

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 drogas” 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: info@who-umc.org
Internet: <http://www.who-umc.org>*

Nº 3 de 2011

O Boletim da OMS sobre Produtos Farmacêuticos fornece as informações mais recentes sobre segurança de medicamentos, recomendações, alertas e outras atualizações de autoridades regulatórias em todo o mundo.

Nesta edição do Boletim, também trazemos um resumo de discussões e recomendações da VIII reunião do Comitê Consultivo da OMS sobre Segurança de Produtos Medicinais (ACSoMP).

Conteúdo

**Assuntos de Regulação
Segurança de Medicamentos**

Destaques

© **Organização Mundial da Saúde 2011**

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde podem ser obtidas no endereço:

WHO Press, World Health Organization
20 Avenue Appia, 1211
Geneva 27
Switzerland
Tel: +41 22 791 2476
Fax: +41 22 791 4857
e-mail: bookorders@who.int

As solicitações de permissão para reproduzir ou traduzir as publicações da OMS – seja para venda ou distribuição não-comercial – devem ser encaminhadas à WHO Press, no endereço acima (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

As especificações empregadas e a apresentação do material nesta publicação não implicam na expressão de qualquer opinião que haja por parte da Organização Mundial da Saúde acerca da legislação vigente de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, ou acerca da delimitação de suas fronteiras ou divisas. As linhas pontilhadas em mapas representam linhas de fronteira aproximadas para as quais ainda não existe um acordo pleno.

A menção de empresas específicas ou de certos produtos de fabricantes não implica que sejam apoiados ou recomendados pela Organização Mundial da Saúde em preferência a outros de natureza similar que não são mencionados. À exceção de erros e omissões, os nomes de produtos patenteados são distinguidos por iniciais maiúsculas.

A OMS tomou todas as precauções cabíveis para verificar as informações contidas nesta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem qualquer tipo de garantia, seja expressa ou implícita. O leitor tem total responsabilidade pela interpretação e utilização do material. Em nenhuma situação a Organização Mundial da Saúde será responsável por danos causados por sua utilização.

Impresso pelos Serviços de Produção de Documentos da OMS, Genebra, Suíça.

SUMÁRIO

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO	4
Produtos tópicos com benzocaína: sprays, géis e líquidos.....	4
Bisfosfonatos	4
Medicamentos contendo buflomedil	5
Celecoxibe	6
Mesilato de dolasetron	6
Ipilimumab.....	7
Prasugrel	7
Rosiglitazona	8
Estavudina	8
Tigeciclina	9
SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS	10
Hiponatremia induzida por medicamento.....	10
Imunoglobulina Subcutânea (Humana)	10
Lenalidomida	10
Beta Agonistas de Longa Duração (LABAs)	11
Natalizumabe	11
Bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral (TNF), azatioprina e/ ou mercaptipurina	12
ARTIGOS	14

Produtos tópicos com benzocaína: sprays, géis e líquidos **Risco de metemoglobinemia**

EUA. A FDA notificou os profissionais de saúde e os pacientes que a agência continua recebendo notificações de metemoglobinemia, um efeito adverso grave e potencialmente fatal, associado a produtos com benzocaína, tanto em forma de spray, usados durante procedimentos médicos para anestésias das membranas mucosas da boca e da garganta, como géis e líquidos com benzocaína vendidos sem prescrição e usados para aliviar a dor causada por várias condições, como dentição, aftas e irritação da boca e da gengiva. A metemoglobinemia é uma condição rara, mas grave, em que a quantidade de oxigênio levada pela corrente sanguínea é muito reduzida. Nos casos mais graves, a metemoglobinemia pode resultar em morte.

A FDA explicou que a metemoglobinemia foi notificada com todas as concentrações de géis e líquidos com benzocaína, e os casos ocorreram principalmente em crianças de dois anos de idade ou menos que estavam sendo tratadas com benzocaína em gel para a primeira dentição. Os sinais e sintomas geralmente aparecem depois de minutos a horas depois da aplicação de benzocaína e podem ocorrer com a primeira aplicação de benzocaína ou após mais utilizações. O desenvolvimento da metemoglobinemia após o tratamento com benzocaína em spray pode não estar relacionado com a quantidade aplicada. Em muitos casos, a metemoglobinemia foi notificada após a administração de um único spray de benzocaína.

