mefloquina (Lariam) para a profilaxia de malária. O guia é direcionado apenas a viajantes que estejam tomando cloridrato de mefloquina (Lariam) para evitar

malária e pode não se aplicar a pacientes doentes com malária e que estejam tomando o produto para o tratamento da doença.

Referência:

"Dear Healthcare Professional" letter from Roche Laboratories, Sept 2003.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov/medwatch (em inglês).

REPAGLINIDA & GEMFIBROZIL

Risco de hipoglicemia com uso concomitante

Canadá. A Novo Nordisk Canada Inc. informou profissionais de saúde que o uso concomitante de repaglinida e gemfibrozil agora é contra-indicado, após a publicação de um estudo em voluntários saudáveis que demonstra uma resposta visivelmente maior de diminuição da glicose sanguínea à repaglinida (GlucNorm) com o uso concomitante de gemfibrozil. A empresa diz que essas descobertas indicam um risco potencial de hipoglicemia grave e prolongada e, portanto, contra-indica o uso concomitante desses agentes. Além disso, o banco de dados internacional de segurança do Novo Nordisk contém cinco notificações de hipoglicemia grave em pacientes que receberam repaglinida e gemfibrozil concomitantemente.

Referência:

"Dear Healthcare Professional" letter from Novo Nordisk Canada Inc, 17 Jul 2002.
Disponível na Internet no endereço: www.hc-sc.gc.ca (em inglês).

SALMETEROL

Novas informações de segurança sobre o uso no tratamento de asma

Canadá. Após discussões com a Health Canada, a GlaxoSmithKline (GSK) destacou as informações de segurança do estudo SMART em uma carta do tipo *"Dear Healthcare Professional"*¹ e em um Alerta Público². Nos Estados Unidos, o *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial – SMART* (teste multicêntrico do salmeterol na pesquisa de asma) foi interrompido devido a um aumento nas mortes relacionadas com asma de pacientes que recebiam salmeterol (Serevent) em comparação com os que recebiam placebo. A GSK anunciou que, no Canadá, o salmeterol (Serevent) não é aprovado como monoterapia para o tratamento de asma, não deve ser usado sozinho para manter o tratamento de asma e não é um substituto de corticosteróides inalados ou orais. O salmeterol (Serevent) é um agonista beta2 de ação longa e uma medicação "de controle" para evitar os sintomas da asma, como respiração ofegante, respiração curta e tosse. Deve ser usado como terapia adicional nos pacientes já gerenciados com doses de manutenção apropriadas de corticosteróides inalados. Os pacientes não devem parar de tomar o salmeterol (Serevent) ou o preparado de propionato de salmeterol/ fluticasona (Advair) sem consultar um médico, uma vez que os sintomas podem voltar após a descontinuação do medicamento. Nos Estados Unidos, a rotulagem do salmeterol (Serevent) foi atualizada adequadamente (ver o Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4, 2003).

Referências:

1. *"Dear Healthcare Professional" letter from GlaxoSmithKline Inc, 15 Aug 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. *Public Advisory from GlaxoSmithKline Inc, 4 Sept 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs)

Efeitos adversos em neonatos

Austrália. Alerta-se que tomar antidepressivos do tipo ISRS durante ou após a gravidez pode resultar em efeitos adversos como hipotonia e agitação em bebês recém-nascidos. O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) recebeu 26 notificações em que neonatos desenvolveram sintomas atribuídos aos efeitos da retirada da ingestão materna de ISRSs (paroxetina, sertralina, fluoxetina, citalopram) durante o terceiro trimestre de gravidez. O início dos sintomas ocorreu em 0 a 4 dias de vida e, na maior parte dos casos, resolveu em 2 a 3 dias. O ADRAC também recebeu 13 notificações de efeitos adversos neonatais, provavelmente surgindo da transferência de ISRSs pelo leite materno. Na Austrália, a paroxetina, a sertralina e a fluoxetina são listadas como medicamentos "C", isto é, medicamentos que causaram ou podem ser suspeitas de causar efeitos perigosos sobre o feto humano ou neonato, sem causar malformações. O citalopram tem uma classificação B3, por ser um medicamento que foi usada apenas por um número limitado de gestantes e mulheres em idade fértil sem um aumento da frequência de malformações ou outros efeitos perigosos diretos ou indiretos.

