

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 "colaboradores" e outras fontes, tais como boletins e jornais 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, 2007
Notícias & Edições

Três temas nesta edição merecem um destaque especial: nelfinavir, nimesulida, e lumiracoxibe. O nelfinavir foi suspenso em agosto de 2007 na Europa, quando vários lotes do princípio ativo estavam contaminados com etilmetanosulfonato, uma conhecida substância genotóxica. A agência europeia de medicamentos (EMA) restabeleceu a autorização de comercialização na Europa, tendo se assegurado de que a contaminação foi eliminada e de que as produções futuras do nelfinavir cumpririam os padrões de qualidade estabelecidos. Em maio de 2007, o *Irish Medicines Board* (IMB) suspendeu a comercialização da nimesulida na Irlanda. (O IMB também apresentou a nimesulida como medicamento de atual interesse na 30ª Reunião Anual dos Centros de Nacionais de Farmacovigilância, em Buenos Aires, Argentina, em outubro de 2007; um relatório sobre esta reunião será incluído na próxima edição da revista.) O EMA, por outro lado, concluiu recentemente que os dados atuais não embasam uma retirada completa da nimesulida do mercado, apenas restringe o seu uso. Reações de hepatotoxicidade provocaram várias medidas regulatórias para o lumiracoxibe: alguns países favoreceram a suspensão da comercialização, enquanto outros mantiveram a menor dose do medicamento no mercado. A farmacovigilância, em cenários de recursos limitados, encara diversos desafios, inclusive a ausência de pessoal qualificado. Recentemente, a OMS organizou um curso para consultores em Gana: a idéia foi de criar um conjunto de expertos em farmacovigilância que poderiam fornecer serviços de consultoria para a farmacovigilância na África. Uma nota sobre este treinamento esta inclusa nesta edição.

A tradução do texto original em inglês tem caráter apenas informativo, qualquer inconsistência no texto prevalecerá o texto original em inglês.

Conteúdo

Assuntos de Regulação
Segurança de Medicamentos

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

FORMULAÇÕES PARA TOSSE CONTENDO CLOBUTINOL - retiradas devido a efeitos adversos cardíacos	3
DESCONGESTIONANTES NASAIS CONTENDO EFEDRINA E PSEUDOEFEDEDRINA - produtos de venda livre devem ter maior controle	3
EXENATIDA - notificações de pancreatite aguda, bula deve ser atualizada.....	3
HALOPERIDOL - bula atualizada sobre risco de <i>torsades de pointes</i>	3
LUMIRACOXIBE - risco de hepatotoxicidade grave	4
NELFINAVIR - guia sobre impureza de processo na América do Norte, licença restabelecida na Europa.....	4
NIMESULIDA - uso restrito recomendado	5
INIBIDORES DA PDE5 - notificações de diminuição ou perda da audição súbitas	5
PERGOLIDA - retirada no Canadá.....	5
FORMULAÇÕES DE TALCO PARA PLEURODESE - devem ser tratadas como medicamentos.....	5

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS - não estão livres de efeitos extrapiramidais	6
BISFOSFONATOS - revisão recente dos dados de fibrilação atrial	6
CALABASH CHALK (ARGILA) - pode representar risco para mulheres grávidas ou em amamentação	6
PRATA COLOIDAL - riscos à saúde associados com a ingestão crônica	7
DULOXETINA - risco de pensamento suicida	7
ETONOGESTREL - notificações de gravidez não desejada.....	7
COMPRIMIDOS BUCAIS DE FENTANIL - óbitos por uso inapropriado	8
LOPINAVER/RITONAVIR - cuidado com overdose acidental em crianças.....	8
SIBUTRAMINA - contra-indicações devem ser estritamente seguidas.....	8
ÁCIDO ZOLEDRÔNICO - deve ser administrado somente por via endovenosa	8
ZOLPIDEM - notificações de sonambulismo.....	8

FORMULAÇÕES PARA TOSSE CONTENDO CLOBUTINOL

Retiradas devido a efeitos adversos cardíacos

Europa, Mundo. A *European Medicines Agency* (EMA) recomendou a retirada da autorização de comercialização de medicamentos para tosse contendo clobutinol (1). Esta recomendação foi baseada em uma revisão da segurança do clobutinol realizada pela agência e sua conclusão que os benefícios dos medicamentos contendo clobutinol não mais superam os seus riscos. Em 2007, a autoridade regulatória de medicamentos da Alemanha suspendeu a autorização de comercialização de medicamentos contendo clobutinol, baseada em informações fornecidas pelo fabricante (Boehringer Ingelheim) afirmando que o clobutinol foi relacionado com efeitos adversos cardíacos. A *Boehringer Ingelheim* compartilhou os resultados preliminares de um estudo realizado em pacientes saudáveis; estes resultados mostraram que o uso do clobutinol levava ao prolongamento do intervalo QT. O *Committee on Medicinal Products for Human Use* (CHMP) revisou todas as informações disponíveis sobre a segurança do clobutinol e concluiu que:

- o uso do clobutinol está relacionado com um risco claro de prolongamento do intervalo QT
- este risco aumenta quando o paciente ingere altas doses do medicamento

A EMA alerta que:

- pacientes que atualmente utilizam o clobutinol devem consultar seus médicos ou farmacêuticos para discutirem tratamentos alternativos;
- o risco relacionado à terapia com clobutinol é temporário, sendo assim, não há risco para pacientes que utilizaram o medicamento no passado; e
- prescritores não devem emitir nenhuma nova prescrição para o clobutinol.

Em setembro de 2007, os laboratórios da *Boehringer Ingelheim* anunciaram sua decisão de retirar voluntariamente o produto *Silomat* do mercado mundial (2).