A FDA recomendou que os produtos com benzocaína não devem ser usados em crianças com menos de dois anos de idade, exceto com a recomendação e a supervisão de um profissional de saúde. Os consumidores adultos que usarem géis ou líquidos com benzocaína para aliviar dor na boca devem seguir as recomendações constantes na bula. Os consumidores devem armazenar os produtos com benzocaína fora do alcance das crianças.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2 de 2006 para obter a notificação de uso de produtos de boca e garganta ligado a metemoglobinemia nos Estados Unidos e o nº 6 de 2006, no Canadá.)

Notificações no banco de dados da OMS Global ICSR, Vigibase

Produtos tópicos com benzocaína: cutâneos, tópicos e transdérmicos

Número de notificações: 74 (metemoglobinemia)

Referência:

FDA Drug Safety Communication, US FDA, 7 April 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

Bisfosfonatos

Fraturas atípicas raras do fêmur: um efeito de classe dos bisfosfonatos

Europa. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) anunciou que o CHMP concluiu que fraturas atípicas raras do fêmur são um efeito de classe dos bisfosfonatos. Os bisfosfonatos incluem ácido alendronico, ácido clodronico, ácido etidronico, ácido ibandronico, ácido neridronico, ácido pamidronico, ácido risedronico, ácido tiludronico e ácido zoledronico.

O CHMP confirmou que os benefícios dos bisfosfonatos no tratamento e na prevenção de transtornos ósseos continuam superando seus riscos, mas que um alerta do risco de fraturas atípicas do fêmur deve ser acrescentado às informações de prescrição de todos os medicamentos contendo bisfosfonatos na União Europeia. Tal alerta já havia sido incluído nas informações do produto de medicamentos contendo alendronato em toda a Europa, após uma revisão do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância do CHMP em 2008, e agora será estendido a toda a classe de bisfosfonatos.

A EMA recomendou aos prescritores de medicamentos contendo bisfosfonatos que estejam cientes de que podem ocorrer raramente fraturas atípicas do fêmur. Se houver suspeita de fratura atípica em uma

perna, então a outra perna também deve ser examinada. Os médicos que estiverem prescrevendo esses medicamentos para osteoporose devem rever regularmente a necessidade de tratamento contínuo, principalmente após cinco anos ou mais de uso. Os detentores das autorizações de comercialização de medicamentos contendo bisfosfonatos foram solicitados a monitorar essa questão cuidadosamente.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 1 de 2011 para obter as medidas de segurança contra osteonecrose e osteomielite da mandíbula no Japão e no Reino Unido, e o nº 1 de 2010, nº 1 de 2008, nº 5 de 2006 e nº 6 de 2004 para obter uma revisão sobre o risco de osteonecrose da mandíbula na Europa, para obter o alerta sobre dor musculoesquelética nos Estados Unidos, notificações de osteonecrose da mandíbula na Austrália, e notificações de osteonecrose da mandíbula nos Estados Unidos, respectivamente.)

Referência:

Press release, EMA, 15 April 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.ema.europa.eu (em inglês).

Medicamentos contendo buflomedil

Recomendação de suspensão de medicamentos contendo buflomedil; a revisão do buflomedil injetável continua

Europa. A Agência de Medicamentos Europeia (EMA) recomendou que o suprimento de medicamentos orais contendo buflomedil seja suspenso em todos os Estados Membros da União Europeia (UE) onde é autorizado atualmente. Trata-se de uma recomendação provisória aguardando a finalização da revisão continuada dos benefícios e riscos da solução injetável de buflomedil. O CHMP chegará a uma opinião ao final da revisão completa. O buflomedil, agente vasoativo, é usado para tratar os sintomas da doença arterial oclusiva periférica (DAOP).

A EMA explicou que a revisão do buflomedil começou após a decisão da autoridade regulatória francesa em fevereiro de 2011 de suspender a autorização de comercialização.

O CHMP considerou todos os dados disponíveis sobre os benefícios e os riscos do buflomedil oral, incluindo a avaliação de risco/ benefício realizada pela França, dados de estudos clínicos, vigilância pós-comercialização e literatura publicada, bem como os dados de centros de controle de venenos na UE. O Comitê concluiu que as medidas tomadas pelas autoridades regulatórias não puderam evitar a ocorrência de efeitos colaterais graves, principalmente relativos à superdosagem. O CHMP também observou que o medicamento mostrou-se apenas como tendo um benefício limitado para os pacientes, medido em termos de distância de caminhada, e os estudos avaliados apresentavam vários pontos fracos. O Comitê opinou, portanto, que os benefícios dos medicamentos contendo buflomedil na forma de comprimidos ou solução oral não superam seus riscos, e recomendou que o fornecimento desses medicamentos seja suspenso em toda a UE.