Referências:

1. *Maternal SSRI use and neonatal effects. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 22: 14, no. 4, Aug 2003.
2. *Scrip World Pharmaceutical News* no. 2876, 15 Aug 2003.

VENLAFAXINA

Razão de risco/ benefício desfavorável para uso em crianças e adolescentes

Reino Unido, EUA, Canadá, Suécia. O Grupo de Trabalho de Especialistas do Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) recomendou que a venlafaxina não deve ser usada em crianças menores de 18 anos para o tratamento de depressão, visto que o equilíbrio entre riscos e benefícios dessa medicação é desfavorável nessa população. Novos resultados de testes clínicos não demonstram a eficácia da venlafaxina no tratamento de depressão em crianças de 6 a 17 anos; os dados mostram um aumento dos resultados perigosos, incluindo hostilidade, ideação suicida e auto-ferimentos no grupo tratado com venlafaxina (Efexor, Efexor XL), em comparação com o grupo que recebia placebo. A eficácia e a segurança da venlafaxina para outras indicações nesse grupo etário ainda não foram estabelecidas. No entanto, a venlafaxina não deve ser descontinuada abruptamente, mas a dose deve ser reduzida gradualmente durante duas semanas para minimizar o risco de reações de retirada.

A Wyeth Pharmaceuticals publicou uma carta do tipo "*Dear Healthcare Professional*", tanto nos Estados Unidos como no Canadá para comunicar as informações sobre segurança e prescrição acima.

A Agência Sueca de Produtos Médicos observa que a razão risco/ benefício da venlafaxina em adolescentes está sendo avaliada no âmbito da União Européia e que a agência realizará uma oficina de trabalho em 2004 para elaborar recomendações para o tratamento da depressão; a agência solicita aos prescritores de venlafaxina que estejam alertas quanto a pensamentos suicidas em crianças e destaca que a venlafaxina não é aprovada para uso nesse grupo etário.

Referências:

1. *Message from Professor G Duff, Chairman, Committee on Safety of Medicines, 19 Sept 2003.*
Disponível na Internet no endereço: <http://medicines.mhra.gov.uk> (em inglês)
2. "*Dear Healthcare Professional*" letter from Wyeth Pharmaceuticals, 10 Sept 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
3. "*Dear Healthcare Professional*" letter from Wyeth Pharmaceuticals, 22 Aug 2003.
Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).
4. *Scrip World Pharmaceutical News* no. 2887, 24 Sept 2003.

Inibidores de Redutase HMG-CoA e Hemorragia Ocular

F.W. Fraunfelder M.D.

Casey Eye Institute, Portland, Oregon, E.U.A.

Os inibidores de redutase HMG-CoA, também conhecidos como "estatinas", agem bloqueando o passo limitador da taxa na biossíntese de colesterol e são, portanto, eficazes na diminuição dos níveis de colesterol no plasma sanguíneo. As estatinas incluem lovastatina, simvastatina, pravastatina, pentostatina, fluvastatina, atorvastatina e cerivastatina; o último medicamento foi retirada do mercado mundial devido a casos de rabdomiólise. Testes clínicos documentaram a eficácia e a segurança das estatinas na prevenção de doenças cardíacas coronárias, acidentes vasculares cerebrais e morte em consequência de doença relacionada a hipercolesterolemia⁽¹⁾.

Os principais efeitos adversos sistêmicos notificados em associação com estatinas são hepatotoxicidade e miopatia. A preocupação inicial com catarata não se tornou um efeito comprovado com o tempo⁽¹⁾. A publicação *Physicians Desk Reference* nos Estados Unidos menciona hemorragia ocular como um possível efeito colateral de algumas das estatinas⁽²⁾.

O Centro da OMS de Monitoramento Internacional de Medicamentos e o Registro Nacional de Efeitos Colaterais Oculares Induzidos por Medicamentos (Casey Eye Institute, Portland, Oregon) receberam 95 notificações espontâneas de hemorragia ocular de 1988 até o momento. O banco de dados WHO-UMC gerou recentemente valores positivos de componentes de informações (CI) para as estatinas e hemorragia ocular atribuindo mais significância a essa possível combinação de reações adversas aos medicamentos⁽³⁾. Foram incluídos nas notificações de casos 23 hemorragias da retina, 9 hemorragias da conjuntiva, 7 hemorragias vítreas, 1 hifema e 55 hemorragias oculares não especificadas. Houve 53 homens e 42 mulheres com idade média de 62 anos. A duração média da terapia foi de 288 dias com dosagens padrão da medicação. Houve 11 casos positivos de *dechallenge* e 2 casos positivos de *rechallenge*.