Referência:

1. *Press Release. EMA, 18 October 2007 (www.emea.europa.eu).*

2. *Letter to prescribers. AFSSAPS, 4 September 2007 (http://agmed.sante.gouv.fr).*

DESCONGESTIONANTES NASAIS CONTENDO EFEDRINA E PSEUDOEFEDRINA

Produtos de venda livre devem ter maior controle

Reino Unido. A *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) anunciou hoje que a pseudoefedrina e a efedrina contidas em descongestionantes nasais de medicamentos para gripe e tosse devem passar por maior controle. Esta decisão segue uma consulta pública iniciada pelo MHRA, por haver uma preocupação aumentada sobre o potencial para a pseudoefedrina e a efedrina serem adquiridas em medicamentos de venda livre (OTC) e usadas na fabricação ilegal de metilanfetamina (*crystal meth*). O CHMP recomendou que embalagens grandes de pseudoefedrina e efedrina devem ser substituídas por embalagens menores de 720 mg (o equivalente a 12 comprimidos ou cápsulas de 60 mg ou 24 comprimidos ou cápsulas de 30 mg) e que haja um limite de venda de uma embalagem por cliente. O comitê também recomendou que a venda seja realizada por um farmacêutico. O status legal de produtos contendo pseudoefedrina e efedrina deve ser reclassificado de “medicamentos de venda livre” para “medicamentos com venda sob prescrição médica”, no período de 24 meses (2009), ou antes, se necessário, a menos que o risco do uso indevido destes medicamentos OTC na fabricação ilegal de metilanfetamina seja contido pelas medidas citadas.

Referência:

Press Release. MHRA, 29 August 2007 (www.mhra.gov.uk).

EXENATIDA

Notificações de pancreatite aguda, bula deve ser atualizada

EUA. O FDA alerta que algumas notificações pós-comercialização sugerem uma associação entre pancreatite aguda e o uso de exenatida (*Byetta*). A exenatida é o primeiro de uma nova classe de medicamentos (miméticos da incretina) aprovados para o tratamento da diabetes tipo 2. Ela é utilizada sob a forma injetável (SC), tanto com sulfoniluréias, quanto com metformina ou com as tiazolidinedionas, e aumenta a síntese e secreção da insulina na presença de glicose. O FDA recebeu 30 notificações pós-comercialização de pancreatite aguda em pacientes tratados com a exenatida (*Byetta*), 27 dos 30 pacientes tinham, no mínimo, um outro fator de risco para pancreatite aguda, tais como: cálculos biliares, hipertrigliceridemia grave, e uso de álcool. Em seis pacientes, os sintomas de pancreatite iniciaram ou pioraram logo após o aumento da dose de exenatida de 5 microgramas, duas vezes ao dia, para 10 microgramas, duas vezes ao dia. Vinte e um pacientes foram hospitalizados. Não houve

notificações de pancreatite hemorrágica ou necrosante. No entanto, cinco pacientes desenvolveram complicações graves, incluindo: desidratação e insuficiência renal; suspeita de pseudo-obstrução intestinal; celulite; e ascite. Vinte e duas das 30 notificações indicaram a melhora dos pacientes após a suspensão da exenatida (Byetta). Detalhes de três notificações indicaram que os sintomas da pancreatite aguda voltaram com a reintrodução da exenatida. Náusea e vômito voltaram em dois pacientes quando a exenatida foi reiniciada. Em um terceiro paciente, a dor abdominal voltou quando a exenatida foi retomada e cessou com a interrupção definitiva do medicamento. A agência aconselha os profissionais de saúde a instruírem os pacientes que utilizam a exenatida para que procurem cuidado médico imediato se eles apresentarem dor abdominal grave persistente e inexplicável, acompanhada ou não por vômito. Se a suspeita de pancreatite for confirmada, a exenatida não deve ser retomada, a menos que uma etiologia diferente seja identificada. O FDA solicitou ao fabricante (Amylin Pharmaceuticals, Inc) que incluísse informações sobre a pancreatite aguda na seção "Precauções" da bula do produto.

Referência:

Information for health-care professionals. US FDA, 16 October 2007 (www.fda.gov).

HALOPERIDOL

Bula atualizada sobre risco de *torsades de pointes*

EUA. O FDA informou que a bula do haloperidol (Haldol, Haldol Decanoato, e Haldol Lactato) foi revisada para considerar o risco de *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT, em pacientes tratados com o medicamento. A agência explica que as alterações na bula foram causadas por uma série de notificações de morte súbita, *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT, em pacientes que receberam tratamento com haloperidol, especialmente quando administrado por via endovenosa, ou em doses maiores que as recomendadas. A seção atualizada de Alertas afirma que doses maiores e a administração endovenosa do haloperidol parecem estar relacionadas com um maior risco de *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT. Cuidado especial é recomendado em pacientes que tenham outras condições que podem levar ao prolongamento do intervalo QT (tais como desequilíbrio eletrolítico), possuam anormalidades cardíacas primárias, hipotireoidismo, síndrome familiar do QT longo, ou que utilizem medicamentos conhecidos de prolongar o intervalo QT. A monitoração do ECG é recomendada se o haloperidol for administrado por via endovenosa. A seção de Alertas também afirma que o haloperidol não é aprovado para administração endovenosa. Notificações na base de dados da OMS: Haloperidol: QT prolongado – 57; *Torsades de pointes* – 62; Haloperidol decanoato: QT prolongado – 3; *Torsades de pointes* – 1; Haloperidol lactato: QT prolongado – 1.

Referência:

Information for health-care professionals. US FDA, September 2007 (www.fda.gov).