A EMA recomendou que os médicos devem parar de prescrever o buflomedil oral e considerar opções alternativas de tratamento, incluindo a administração de problemas subjacentes de saúde que podem aumentar o risco de DAOP, com diabetes e pressão alta.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2 de 2011 para obter a decisão da Afssaps de suspender as autorizações de comercialização de produtos contendo buflomedil.)

Notificações no banco de dados da OMS Global ICSR, Vigibase

Buflomedil

Número de notificações: 396 (Disfunções da CSO Cardiovascular, Gerais, Disfunções da CSO dos Sistemas Nervosos Central e Periférico, Disfunções da CSO de Ritmo e Frequência Cardíaca)

Reações mais notificadas (número de eventos):

Hipotensão:	35
Tontura:	42
Dor de cabeça:	35
Tremor:	39
Vertigem:	36
Convulsões:	56
Taquicardia:	31

Referência:

Press release, EMA, 20 May 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.ema.europa.eu (em inglês).

Celecoxibe

Retirada a autorização de comercialização do celecoxibe (Onsenal®) para polipose adenomatosa familiar

Europa. A EMA finalizou sua revisão do uso do inibidor da COX-2 celecoxibe na redução do número de pólipos adenomatosos intestinais na polipose adenomatosa familiar (PAF) e concluiu que a evidência existente de segurança e eficácia não apóia o uso de celecoxibe em pacientes com PAF. Essa revisão se deu após a retirada voluntária da Pfizer da autorização de comercialização do celecoxibe (Onsenal®) para PAF. Os produtos contendo celecoxibe são autorizados atualmente na União Europeia para o tratamento dos sintomas de osteoartrite, artrite reumatóide e espondilite ancilosante. Essa revisão começou devido à preocupação de que o celecoxibe possa ser usado fora da indicação da bula no tratamento de PAF após a retirada do Onsenal®.

O CHMP observou os dados disponíveis sobre o uso de celecoxibe em pacientes com PAF e concluiu que o benefício do celecoxibe em pacientes com PAF não foi demonstrado o suficiente e não superou o risco maior de efeitos colaterais cardiovasculares e gastrointestinais, que resultariam da dosagem elevada e do tratamento em longo prazo usado em pacientes com PAF.

Notificações no banco de dados da OMS Global ICSR, Vigibase

Celecoxibe

Número de notificações: 4 (Indicação: polipose adenomatosa familiar)

Reações mais notificadas (número de eventos):

Dispepsia:	1
Carcinoma gástrico:	1
Gastrite:	1
Erupção cutânea:	1
Erupção eritematosa:	1

Referência:

Press release, EMA, 20 May 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.ema.europa.eu (em inglês).

Mesilato de dolasetron

Retirada da injeção intravenosa de 20mg/ ml devido ao risco potencial de arritmias

Canadá. A Health Canada e a Sanofi-Aventis Canada Inc. informou sobre a retirada da injeção intravenosa de mesilato de dolasetron (ANZEMET®), uma vez que não é mais indicada para evitar náusea e vômito em adultos submetidos a quimioterapia.

Os novos dados mostraram que a administração intravenosa da forma injetável de mesilato de dolasetron está associada à prolongação do QTc, de forma que pode resultar potencialmente em arritmias graves nas doses recomendadas para a prevenção de náusea e vômito. Portanto, a Sanofi-Aventis Canada Inc. fará a retirada da forma injetável do mercado canadense a partir de 10 de maio de 2011.

A forma injetável do mesilato de dolasetron não deve mais ser usada para evitar náusea e vômito associados à quimioterapia. No entanto, os comprimidos de mesilato de dolasetron de uso oral ainda podem ser usados, já que o risco de desenvolver um ritmo cardíaco anormal com a forma oral desse medicamento é considerado menor do que o observado com a forma injetável.