Comentário

As estatinas têm sido prescritas desde, no mínimo, 1987 (aprovação da lovastatina pela FDA) e o perfil de efeitos adversos foi abordado muitas vezes nos últimos 15 anos. As notificações espontâneas de hemorragia ocular provavelmente representam uma coincidência pelos seguintes motivos:

1. Os pacientes, em quem são notificadas as hemorragias oculares, têm risco de sofrer esse evento ocular devido à friabilidade dos vasos sanguíneos nesse grupo etário (idade média de 62 anos).
2. As hemorragias em pequenos vasos sanguíneos em outros lugares do corpo não estão associadas ao uso de estatinas; não há motivo por que os vasos sanguíneos dos olhos seriam afetados, enquanto os vasos de outros locais não o seria.

Não obstante, a possibilidade de que esse efeito seja real não pode ser descartada. Por exemplo, há evidências de que as estatinas reduzem a agregação de plaquetas e diminuem a formação de trombos, e é possível que somente essa ocorrência possa causar hemorragias oculares⁽⁴⁾. Além disso, pequenos vasos sanguíneos são aparentes principalmente nos olhos e as hemorragias em outros pequenos vasos – por exemplo, nos rins – não seriam prontamente evidentes porque os médicos não podem examinar a aparência externa na clínica.

Se os médicos suspeitarem de uma reação adversa ocular a estatinas ou a qualquer outra medicação, o registro nacional de efeitos colaterais oculares induzidos por medicamentos é um bom local para notificar os dados (www.eyedrugregistry.com). Muito provavelmente, a associação entre estatinas e hemorragia ocular é categorizada como "possível", mas não "certa" ou "provável"⁽⁵⁾.

Referências:

1. Hardman JG, Limbird L, Gilman AG. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Edition ed. 2001, New York: McGraw-Hill.
2. *Physicians' Desk Reference*. Vol. 56. 2002, Montvale, NJ: Medical Economics, p. 2642.
3. Bate A, et al. A bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1998. 54: p. 315-321.
4. Hussein O, et al., *Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997(44): p. 77-84.

5. *Edwards R, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Safety, 1994. 10(2): p. 93-102.*

Questões de Segurança Envolvendo Medicamentos Fitoterápicos: Kava como Estudo de Caso

Histórico

Os preparados fitoterápicos tradicionais são responsáveis por 30% a 50% do consumo total de medicamentos na China. Em Gana, Mali, Zâmbia e na Nigéria, os medicamentos fitoterápicos constituem a primeira linha de tratamento para 60% das crianças com febre alta em consequência da malária. Os últimos anos registram um interesse crescente no uso de medicamentos fitoterápicos também no restante do mundo. A demanda crescente por plantas medicinais e produtos derivados delas causou preocupações quanto à sua segurança e eficácia. Em geral, o uso de medicamentos fitoterápicos não se desenvolveu em torno das evidências científicas. A avaliação de medicamentos fitoterápicos para assegurar sua segurança e eficácia apresenta mudanças importantes. Notificações recentes de fatalidades e reações adversas com produtos como Ma Huang (*Ephedra*) e kava-kava (*Piper methysticum*), com as consequentes decisões regulatórias de proibir os produtos em muitas partes do mundo, sugerem que há uma necessidade urgente de dar assistência aos países na criação de uma base científica mais forte sobre a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos fitoterápicos.