LUMIRACOXIBE

Risco de hepatotoxicidade grave

O lumiracoxibe (Prexige) é um antiinflamatório não esteroideal (AINE) seletivo da COX-2 utilizado para tratar os sintomas de dor da osteoartrite dos joelhos e quadris, em uma dose de 100 mg por dia. Ele foi aprovado em mais de 50 países no mundo e foi lançado primeiramente no Brasil, em 2005. A preocupação a cerca deste medicamento cresceu após notificações raras de efeitos hepáticos graves, a maioria relacionada com doses diárias maiores que as autorizadas para o tratamento da osteoartrite. Algumas notificações pós-comercialização de efeitos adversos hepáticos graves foram notificadas em diferentes países pelo mundo. Alguns países reagiram com medidas regulatórias específicas:

Austrália (1). Em agosto de 2007, o *Australia's Therapeutic Goods Administration* (TGA) cancelou o registro do lumiracoxibe devido a notificações de efeitos adversos hepáticos graves associados com o uso deste medicamento. Em 10 de agosto deste ano, o TGA recebeu oito notificações de reações adversas hepáticas graves relacionadas com o lumiracoxibe, incluindo dois óbitos e dois transplantes hepáticos. Estas notificações foram investigadas em caráter de urgência pelo TGA e seu comitê consultivo, o *Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC). O ADRAC recomendou, então, o cancelamento do registro do lumiracoxibe "devido à gravidade dos efeitos adversos notificados associados com este medicamento". O TGA aconselha os pacientes a descontinuarem o uso do Lumiracoxibe imediatamente, e discutirem tratamentos alternativos com seus médicos.

Canadá (2). A *Health Canada* revisou todos os dados de segurança e eficácia para o lumiracoxibe fornecidos pela Novartis e concluiu que o risco de hepatotoxicidade grave associado com o uso de lumiracoxibe não pode ser segura e eficazmente controlado. Desta forma, a *Health Canada* solicitou à Novartis que interrompesse a venda do Lumiracoxibe no Canadá. Condizente com esta decisão de interromper as vendas e comércio do Lumiracoxibe, a Novartis solicita aos farmacêuticos canadenses e distribuidores que retornem o produto à empresa. Pacientes que utilizam o lumiracoxibe foram aconselhados a descontinuar o tratamento e contatar seus médicos para discutirem terapias alternativas. Os prescritores são aconselhados a:

- Não iniciar o tratamento em novos pacientes;
- Informar seus pacientes para que interrompam o uso do lumiracoxibe;
- Revisar opções de tratamento para seus pacientes que atualmente utilizam o lumiracoxibe.

Os farmacêuticos são aconselhados a:

- Não dispensar prescrições de lumiracoxibe;
- Informar seus pacientes para que interrompam o uso do lumiracoxibe e procurem seus médicos.

Os consumidores são aconselhados a devolverem seus produtos à farmácia.

Neva Zelândia (3). A agência regulatória cancelou a autorização de comercialização para os comprimidos de 200 mg e 400 mg de lumiracoxibe para uso em condições agudas, mas manteve as licenças para o comprimido de 100 mg, uma vez ao dia, no tratamento de osteoartrite.

Turquia (3). A Turquia suspendeu a autorização de comercialização dos comprimidos de 100 mg de lumiracoxibe, até uma próxima revisão.

Reino Unido (3). A preocupação a cerca deste medicamento cresceu após notificações raras de efeitos hepáticos graves, a maioria relacionada com doses diárias maiores que as autorizadas no Reino Unido. Após consulta ao MHRA e outras autoridades regulatórias da Europa, o fabricante do medicamento para osteoartrite, lumiracoxibe (Prexige), escreveu aos profissionais de saúde para informá-los das novas restrições na prescrição do lumiracoxibe. Um resumo do último comunicado do MHRA inclui o seguinte: O lumiracoxibe não deve ser utilizado em pacientes com problemas hepáticos ou histórico de problemas hepáticos, naqueles que utilizarem outros medicamentos que podem causar problemas hepáticos, ou naqueles com história prévia de reações hepáticas induzidas por medicamentos. Testes sanguíneos para testar a função hepática são necessários antes de se iniciar o tratamento, em intervalos mensais durante o tratamento, e a qualquer momento, se houver suspeita de problemas hepáticos. Os pacientes que já estiverem utilizando o lumiracoxibe devem ter seu tratamento revisado, assim que possível. Testes sanguíneos devem ser realizados se a continuação do tratamento for considerada apropriada. Não exceder 100 mg por dia e usar pelo menor período de tempo possível para controlar os sintomas.

Notificações na base de dados da OMS: Função Hepática anormal – 3.

Referência:

1. *Media Statement. Therapeutics Goods Administration, 11 August 2007 (www.tga.gov.au).*
2. *'Dear Health-care Professional' letter from Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 3 October 2007 (www.hc-sc.gc.ca).*
3. *Lumiracoxib and liver adverse reactions: MHRA, updated 24 October 2007 (www.mhra.gov.uk).*

NELFINAVIR

Guia sobre impureza de processo na América do Norte, licença restabelecida na Europa