Deve-se ter cautela quanto à administração de comprimidos de mesilato de dolasetron em pacientes com enfraquecimento renal, pacientes idosos e em pacientes com condições que aumentam o risco de arritmias, tais como condições cardíacas subjacentes, problemas existentes de ritmo ou frequência

cardíaca, uso concomitante de medicamentos que são conhecidos por afetar o ECG, bradicardia e desequilíbrio eletrolítico.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 1 de 2011 para obter notificações de ritmos cardíacos anormais nos Estados Unidos.)

Dolasetron

Número de notificações: 153 (Disfunções da CSO Cardiovascular, Gerais, Disfunções da CSO de Ritmo e Frequência Cardíaca, Disfunções da CSO do Miocárdio, Endocárdio, Pericárdio e Válvula), incluindo 98 notificações da injeção intravenosa de Dolasetron.

Reações mais notificadas (número de eventos de todos os produtos e dos produtos na forma de injeção IV):

Hipotensão:	39 (33)
Bradicardia:	29 (21)
Ataque cardíaco:	26 (21)
Obstrução AV:	10 (7)
Taquicardia:	20 (11)
Infarto do miocárdio:	8 (4)

Referência:

Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 26 April 2011.
Disponível na Internet no endereço: www.hc-sc.gc.ca (em inglês).

Ipilimumab

Estratégia de Avaliação e Mitigação do Risco (EAMR) – reações adversas imunomediadas graves

EUA. A FDA anunciou que a Bristol-Myers Squibb informou os profissionais de saúde sobre a estratégia de avaliação e mitigação do risco (EAMR), desenvolvida em colaboração com a FDA, que é necessária para garantir que os benefícios do ipilimumab (Yervoy®) superam os riscos de reações adversas imunomediadas graves e fatais. A EAMR consiste em um Plano de Comunicação para informar os profissionais de saúde sobre os graves riscos do ipilimumab, para facilitar a identificação precoce desses riscos, e um panorama da administração recomendada de pacientes com reações adversas imunomediadas moderadas ou mais graves.

O ipilimumab foi aprovado em março de 2011 com as Informações de Prescrição incluindo um Alerta afirmando que o uso do produto pode resultar em reações adversas imunomediadas graves e fatais devido à ativação e proliferação de células T. Essas reações imunomediadas podem envolver qualquer sistema de órgãos; no entanto, as reações adversas imunomediadas graves mais comuns são enterocolite, hepatite, dermatite (incluindo necrólise epidérmica tóxica), neuropatia e endocrinopatia. A maioria dessas reações imunomediadas se manifesta inicialmente durante o tratamento; no entanto, uma minoria ocorreu de semanas a meses após a descontinuação do ipilimumab.

A FDA recomendou aos profissionais de saúde a lerem o alerta e todas as Informações de Prescrição que o acompanham para obter uma descrição completa desses riscos e seu gerenciamento, bem como para discutir os riscos que pode estar associados à terapia com os pacientes e as pessoas que cuidam deles. Recomenda-se aos médicos a descontinuação permanente do ipilimumab e o início de uma terapia com corticosteróides sistêmicos em alta dosagem para identificar reações imunomediadas graves e para avaliar os pacientes quanto a sinais e sintomas de enterocolite, dermatite, neuropatia e endocrinopatia, bem como avaliar testes clínicos, incluindo testes de função hepática e de função da tireóide na linha de base e antes de cada dose.

Referência:

FDA Drug Safety Communication, US FDA, 6 April 2011.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

Prasugrel

Reações raras, porém graves, de hipersensibilidade

Reino Unido. A MHRA recomendou que os profissionais de saúde fiquem cientes do risco de reações raras, porém graves, de hipersensibilidade incluindo, muito raramente, angioedema. Algumas dessas reações ocorreram em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao clopidogrel quando receberam a prescrição do prasugrel (Efient®). O prasugrel é uma tienopiridina, pertencente à mesma classe de medicamentos do clopidogrel, e age como inibidor da ativação e agregação de plaquetas. Co-administrado com aspirina, o prasugrel é indicado para a prevenção de eventos aterotrombóticos em pacientes com síndrome coronária aguda (isto é, angina instável, infarto do miocárdio com elevação do segmento ST) submetidos a intervenção coronariana percutânea.

Desde abril de 2011, foram notificados em todo o mundo nove casos de reações de hipersensibilidade, incluindo, muito raramente, angioedema, em associação com o uso de prasugrel em aproximadamente 727.000 pacientes. Alguns casos ocorreram em pacientes com histórico conhecido de hipersensibilidade ao clopidogrel, mas outros não tinham histórico de exposição ao clopidogrel. No momento, o mecanismo para essas reações alérgicas não está claro. O tempo até o início dos sintomas variou de imediatamente após o tratamento até 5-10 dias depois.