Kava-kava

Kava ou Awa (*Piper methysticum*) é uma planta que cresce nas Ilhas do Pacífico Sul. Oito espécies de kava são identificadas pelos cultivadores locais, com base no habitat de crescimento da planta, como montanhosas x de planícies, as que crescem na sombra x em pleno sol etc. Nos países insulares do Pacífico, a kava tem sido amplamente consumida como bebida tradicional de cerimônias e devido a suas propriedades de alteração do humor e alívio do estresse. Os preparados tradicionais usam emulsão aquosa das raízes esmagadas, frescas ou secas, ou dos talos mais baixos do arbusto da kava. Os últimos dez anos testemunharam um mercado global em expansão dos preparados fitoterápicos com extratos de kava nos países ocidentais. Para a maioria, o uso ocidental da kava cresceu amplamente na Alemanha. Os extratos de kava eram vendidos em muitas lojas de ervas alemãs na década de 1890 e, trinta anos depois, o primeiro preparado farmacêutico, uma tintura de kava, foi disponibilizado como sedativo leve e para diminuir a pressão arterial. Comprimidos padronizados de raiz de kava, cápsulas, tinturas e raiz seca foram introduzidos depois nos mercados americano e europeu. No Reino Unido, três medicamentos autorizados e um grande número de remédios fitoterápicos não autorizados contendo kava estavam disponíveis até o banimento dos produtos de kava. Esses produtos foram comercializados para o tratamento de ansiedade, insônia, tensão pré-menstrual e estresse, e vendidos sem prescrição médica como medicamentos complementares ou suplementos alimentares e nutricionais.

As propriedades farmacológicas da kava foram atribuídas a um grupo de componentes conhecidos coletivamente como pironas da kava ou lactonas da kava.

Hepatotoxicidade com kava

Desde 1999, foram notificados diversos casos de toxicidade hepática grave em pessoas que usaram produtos fitoterápicos que continham kava na Europa e nos Estados Unidos. Até o fim de 2002, houve 10 notificações de pacientes que necessitaram de transplante de fígado (8 na Europa e 2 nos Estados Unidos; um morreu após o transplante) após insuficiência hepática associada ao uso de produtos que continham kava. Tais notificações levaram a várias medidas regulatórias em todo o mundo contra os produtos com kava, desde uma proibição total de tais produtos até alertas aos consumidores advertindo sobre os efeitos adversos da kava⁽¹⁾. Compreensivelmente, as proibições, as restrições, os alertas e os recolhimentos do mercado tiveram um impacto econômico enorme sobre a indústria da kava no Pacífico Sul. O Centro para o Desenvolvimento de Empresas (CDE), sediado em Bruxelas, incumbiu à empresa de consultoria alemã Phytopharm Consulting a elaboração de um relatório detalhado sobre as evidências científicas e técnicas que levaram às restrições da kava. O CDE é uma instituição estabelecida pelo Grupo dos estados da ACP (Ásia, Caribe e Pacífico) e a União Européia dentro da estrutura do Acordo de Cotonou. Nessa análise resumida, a Phytopharm Consulting declarou que, das 76 notificações de hepatotoxicidade estudadas, apenas quatro eram possivelmente vinculadas à ingestão de kava⁽²⁾.

O Banco de Dados Global da OMS de Reações Adversas a Medicamentos tem no total 23 notificações de casos de danos hepáticos em conexão suspeita com o uso de produtos que contêm kava (*Piper methysticum*), vindas do Canadá, Alemanha, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos; a maioria dessas

notificações é da Alemanha. Além disso, o banco de dados contém 26 notificações de várias reações de hipersensibilidade.

O mecanismo da toxicidade da kava ainda deve ser elucidado. Exames histológicos mostram inflamação portal com linfócitos e eosinófilos^(3, 4). Foi sugerida como possível causa uma resposta imunológica idiossincrática a um metabólito reativo⁽⁴⁾. As diferenças genéticas no metabolismo hepático das lactonas da kava também podem ter de ser examinadas⁽⁴⁾.

As notificações de reações adversas com kava precisam ser examinadas quanto às seguintes considerações:

1. Muito poucas notificações de reações adversas relativas à kava estão disponíveis nos Países Insulares do Pacífico, em que os preparados tradicionais de kava têm sido usados por mais de dois mil anos. Esse fato pode ser devido à falha de notificações ou à falta de estudos sistemáticos que investigam os efeitos adversos dos preparados tradicionais de kava.
2. Os preparados tradicionais de kava usavam bebidas com base de água feitas das raízes e tocos subterrâneos chamados de rizoma. As cápsulas e os comprimidos mais “modernos” contêm um extrato concentrado de lactonas de kava e outros componentes de raízes e raspas de kava dissolvidos por solventes não aquosos, como etanol e acetona. As reações hepáticas observadas com esses últimos preparados podem ter dependido da concentração das lactonas de kava ou das partes da planta utilizadas; a extração com solventes não aquosos pode ter eluído menos alcalóides polares de kava, tais como pipermetistina, que são conhecidos por terem efeitos tóxicos sobre as células hepáticas.
3. Foram notificadas anormalidades da função hepática em grandes consumidores de kava. As anormalidades da função hepática voltaram ao normal dentro de 1-2 meses da descontinuação do uso da kava; e os níveis de alanina aminotransferase (ALT) no soro sempre estiveram dentro dos limites normais⁽⁵⁾. Esses dados são inconsistentes com as mudanças documentadas nos casos de hepatotoxicidade com outros produtos fitoterápicos (Germander, *Black cohosh* etc.), em que os níveis de aminotransferase são vistos como particularmente altos^(6, 7).
4. Em muitos dos casos notificados, os pacientes estavam usando outras medicações também. Além disso, em diversos casos, estavam faltando informações detalhadas sobre o histórico do paciente, seus hábitos alcoólicos e outras particularidades.

Em resumo, a situação com a kava está longe de ser clara. Há muita incerteza quanto à causa e à extensão do problema. No entanto, a kava como estudo de caso enfatiza o valor de compreender os princípios das práticas tradicionais. Uma nova análise aprofundada dos dados existentes e dos estudos planejados para comparar os preparados de kava tradicionais x padronizados pode ser extensa para compreender as questões especiais de segurança, enquanto lida com preparados fitoterápicos. Para tanto, precisamos:

- Coletar informações não tendenciosas sobre produtos de kava e sua segurança;
- Reavaliar todos os dados disponíveis sobre os produtos de kava;
- Comparar e investigar os efeitos de segurança devido a procedimentos de extração nas preparações.

Os passos acima podem ajudar a estabelecer diretrizes claras de segurança para a kava em particular e preparados fitoterápicos em geral.

Referências:

1. *Pharmaceuticals: Restrictions in Use and Availability, April 2003, WHO.*
2. *Kava Report 2003. An In-Depth Investigation into the EU Member States Market Restrictions on Kava Products.*
Disponível na Internet no endereço: www.phytopharm.org (em inglês).
3. *Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products – United States, Germany and Switzerland, 1999-2002. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2002, 51:1065-1067.*
4. *Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. Annals of Internal Medicine 2001, 135(1):68-69.*
5. *Clough AR, Jacups SP, Wang Z, et al. Health effect of kava use in eastern Arnhem Land Aboriginal community. Internal Medicine Journal 2003, 33: 336-340.*
6. *Laliberte L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of Germander, a herbal remedy. Canadian Medical Association Journal 1996, 154(11): 1689-1692.*
7. *Whitting PW, Clouston A, Kerlin P. Medical Journal of Australia 2002, 177: 432-435.*

Recomendações da Primeira Reunião do Comitê Consultivo sobre Segurança de Produtos Medicinais, 20-22 de outubro de 2003, OMS, Genebra

Estabelecendo prioridades

O Comitê levantou as seguintes questões como pontos principais na promoção de atividades de segurança de medicamentos por meio do Programa da OMS de Monitoramento Internacional de Medicamentos.

1. Defesa: Há uma necessidade real de convencer o público e os políticos da importância e do impacto da notificação de reações adversas a medicamentos (RAMs). Um documento de defesa deve ser redigido para descrever uma visão comum para a excelência em farmacovigilância e o valor positivo de custo/ benefício do monitoramento de RAMs, com um vínculo ao uso racional de medicamentos em todo o mundo.
2. O desenvolvimento de planos de gerenciamento de risco: Uma estratégia de gerenciamento de risco bem planejada deve ser implementada, complementando os métodos da avaliação de risco. Deve ser organizada uma oficina de trabalho para desenvolver e implementar tal estratégia.
3. Abordagens alternativas ao monitoramento de segurança de medicamentos: Métodos como o monitoramento de coorte (evento de prescrição) devem ser incentivados, além do sistema atual de notificação espontânea de RAMs, para incluir situações e práticas locais, oferecendo, assim, um quadro mais completo e abrangente.
4. Sistemas Tradicionais de Medicina: Precisa haver um enfoque adicional em áreas especiais como a medicina tradicional chinesa.