Canadá (1). A Pfizer em parceria com a *Health Canada* notificou os profissionais de saúde sobre a presença de pequena quantidade de etilmetanosulfato (EMS), uma impureza relacionada ao processo, no nelfinavir (Viracept) e forneceu um guia sobre o uso de nelfinavir (Viracept) em pacientes, incluindo mulheres grávidas e pacientes pediátricos. O nelfinavir foi retirado do Mercado europeu pela Roche Ltda em junho de 2007. (ver WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007), devido à detecção de altos níveis de EMS em alguns produtos de lá. No produto canadense (a fonte da matéria prima é diferente daquela dos produtos europeus), o nível de exposição é mais de 200 vezes menor que aquele achado na Europa. O EMS é um carcinógeno humano potencial. Dados de estudos com animais indicam que o EMS é teratogênico, mutagênico e carcinogênico. No entanto, não existem dados com humanos. Os estudos com animais não necessariamente predizem os riscos para os humanos. No momento, a Pfizer aconselha que os médicos considerem os riscos e benefícios ao se prescrever o nelfinavir para seus pacientes adultos infectados com HIV. Em geral, a *Health Canada* recomenda que os pacientes infectados com HIV tenham o nelfinavir trocado por uma terapia alternativa, se isto for seguro. Profissionais de saúde devem facilitar o acesso para estes pacientes. No entanto, os pacientes não devem parar de utilizar o nelfinavir sem antes consultar seus médicos. Mulheres grávidas e crianças podem ser mais susceptíveis aos riscos do EMS e devem ter sua medicação trocada por terapias alternativas, assim que isto for clinicamente possível. O nelfinavir não deve ser prescrito para adultos ou crianças que precisem iniciar uma terapia. Os farmacêuticos devem notificar os médicos que tratam de HIV quando seus pacientes solicitarem outra remessa de nelfinavir com prescrições antigas. Os pacientes que utilizam o nelfinavir devem procurar seus médicos para discutir se continuam com o medicamento ou se trocam por uma outra terapia. Para pacientes sem outras opções de tratamento, a *Health Canada* e a Pfizer concordam que, nesta situação, a relação benefício/risco permanece positiva para o uso continuado do nelfinavir. Os níveis que atualmente são considerados aceitáveis para exposição em longo prazo de EMS sugerem um risco teórico de câncer em adultos aumentado de menos de um caso por 100 000 pacientes expostos. Enquanto não existem dados sobre o impacto de altos níveis de EMS em humanos, estimativas de dados *in-vitro* e com animais sugerem que as concentrações de EMS atualmente encontradas nas formulações canadenses podem resultar em risco de câncer em adultos na faixa de 1 a 17 casos por 100 000 pacientes expostos durante a vida. As estimativas atuais da incidência anterior de câncer na população com HIV é de cerca de 20 a 30 casos por 1000 pacientes-ano. A Pfizer trabalha com a *Health Canada* para limitar prospectivamente os níveis de EMS no nelfinavir, enquanto considera as necessidades imediatas dos pacientes na terapia. Mais informações relevantes serão fornecidas assim que estiverem disponíveis. **EUA (2).** A Pfizer emitiu uma carta aos profissionais de saúde considerando a presença de EMS relacionado ao processo no nelfinavir (Viracept), comprimidos de 250 mg e 625 mg, e no nelfinavir, pó para suspensão oral, nos EUA. A carta foi provocada pela detecção de concentrações excessivas de EMS no nelfinavir fabricado pela Roche em junho de 2007; o FDA e a Pfizer concordaram sobre novos limites para o EMS fabricado pela Pfizer e comercializado nos EUA. Testes mostraram que os níveis de EMS eram substancialmente

menores que aqueles que levaram ao recolhimento da Roche. No momento, a Pfizer aconselha que pacientes pediátricos e mulheres grávidas iniciando o tratamento anti-HIV não devem receber protocolos contendo nelfinavir. O FDA e a Pfizer determinaram que a relação benefício-risco permanece favorável para pacientes pediátricos estáveis em protocolos baseados no nelfinavir e que eles devem continuar recebendo o medicamento. Mulheres grávidas devem trocar o nelfinavir por uma terapia antiretroviral alternativa, até que a especificação para exposição ao EMS em longo prazo seja melhor definida. No entanto, para aquelas mulheres sem opções de tratamento, o FDA e a Pfizer concordam que a relação benefício-risco para continuar o tratamento com nelfinavir permanece favorável. **Europa (3)**. A autorização de comercialização do nelfinavir foi suspensa em 6 de agosto de 2007, na Europa, durante o processo de fabricação de vários lotes da substância ativa com a presença de EMS. O *European Medicines Agency's Committee on Medicinal Products for Human Use* (CHMP) avaliou, então, as medidas corretivas e preventivas tomadas pela Roche, fabricante do nelfinavir na Europa. O CHMP está seguro de que a causa da contaminação foi eliminada e de que as novas produções do nelfinavir alcançarão os parâmetros de qualidade estabelecidos. O CHMP, consequentemente, recomendou a revogação da suspensão da autorização de comercialização do nelfinavir na Europa. A Roche pretende reabastecer o mercado assim que possível. A Roche informou que o tempo para o reabastecimento pode variar de país para país, e é provável que leve poucos meses para que o medicamento esteja totalmente disponível para prescritores e pacientes.

Referência:

1. 'Dear Health-care Professional' letter from Pfizer Canada Inc. 10 September 2007 (www.hc-sc.gc.ca).
2. 'Dear Health-care Professional' letter from Pfizer Inc. 10 September 2007 (www.fda.gov).
3. Press Release. EMEA, 20 September 2007 (www.emea.europa.eu).

NIMESULIDA

Uso restrito recomendado

Europa. A EMEA completou uma revisão dos dados de segurança hepática para os produtos médicos contendo nimesulida. A agência informa que os benefícios deste medicamento ainda superam os riscos, mas recomenda que o tempo de uso dos produtos contendo nimesulida seja restringido, a fim de minimizar os riscos de dano hepático. O CHMP afirmou que os dados disponíveis não embasam a suspensão de todas as autorizações de comercialização na Europa. No entanto, também concluiu que a autorização de comercialização deve ser alterada, e a informação atual para médicos e pacientes deve ser ajustada para reduzir o risco de dano hepático. (Em maio de 2007, o *Irish Medicines Board* anunciou a suspensão de comercialização da nimesulida oral na Irlanda e a OMS emitiu um alerta do sistema de troca de informações. Ver WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007).