Os profissionais de saúde também são recomendados a monitorar quanto a sinais em todos os pacientes, incluindo aqueles com histórico conhecido de reações de hipersensibilidade a tienopiridinas, e informar os pacientes sobre o risco em potencial de reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema, ao prescrever o prasugrel.

Referência:

Drug Safety Update, May 2011, Volume 4, Issue 10, A1, MHRA.
Disponível na Internet no endereço: www.mhra.gov.uk (em inglês).

Rosiglitazona

Estratégia de Avaliação e Mitigação do Risco (EAMR) – Risco de eventos cardiovasculares

EUA. A FDA notificou os profissionais de saúde e o público sobre novas restrições à prescrição e ao uso de medicamentos contendo rosiglitazona. Esses medicamentos para o tratamento de diabetes tipo II são vendidos com os nomes fantasia Avandia®, Avandamet® (contém rosiglitazona e metformina), e Avandaryl® (contém rosiglitazona e glimepirida). Os profissionais de saúde e os pacientes devem se inscrever em um programa especial de forma a prescrever e receber esses medicamentos. A FDA modificou a EAMR para o Avandamet e o Avandaryl porque, anteriormente, a EAMR consistia em apenas um Guia de Medicação. A EAMR, que agora inclui um programa de acesso e distribuição restritos, aplica-se a todos os três produtos com rosiglitazona.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2 de 2011 para obter a suspensão das autorizações de comercialização na Nova Zelândia, o nº 6 de 2010 para obter as novas restrições devido ao risco de eventos cardiovasculares no Canadá e o nº 5 de 2010 para obter a suspensão das autorizações de comercialização na Europa, novas restrições nos Estados Unidos e notificações no banco de dados da OMS Global ICSR.)

Referência:

FDA Drug Safety Communication, US FDA, 18 May 2011.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

Estavudina

Uso apenas quando não há alternativas apropriadas, e pelo período de tempo mais curto possível

Reino Unido. A MHRA alertou que a estavudina (Zerit®) deve ser usada apenas quando não há alternativas apropriadas, e pelo período de tempo mais curto possível, devido a um maior risco de efeitos adversos potencialmente graves em pacientes recebendo estavudina, em comparação com tratamentos alternativos do HIV. A estavudina é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (NRTI) indicada em combinação com outros produtos antirretrovirais para o tratamento da infecção por HIV-1 em adultos e crianças.

A MRHA revisou dados de segurança de todo o mundo (incluindo notificações de casos, estudos clínicos e literatura publicada) com estavudina e descobriu que foram notificados casos de acidose láctica potencialmente fatal, tanto dentro dos primeiros meses do tratamento com estavudina como muito mais

tarde. Um maior risco de lipoatrofia comparado com outros NRTIs também foi identificado. A incidência e a gravidade da lipoatrofia parecem ser cumulativas com o passar do tempo e, com frequência, não é completamente reversível ao parar de tomar a estavudina. A neuropatia periférica também ocorre frequentemente, notificada em até 20% dos pacientes tratados com estavudina. Os pacientes com risco particular são os que têm histórico de neuropatia, ingestão excessiva de álcool, enfraquecimento renal, ou pacientes que tomam isoniazida concomitantemente.

Com base nessa questão de segurança, a MHRA considerou que o equilíbrio de riscos e benefícios da estavudina é favorável apenas em um pequeno e seletivo grupo de pacientes. Portanto, a indicação autorizada da estavudina foi restrita para ser usada somente em indivíduos para os quais não há alternativas apropriadas de tratamento, e apenas pelo período de tempo mais curto possível nessas pessoas.

Os profissionais de saúde também são recomendados a transferir todos os outros pacientes, incluindo os que começaram a tomar e os que continuam tomando estavudina, a uma terapia alternativa apropriada o mais breve possível, bem como a avaliar com frequência os pacientes que tomam estavudina quanto a evidências de toxicidade mitocondrial e descontinuar o tratamento, caso adequado, se ocorrer toxicidade.

Referência:

Drug Safety Update, April 2011, Volume 4, Issue 9, A2, MHRA.

Disponível na Internet no endereço: www.mhra.gov.uk (em inglês).