Farmacovigilância na Saúde Pública

1. Os programas de saúde pública podem servir como vias importantes para introduzir e implementar a farmacovigilância em países nos quais atualmente faltam programas de monitoramento de segurança.
2. O documento provisório sobre "Farmacovigilância na Saúde Pública: necessidades emergentes" foi discutido e o Comitê propôs que o documento devesse identificar claramente os formuladores de políticas e os gerentes de programas de saúde pública como audiências alvo. A seção introdutória deve destacar a visão do documento, incluindo o seguinte:
 - Os medicamentos em programas de saúde pública devem ser usados com segurança e eficácia para alcançar os melhores resultados de saúde possíveis;
 - Todos os programas de saúde pública devem incluir uma estratégia de gerenciamento do risco dos medicamentos, definida antes da implementação de um projeto;
 - Todos os programas de saúde pública devem promover a farmacovigilância nos países em que funcionam.
3. Progresso da farmacovigilância para medicamentos antimalária:
 - Após o lançamento inicial do programa para monitorar a terapia de combinação da artemisinina (TCA) nos cinco seguintes países: Burundi, República Democrática do Congo, Moçambique, Tanzânia e Zâmbia, a iniciativa será estendida para incluir outros países africanos;
 - O Comitê reconheceu o rápido progresso realizado com essa iniciativa, reconhecendo a significância do que foi alcançado até o momento. O comitê recomendou que essa atividade importante deve ter o apoio da OMS, e deve ser estendida e utilizada como modelo para outros projetos de combate a doenças, como HIV e TB.
4. Farmacovigilância na filariase linfática:

- A experiência de programas nacionais de filaríase será revista por um subgrupo do comitê e será discutida mais tarde na próxima reunião do Comitê Consultivo.
5. Farmacovigilância em programas de doenças parasíticas:
 - Dados adicionais sobre praziquantel usados na gravidez devem ser revistos;
 - A vigilância inicial do triclabendazol em fasciolíase (trematódeo alojado no pé) deve ser seguida de monitoramento contínuo.
 6. Farmacovigilância em medicamentos fitoterápicos:
 - É solicitada a aprovação pelo Comitê da proposta de Diretrizes da OMS sobre o Monitoramento de Segurança e Farmacovigilância de Medicamentos Fitoterápicos;
 - Os membros do Comitê oferecerão comentários por escrito à OMS até meados de dezembro antes de mais revisões e consultas mais amplas no início de 2004.

Farmacovigilância de antiretrovirais

1. O Comitê foi unânime em recomendar que a questão da segurança do paciente como um aspecto da iniciativa 3 por 5 é de suprema importância.
2. O Comitê preparou um documento que detalha os desafios, preocupações específicas de segurança e propostas para abordar tais questões e aumentar o sucesso do programa.

Questões atuais de segurança

1. Clorproguanil/ dapsona: uso em países africanos – Foi redigida uma declaração e será publicada posteriormente.
2. Isotretinoína: teratogenicidade – O Comitê concordou que deve ser realizada uma revisão da isotretinoína, mas deve ser limitada ao seu uso inadequado ou ilícito, com uma solicitação de informações circulada via vigimed; pode ser necessário consultar agências externas (por exemplo, departamentos de polícia, grupos de cumprimento da lei etc.) em âmbito nacional.
3. Talidomida: situação atual de registro – A situação atual de revisão da talidomida no âmbito da União Européia, a disponibilidade de quaisquer relatórios de avaliação e a proposta de monitorar a talidomida dentro do programa “Steps” serão investigadas. O resultado determinará as futuras necessidades de delegar uma revisão por especialistas da base em evidências de preocupações associadas ao uso da talidomida, incluindo o banco de dados de Cochrane.
4. Kava-kava: uso tradicional
 - O Comitê apoiou a recomendação sobre a obtenção de dados/ avaliações de países onde estejam disponíveis as notificações de reações adversas associadas ao uso da kava, incluindo revisões abrangentes da literatura.
 - O Centro de Colaboração da OMS para o Monitoramento Internacional de Medicamentos ajudaria a compilar os dados disponíveis sobre os produtos de kava e sua segurança, assim como a reavaliar todos os dados depois disso.
 - A investigação, a comparação da extração e os procedimentos de análise entre os diversos preparados de kava seriam realizados possivelmente como um projeto de PhD em um local apropriado.