Referência:

- Questions and answers on the CHMP recommendation on nimesulide-containing medicines.* EMEA, 21 September 2007 (www.emea.europa.eu).

INIBIDORES DA PDE5

Notificações de diminuição ou perda da audição súbitas

EUA. O FDA informou os profissionais de saúde sobre notificações de diminuição ou perda da audição súbitas após o uso de inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra), tadalafila (Cialis), para o tratamento de disfunção erétil, e citrato de sildenafil (Revatio) para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar. Em alguns casos, a perda súbita da audição foi acompanhada por zumbido e tontura. O acompanhamento médico destes casos foi frequentemente limitado, o que torna difícil concluir se a perda da audição foi causada por um dos medicamentos, por uma condição médica pré-existente, por outros fatores de risco para perda de audição, ou pela combinação destes ou outros fatores. As seções de Precauções e Reações Adversas da bula aprovada para os produtos Viagra, Levitra, e Cialis foram revisadas. O FDA trabalha em parceria com o fabricante para revisar a bula do Revatio.

Referência:

- Health-care Professional Information.* US FDA, 10 October 2007 (www.fda.gov).

PERGOLIDA

Retirada no Canadá

Canadá. A Eli Lilly cessou as vendas da pergolida [Permax] no Canadá, em 30 de agosto de 2007. De acordo com a Eli Lilly, não há evidências suficientes que comprovem a valvulopatia em usuários de pergolida. A empresa aconselhou os profissionais de saúde para que trocassem a medicação dos usuários de pergolida gradualmente por um tratamento alternativo para a doença de Parkinson, o quanto antes possível, e para que não iniciassem um tratamento com pergolida em novos pacientes. A pergolida deve ter sua dose reduzida gradualmente durante várias semanas, a fim de prevenir eventos adversos graves relacionados com a interrupção abrupta do tratamento e a recorrência dos sintomas da condição pré-existente. A interrupção abrupta do tratamento com pergolida pode levar a eventos adversos, tais como: alucinações, sintomas da síndrome neuroléptica maligna like e confusão. A Eli Lilly aconselhou os

pacientes a não interromperem o tratamento com pergolida por conta própria e a procurarem seus médicos o quanto antes, para discutirem tratamentos alternativos. (Ver WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007 para decisões voluntárias anteriores dos fabricantes de recolher a pergolida).

Referência:

'Dear Health-care Professional' letter from Eli Lilly Canada Inc. August 2007(www.hc-sc.gc.ca).

FORMULAÇÕES DE TALCO PARA PLEURODESE

Devem ser tratadas como medicamentos

Reino Unido. O MHRA afirmou que as formulações de talco usadas para pleurodese devem ser tratadas como produtos médicos, já que elas provocam uma reação inflamatória no tecido local através de uma resposta metabólica imunológica, após a exposição ao talco. Sendo assim, o MHRA considera que estas formulações não são correlatos e pretende tratá-las como medicamentos que necessitarão de uma autorização de fabricação, a partir de janeiro de 2008. No entanto, neste meio tempo, como não existem formulações de talco licenciadas para uso em pleurodese, estes produtos podem ser prescritos por profissionais de saúde, como medicamentos sem registro, para necessidades clínicas especiais de pacientes sob sua responsabilidade direta.

Referência:

Drug Alert. MHRA, 10 October 2007 (www.mhra.gov.uk).

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

Não estão livres de efeitos extrapiramidais

Austrália. De acordo com o *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC), os antipsicóticos atípicos podem ter uma propensão menor para causar efeitos adversos extrapiramidais (EAE), quando comparados com antipsicóticos típicos, mas eles não estão livres de EAE. Na base de dados do ADRAC, existe uma incidência menor de EAE relacionados com antipsicóticos atípicos, comparados ao haloperidol (ver tabela 1). No entanto, a agência pediu cautela ao interpretar estes dados, já que as notificações de antipsicóticos atípicos podem ser distorcidas pela exposição prévia aos antipsicóticos típicos.

Notificações de EAE com antipsicóticos		
	Notificações de EAE	Total de notificações
Aripiprazol	33	147
Risperidona	159	812
Quetiapina	42	315
Olanzapina	129	1203
Clozapina	70	3775
Haloperidol	321	753

Tabela 1. Notificações de EAE com antipsicóticos

As reações adversas notificadas mais comuns incluíram: distonia, discinesia, acatisia e outras distúrbios extrapiramidais não especificadas. Cerca de um terço dos pacientes não havia melhorado na época das notificações.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(4): 15 August 2007.

BISFOSFONATOS

Revisão recente dos dados de fibrilação atrial

EUA. O FDA emitiu um comunicado a respeito da revisão em andamento sobre a associação entre o uso de bifosfonatos e a ocorrência de fibrilação atrial (FA). Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos usados principalmente para aumentar a massa óssea e reduzir o risco de fratura em pacientes com osteoporose, remodelamento ósseo lento, doença de Paget, para tratar metástases ósseas e diminuir os altos níveis de cálcio em pacientes com câncer. O FDA afirma que estes dados recentes são de difícil interpretação, já que muitos dos pacientes dos estudos tinham mais de 65 anos e a FA é comum neste grupo de pacientes. A agência conduzirá uma avaliação profunda da associação entre o uso de bifosfonatos e a ocorrência de FA, e realizará uma monitoração das notificações pós-comercialização sobre FA em usuários de bifosfonatos. Pacientes ou profissionais de saúde não precisam alterar o tratamento com bifosfonatos, até o momento.