Tigeciclina

Maior mortalidade em ensaios clínicos – uso apenas quando outros antibióticos forem inadequados

Reino Unido. A MHRA alertou que a tigeciclina (Tygacil®) deve ser usada apenas quando outros antibióticos forem inadequados, porque uma análise dos resultados coletados de ensaios clínicos com a tigeciclina *versus* fármacos comparadores em uma série de infecções mostrou taxas de mortalidade numericamente mais elevadas em pacientes que tomam tigeciclina. A tigeciclina é um antibiótico da classe das gliciliclinas aprovado para o tratamento de infecções complicadas da pele e de tecidos moles, bem como de infecções intra-abdominais complicadas.

O detentor da autorização da tigeciclina concluiu uma análise abrangente dos resultados de todos os ensaios de fases 3 e 4 nas indicações aprovadas (infecções complicadas da pele e de tecidos moles e infecções intra-abdominais complicadas). Houve morte em 2,3% (52 de 2.216) dos pacientes que tomavam tigeciclina e 1,5% (33 de 2.206) dos pacientes receberam fármacos comparadores.

Uma análise mais ampla, que acresceu os resultados de ensaios sobre o uso de tigeciclina em indicações não aprovadas (infecções de pé diabético, pneumonia nosocomial e tratamento de patógenos resistentes) também mostrou taxas de mortalidade gerais numericamente mais altas em pacientes tratados com tigeciclina *versus* pacientes tratados com comparadores ativos.

A MHRA explicou que a causa dessas descobertas é desconhecida. Não pode ser excluída a possibilidade de que a tigeciclina tenha uma eficácia mais fraca e/ ou um perfil de segurança mais baixo do que os fármacos comparadores. Os pacientes que desenvolverem superinfecções, particularmente pneumonia nosocomial, parecem correr um risco particular de ter um resultado insatisfatório, incluindo morte.

Alertam-se os profissionais de saúde que foram notificadas taxas de mortalidade numericamente mais elevadas em pacientes tratados com tigeciclina em estudos clínicos em indicações aprovadas e não aprovadas, em comparação com pacientes tratados com outros agentes antibacterianos. Os pacientes que desenvolverem superinfecções, particularmente pneumonia nosocomial, parecem correr um risco particular de ter um resultado insatisfatório. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de superinfecções. Se houver indicação médica, os pacientes devem ser transferidos para um tratamento com um antibiótico alternativo que tenha se mostrado eficaz no tratamento da infecção específica.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 5 de 2010 para obter a mudança de bula devido a um maior risco de morte nos Estados Unidos.)

Referência:

Drug Safety Update, April 2011, Volume 4, Issue 9, A1, MHRA.

Disponível na Internet no endereço: www.mhra.gov.uk (em inglês).

Hiponatremia induzida por medicamento

Austrália. A TGA notificou que diuréticos, antidepressivos, antiepiléticos e anti-hipertensivos aparecem frequentemente como causas suspeitas de reações adversas em notificações à Agência. A hiponatremia, definida como sódio sérico abaixo de 135 mmol/L, é causada frequentemente por medicamentos, sendo os diuréticos, os antidepressivos e os antiepiléticos alguns dos mais envolvidos.

Entre janeiro de 2009 e 2011, a TGA recebeu 136 notificações de hiponatremia. Aparecem em muitas notificações os medicamentos bem conhecidos como sendo associados à hiponatremia. Os fármacos envolvidos nas notificações de hiponatremia à TGA foram os seguintes:

Diuréticos com tiazida:	47
Anti-hipertensivos:	
Bloqueador do receptor da angiotensina:	28
Inibidor da ECA:	23
Antidepressivos:	
Inibidor seletivo da recaptção da serotonina:	22
Inibidor da recaptção da serotonina-noradrenalina:	20
Receptor da angiotensina:	7
Carbamazepina:	13

Similarmente às notificações de hiponatremia recebidas entre maio de 2005 e outubro de 2008, três combinações de fármacos são suspeitas em muitas notificações, incluindo a combinação de um diurético com um inibidor da ECA ou um bloqueador do receptor da angiotensina aparecendo em 41 notificações. Pouco mais da metade das notificações, 56% (76), descreveram pacientes a partir de 70 anos de idade e 64% (49) destes eram mulheres. A idade avançada é reconhecida como fator de risco de hiponatremia. Os sintomas comumente relatados com a hiponatremia foram confusão, tontura, desidratação, náusea e vômito, embora várias notificações descrevam hiponatremia assintomática detectada em testes rotineiros de laboratório.