Referência:

Early communication of an ongoing safety review. US FDA, 1 October 2007. (www.fda.gov).

CALABASH CHALK (ARGILA)

Pode representar risco para mulheres grávidas ou em amamentação

Canadá. A *Health Canada* emitiu um comunicado para alertar os canadenses a não usarem o *calabash chalk*, especialmente mulheres grávidas ou em aleitamento; testes com o *chalk* mostraram que ele continha arsênico e altas concentrações de chumbo, ambos associados com efeitos adversos. O *calabash chalk*, que é geralmente vendido como OTC, não é autorizado para venda no Canadá. No entanto, é utilizado por algumas mulheres grávidas para o alívio do enjôo matinal. A agência alerta que, após a exposição ao chumbo, o bebê em desenvolvimento está sob risco particular de efeitos adversos no sistema nervoso e no desenvolvimento neurológico, e que os efeitos adversos associados com a exposição excessiva ao arsênico em longo prazo incluem: câncer de pele, pulmão e bexiga.

Referência:

Advisory. Health Canada, 2 October 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

PRATA COLOIDAL

Riscos à saúde associados com a ingestão crônica

Austrália. O ADRAC recebeu quatro notificações de toxicidade por prata (argyria) após a ingestão de produtos caseiros contendo prata coloidal (minúsculas partículas de prata metálica suspensas em líquido) preparadas com um “gerador de prata coloidal”:

- Um garoto de cinco anos de idade, que ingeriu prata coloidal diariamente por vários meses, apresentou coloração acinzentada da pele e língua, e função hepática anormal.
- Um homem idoso, que ingeriu prata coloidal diariamente por seis meses, necessitou de internação hospitalar por fadiga debilitante acompanhada de coloração azulada da pele, cardiomiopatia dilatada, amnésia e fala incoerente.
- Um homem idoso, que consumiu um líquido produzido por um “gerador de prata coloidal” por mais de quatro anos, apresentou coloração acinzentada da pele.
- Um homem adulto, que ingeriu prata coloidal de produção caseira diariamente por três anos, além de aplicá-la topicamente após barbear-se, apresentou coloração generalizada da pele.

Não existem produtos contendo prata coloidal aprovados para comercialização na Austrália. O ADRAC alerta que, com a exceção de formulações tópicas de prata, não há evidências que embasem a segurança ou eficácia a não ser pelo método de fabricação; que a prata não oferece nenhum benefício nutricional e que sua bem estabelecida toxicidade pode ocorrer com todas as formas do metal, inclusive sais de prata ou colóides. A argyria é a principal toxicidade associada com a ingestão crônica ou absorção tópica da prata, inclusive das formas coloidais da prata. Ela é caracterizada por uma coloração cinza-azulada irreversível da camada subepitelial da pele. E mais tarde, toda a pele, tecidos profundos, membranas mucosas, unhas, conjuntiva, córnea e cristalino podem ser afetados. A coloração pela argyria pode ser diagnosticada erroneamente como cianose, metemoglobinemia ou hemocromatose. Outras toxicidades associadas com a ingestão da prata podem incluir: neuropatias periféricas, convulsões e alterações hematológicas, cardíacas, hepáticas ou nefrotóxicas. O ADRAC não recebeu notificações de argyria associadas com bens terapêuticos legitimados contendo formulações de prata que continuam apropriados, como, por exemplo, nitrato de prata tópico para conjuntivite neonatal ou sulfadiazina de prata para queimaduras.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(5): 19, October 2007.

DULOXETINA

Risco de pensamento suicida

Reino Unido. Casos de pensamento e comportamento suicida foram notificados no Reino Unido entre pacientes que recebiam tratamento com duloxetina, ou logo após interromperem o tratamento. A duloxetina, comercializada como Cymbalta, é utilizada no tratamento de transtorno depressivo maior e neuropatias diabéticas, e comercializada como Yentreve, é utilizada no tratamento de incontinência urinária de esforço. O MHRA alerta que as diferentes apresentações de duloxetina (Cymbalta e Yentreve):

- devem ser prescritas para o uso preconizado, e não devem ser prescritas juntas
- não devem ser prescritas para pacientes com insuficiência renal grave, doença hepática levando a função hepática comprometida, ou hipertensão não controlada
- não devem ser retiradas abruptamente

O benefício de utilizar a duloxetina (Yentreve) para a incontinência urinária de esforço deve ser monitorado regularmente; o benefício de utilizar a duloxetina (Cymbalta) para neuropatias diabéticas deve ser monitorado por, no mínimo, cada três meses. O Cymbalta ou o Yentreve não devem ser prescritos para pacientes que utilizam inibidores irreversíveis não seletivos da monoaminoxidase para o tratamento de depressão, fluvoxamina para depressão ou transtorno obsessivo compulsivo, ou ciprofloxacino. Além disso, o Cymbalta deve ser usado com cautela quando em associação com outros antidepressivos ou com erva de São João (hypericum), e o Yentreve não é recomendado para uso em associação com antidepressivos. Notificações na base de dados da OMS: Duloxetina: tentativa de suicídio – 157 (desde 2005).

Referência:

Drug Safety Update 1(2):11, September 2007 (www.mhra.gov.uk).

ETONOGESTREL

Notificações de gravidez não desejada

Austrália. Desde 2001, o ADRAC recebeu 32 notificações de gravidez não desejada em usuárias de etonogestrel (Implanon) devido à suspeita de interação com carbamazepina (26 notificações), fenitoína (4), metilfenobarbital (1) e rifampicina. As gravidezes não desejadas foram atribuídas a uma redução da concentração plasmática do etonogestrel graças a uma potente indução do CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos hepáticos de fase I e fase II por medicamentos com interação medicamentosa; o etonogestrel é catalisado pelo CYP3A4. De acordo com o ADRAC, a interação entre o etonogestrel e outros medicamentos como: primidona, oxcarbazepina, rifabutina, griseofulvina e hypericum (erva de São João) pode reduzir o efeito contraceptivo do etonogestrel ou levar à hemorragia. A agência alertou os prescritores para que troquem o método contraceptivo por um método não hormonal em mulheres

que fazem tratamento crônico com medicamentos indutores de enzimas hepáticas. Notificações na base de dados da OMS: Gravidez não desejada - 720 (desde 2001).

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(4): 14-15 August 2007.

COMPRIMIDOS BUCAIS DE FENTANIL

Óbitos por uso inapropriado

EUA. O FDA emitiu um comunicado e uma carta aos profissionais de saúde para alertar os profissionais e consumidores sobre o uso de comprimidos bucais de fentanil (Fentora) após receber notificações de óbitos e outros eventos adversos. Os comprimidos bucais de fentanil são usados para tratar dor episódica, de moderada a grave, relacionada ao câncer. A agência alerta que os óbitos notificados foram resultado da seleção incorreta do paciente ou da dose, ou substituição inapropriada de produtos. O FDA avisa os médicos e outros profissionais de saúde que é crítico seguir as orientações contidas nas bulas dos produtos ao se administrar comprimidos bucais de fentanil. O FDA afirmou posteriormente que é perigoso usar este produto (Fentora) para qualquer dor temporária, tais como: enxaqueca ou cefaléias; ou em pacientes que não toleram os opióides. Os pacientes também devem ser submetidos a cuidados médicos com supervisão rigorosa quando utilizarem os comprimidos bucais de fentanil, e a dose deve ser ajustada com cautela, a fim de controlar a dor episódica de forma adequada. Além disso, o FDA se preocupa com a substituição imprópria dos comprimidos bucais de fentanil (Fentora), um medicamento de ação rápida, por outros medicamentos para tratar a dor. O Fentora não é o mesmo que os outros produtos contendo fentanil e não pode ser substituído pelo Actiq, outro produto a base de fentanil utilizado para tratar a dor episódica relacionada com o câncer. Como o Fentora libera mais fentanil para a corrente sanguínea que o Actiq, substituir o Fentora pelo Actiq usando a mesma dose pode resultar em uma overdose fatal.

Referência:

Public Health Advisory. US FDA, 26 September 2007 (www.fda.gov).

LOPINAVIR/RITONAVIR

Cuidado com overdose acidental em crianças

Países Baixos, Reino Unido. A Abbott emitiu uma carta aos profissionais de saúde alertando que a companhia foi notificada de uma overdose acidental fatal com o uso de lopinavir/ritonavir (Kaletra) em um bebê de 44 dias de idade. O recém nascido, que nasceu de uma gestação de 30 semanas, com infecção por HIV, recebeu cerca de 6,5 ml da solução oral de lopinavir/ritonavir (Kaletra) (aproximadamente 10 vezes do volume calculado) e, nove dias depois, o recém nascido morreu de choque cardiogênico. A Abbott lembra os profissionais de saúde que a solução oral de lopinavir/ritonavir (Kaletra) é altamente concentrada, e contém 80 mg de lopinavir / 20 mg de ritonavir por ml da solução, e não por frasco. A empresa diz que as doses da solução oral são baseadas na superfície corporal para crianças, e que crianças devem receber menos que 5 mL por dose, a menos que também estejam utilizando o efavirenz ou o nevirapine, já que os antiretrovirais são conhecidos por reduzir as concentrações plasmáticas do lopinavir/ritonavir. A Abbott pede que seja feita referência às informações da bula para as recomendações de posologia em crianças, e que os profissionais de saúde conscientizem suas equipes de que é necessário cuidado ao administrar a solução oral de lopinavir/ritonavir (Kaletra) em crianças.

Referência:

1. 'Dear Health-care Professional' letter from Abbott Laboratories Ltd. UK, 3 August 2007 (www.mhra.gov.uk).

2. Direct Health-care Professional Communications (DHPC) in the Netherlands from Abbott on Kaletra, 6 August 2007 (www.cbg-meb.nl/).

SIBUTRAMINA

Contra-indicações devem ser estritamente seguidas

Canadá. A sibutramina (Meridia), um inibidor da recaptção da serotonina e norepinefrina, é um agente antiobesidade comercializado no Canadá, desde fevereiro de 2001. A sibutramina é indicada como terapia de apoio em um programa de controle do peso em pacientes obesos com um índice de massa corporal inicial de (IMC) 30 kg/m² ou mais, e para aqueles pacientes obesos com o IMC inicial de 27 kg/m² ou mais, se apresentarem outros fatores de risco (ex., hipertensão controlada, diabetes tipo 2, dislipidemia, gordura visceral). A monografia do produto canadense inclui várias contra-indicações. A não observância das contra-indicações pode resultar em reações adversas graves. Um histórico de doença da artéria coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou doenças cerebrovasculares (derrame ou ataque isquêmico transitório), hipertensão descontrolada ou controlada inadequadamente, doença psiquiátrica, uso concomitante de medicamentos de ação central ou fitoterápicos (ex. erva de São João) no tratamento de distúrbios psiquiátricos e anorexia nervosa são algumas das contra-indicações para a sibutramina. De 1º de janeiro de 2001 a 31 de maio de 2007, a *Health Canada* recebeu 65 notificações de reações adversas cardiovasculares suspeitas de estarem relacionadas com a sibutramina. Treze destas notificações envolveram pacientes com, no mínimo, uma contra-indicação. Por exemplo, um paciente