Referência:

Medicines Safety Update Vol 2, No 2 April 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.tga.gov.au (em inglês).

Imunoglobulina Subcutânea (Humana)

Risco de eventos trombóticos com uso subcutâneo ou intravenoso inapropriado

Canadá. A Health Canada e a CSL Behring Canada, Inc. informaram que as notificações pós-comercialização indicam uma associação de eventos trombóticos graves, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e derrame, com o uso de Imunoglobulina Subcutânea (Humana) (Vivaglobin®). Enfatiza-se também que o produto deve ser administrado somente via subcutânea e que a administração por outras vias não é autorizada e pode aumentar o risco de eventos trombóticos. A Imunoglobulina Subcutânea (Humana) é autorizada para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com deficiência imune primária (DIP).

Referência:

Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 11 April 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.hc-sc.gc.ca (em inglês).

Lenalidomida

Investigação do risco de segundas malignidades primárias em mieloma

Reino Unido. A MHRA alertou que o uso de lenalidomida (Revlimid®) em pacientes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado ou para outras indicações não autorizadas não é recomendado e avisou que os profissionais de saúde devem estar atentos quanto à ocorrência de segundas malignidades primárias, e devem notificar tais eventos imediatamente. A lenalidomida é autorizada em combinação com a dexametasona para o tratamento de mieloma múltiplo em pacientes que receberam ao menos um tratamento anterior. A lenalidomida é um agente imunomodulatório similar à talidomida, que possui propriedades antineoplásicas, antiangiogênicas e antieritropoiéticas.

A MHRA explicou que os dados desses três grandes ensaios clínicos controlados que investigaram o uso de lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo há pouco diagnosticado mostraram recentemente um sinal de um aparente excesso de segundas malignidades primárias em pacientes tratados com lenalidomida. Essa população do tratamento não se encaixa na indicação autorizada atualmente para esse fármaco. Nesses ensaios, as malignidades foram principalmente hematológicas. Com base nessa observação, está sendo feita uma revisão do equilíbrio entre riscos e benefícios da lenalidomida em sua indicação autorizada na União Europeia. Entretanto, no momento, não é possível concluir que o risco tenha sido estabelecido categoricamente ou que o risco é igualmente relevante para a indicação autorizada. Contudo, os novos dados enfatizam a importância de adesão à indicação autorizada.

A MHRA faz as seguintes recomendações aos profissionais de saúde:

- No momento, não há recomendação para atrasar, modificar ou restringir o uso de lenalidomida em pacientes tratados para a indicação autorizada na UE.
- O uso da lenalidomida em indicações não autorizadas não é recomendado; os profissionais de saúde devem considerar cuidadosamente o equilíbrio entre riscos e benefícios de qualquer uso não indicado.
- Os ensaios atuais da lenalidomida como fármaco experimental estão sendo monitorados periodicamente quanto à segurança, e a investigação do sinal de segundas malignidades primárias não afeta o cadastramento ou a participação nesses ensaios.
- Os profissionais de saúde devem estar atentos à ocorrência de segundas malignidades primárias, e devem notificar tais eventos imediatamente.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2 de 2011 para obter informações sobre o risco de trombose e tromboembolismo no Reino Unido.)

Referência:

Drug Safety Update, May 2011, Volume 4, Issue 10, A2, MHRA.
Disponível na Internet no endereço: www.mhra.gov.uk (em inglês).

Beta Agonistas de Longa Duração (LABAs)

Uso com corticosteróides sendo avaliado

EUA. A FDA anunciou sua exigência aos fabricantes de LABAs a conduzirem cinco ensaios clínicos controlados aleatórios do tipo duplo-cego, comparando a adição de LABAs a corticosteróides inalados *versus* corticosteróides inalados sozinhos, para avaliar ainda mais a segurança dos Beta Agonistas de Longa Duração (LABAs) quando usados em combinação com corticosteróides inalados para o tratamento da asma. Os ensaios clínicos começarão em 2011 e a FDA espera receber os resultados em 2017.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 4 de 2010 para obter as novas recomendações incluídas na bula nos Estados Unidos.)