com história de infarto do miocárdio (IM) que utilizava fluoxetina apresentou fibrilação ventricular fatal, dois dias após o início da terapia com a sibutramina. Um paciente com história de IM apresentou infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST, 21 dias após o início da terapia com sibutramina. Três pacientes apresentaram síndrome da serotonina, com reações adversas cardiovasculares (ex., hipertensão, palpitação e taquicardia), pelo uso concomitante de um inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS) e da sibutramina. Um paciente, que apresentou hipertensão instável pós cirúrgica, restabeleceu seu tratamento com sibutramina anterior à cirurgia dois dias após a cirurgia, e apresentou hipertensão agravada, cefaléia e edema cerebral. Neste caso, a meperidina foi notificada como um segundo medicamento suspeito. Um paciente apresentou hemorragia vítrea, aproximadamente 10 dias após o início da terapia com sibutramina. Neste caso, a paroxetina e a bupropiona foram interrompidas um dia antes do início do tratamento com sibutramina. Em 2002 e 2003, medidas regulatórias internacionais foram tomadas, inclusive por notas de segurança, relacionadas com reações adversas cardiovasculares associadas ao uso da sibutramina. A *Health Canada* e outras agências estrangeiras revisaram a segurança da sibutramina e concluíram que o perfil benefício-risco da sibutramina permanecia favorável. As contra-indicações ao uso da sibutramina são bem detalhadas na monografia do produto canadense. A *Health Canada* continua o monitoramento das reações adversas suspeitas de estarem associadas com a sibutramina. A agência aconselha que, antes de iniciar um tratamento com a sibutramina, os profissionais de saúde devem revisar suas contra-indicações na bula do produto; e os consumidores devem consultar a bula do paciente contida na embalagem do medicamento, principalmente a seção: "Quando este medicamento não deve ser usado".

Referência:

Advisories and Warnings. Health Canada, 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

ÁCIDO ZOLEDRÔNICO

Deve ser administrado somente por via endovenosa

Austrália. Efeitos adversos renais foram notificados em 31 dos 268 casos de segurança notificados para o ácido zoledrônico (Zometa) na Austrália. As 31 notificações descrevem tanto falência (16) quanto insuficiência (15) renais. O ácido zoledrônico é um bifosfonato utilizado para tratar altos níveis de cálcio sérico decorrentes de certos tipos de câncer. O ácido zoledrônico também é utilizado em paralelo à quimioterapia para tratar o dano ósseo causado pelo mieloma múltiplo. É apresentado como uma solução para ser infundida por via endovenosa por, no mínimo, 15 minutos. Existe um risco bem conhecido de deterioração da função renal com a administração endovenosa de bifosfonatos, quando infundidos com uma taxa de infusão rápida. O ADRAC observa que, mesmo sendo a deterioração da função renal com o ácido zoledrônico (Zometa) normalmente aguda, em muitos dos 31 casos ela não parecia estar relacionada com uma infusão rápida. O ácido zoledrônico foi o único medicamento suspeito em 20 das 31 notificações. Nefrite intersticial foi descrita em 3 notificações. A faixa etária variou de 44 a 88 anos de idade (mediana 63 anos). O tempo para início de reação em cerca de dois terços das notificações foi entre um e três meses após o início do tratamento com ácido zoledrônico. A evolução foi desconhecida na maioria dos casos, ou inespecífica. O ácido zoledrônico foi utilizado para várias indicações: mieloma múltiplo (13 casos), o mais comum, câncer de mama (5), câncer de próstata (4), plasmacitoma, melanoma maligno, osteoporose, metástases ósseas e osteomielite (um caso cada). Somente quatro notificações não especificaram o motivo de uso. Muitas das notificações descreveram pacientes com insuficiência renal pré-existente. A bula do produto (para o Zometa) inclui informações compreensivas sobre a necessidade de monitoramento da função renal e sobre o uso em pacientes com insuficiência renal pré-existente. Ela também fornece informações detalhadas sobre os fatores de risco para os eventos adversos renais que incluem: desidratação, função renal comprometida, ciclos múltiplos com bifosfonatos, bem como o uso de outros medicamentos nefrotóxicos, ou o uso de um tempo de infusão menor que 15 minutos. A insuficiência e falência renais são mencionadas no item Reações Adversas como: comum (1-10%) e incomum (0.1-1%), respectivamente. O ADRAC lembra os prescritores de bifosfonatos que observem atentamente os fatores de risco para insuficiência renal e que sigam estritamente as instruções de uso.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(5): 18, October 2007.

ZOLPIDEM

Notificações de sonambulismo

Singapura. A *Singapore's Health Sciences Authority* recebeu quatro notificações de distúrbios do sono não usuais em pacientes que utilizaram o zolpidem. Os quatro casos envolvem mulheres entre 40 e 76 anos de idade que utilizaram o zolpidem por 22 a 68 dias antes do início dos sintomas. Duas mulheres apresentaram eventos anormais relacionados ao sono, uma desenvolveu amnésia em um estado de sonho, e a outra apresentou sonambulismo. As mulheres utilizaram o zolpidem em doses maiores que as recomendadas, o que pode ter contribuído para a ocorrência dos eventos anormais relacionados ao sono. Fatores confundidores, tais como o uso de medicamentos concomitantes, tornaram difícil a determinação da causalidade. No entanto, a associação destes eventos com o uso de zolpidem não deve ser excluída.

(A Austrália tem registro de notificações similares, ver WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007).
Notificações na base de dados da OMS: Amnésia- 678; Desordem do sono- 102; Sonambulismo- 66.

Referência:

Adverse Drug Reaction News (Singapore) 9(2): 3 August 2007.