Referência:

FDA Drug Safety Communication, US FDA, 15 April 2011.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

Natalizumabe

Atualização das informações aos profissionais de saúde sobre o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva

EUA. A FDA atualizou as Informações de Prescrição do natalizumabe (Tysabri®) para acrescentar novas informações sobre o tamanho do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), uma infecção cerebral rara, porém grave, associada ao uso do natalizumabe para o tratamento de esclerose múltipla (EM) e doença de Crohn. A atualização inclui novas informações de segurança sobre pacientes que tomaram outros fármacos que suprimem o sistema imunológico, que podem correr maior risco de desenvolver LMP. O natalizumabe, em uma classe de medicações chamada de imunomoduladores, foi aprovado pela FDA para o tratamento de formas recorrentes de EM desde novembro de 2004, bem como para o tratamento da doença de Crohn moderada a gravemente ativa desde janeiro de 2008. A bula revista inclui uma tabela resumindo as taxas de LMP com o uso de natalizumabe, de acordo com o número de infusões (há quanto tempo o fármaco é usado ou a duração da exposição), e informações sobre um fator de risco de LMP recentemente identificado.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 2 de 2010 para obter as atualizações sobre o risco de LMP e SIRI no Reino Unido e nos Estados Unidos, o nº 1 de 2010 para obter as recomendações de novas medidas para minimizar o risco de LMP na Europa, e o nº 3 de 2010 para atualizações sobre o risco de LMP no Canadá.)

Referência:

FDA Drug Safety Communication, US FDA, 22 April 2011.

Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

Bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral (TNF), azatioprina e/ ou mercaptopurina

Atualização das notificações de Linfoma Hepatoesplênico de Células T em adolescentes e adultos jovens

EUA. A FDA informou os profissionais de saúde que continua recebendo notificações de Linfoma Hepatoesplênico de Células T (HSTCL), primariamente em adolescentes e adultos jovens sendo tratados para doença de Crohn e colite ulcerativa com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), e também com azatioprina e/ ou mercaptopurina. Os bloqueadores de TNF incluem o infliximabe (Remicade®), etanercepte (Enbrel®), adalimumabe (Humira®), certolizumabe pegol (Cimzia®) e golimumabe (Simponi®).

A FDA explicou que a maioria dos casos notificados ocorreu em pacientes tratados para doença de Crohn ou colite ulcerativa, mas também incluiu um paciente tratado para psoríase e dois pacientes tratados para artrite reumatóide.

Embora a maior parte dos casos de HSTCL tenha ocorrido em pacientes tratados com uma combinação de medicamentos conhecidas por suprimir o sistema imunológico, incluindo bloqueadores de TNF, azatioprina e/ ou mercaptopurina, houve casos notificados em pacientes recebendo somente azatioprina ou mercaptopurina.

As recomendações da FDA aos profissionais de saúde incluem os seguintes pontos:

- Educar os pacientes e as pessoas que cuidam deles quanto aos sinais e sintomas de malignidades, como HSTCL, de modo que estejam cientes deles e possam buscar avaliação e tratamento de quaisquer sinais ou sintomas. Estes podem incluir esplenomegalia, hepatomegalia, dor abdominal, febre persistente, sudorese noturna e perda de peso.
- Observar o surgimento de malignidades quando um paciente tiver sido tratado com bloqueadores de TNF, azatioprina e/ ou mercaptopurina.
- Saber que as pessoas com artrite reumatóide, doença de Crohn, espondilite ancilósante, artrite psoriática e psoríase em placas podem ter mais probabilidade de desenvolver linfoma do que a população norte-americana em geral. Portanto, pode ser difícil medir o risco acrescido de bloqueadores de TNF, azatioprina e/ ou mercaptopurina. Deve ser considerada a medicação profilática trombótica apropriada durante o tratamento com lenalidomida, particularmente em pacientes com múltiplos fatores de risco para trombose, após avaliação cuidadosa do equilíbrio entre riscos e benefícios em cada paciente.

(Ver Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 5 de 2009 para obter a notificação sobre o risco maior de linfoma e outras malignidades nos Estados Unidos e no Canadá, bem como notificações no banco de dados da OMS Global ICSR.)

Referência:

FDA Drug Safety Communication, US FDA, 14 April 2011.
Disponível na Internet no endereço: www.fda.gov (em inglês).

ARTIGOS

Os artigos deste boletim se encontram no original em inglês, disponíveis no endereço:
http://www.who.int/medicines/publications/PharmNew3_2011.pdf