

# 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: [sten.olsson@who-umc.org](mailto:sten.olsson@who-umc.org)  
Internet: <http://www.who-umc.org>*

**Nº 4, 2002**

## EDITORIAL

Esta edição é a última de 2002. Foi um ano particularmente importante para nós na equipe de segurança da OMS, com diversas publicações e muitas reuniões internacionais destacando a importância do monitoramento da segurança de medicamentos. A reunião anual dos Centros Nacionais que participam do Programa da OMS, realizada em Amsterdã, foi novamente um grande sucesso. Os assuntos variaram desde a descrição da farmacovigilância nos países em desenvolvimento até o detalhamento dos avanços mais recentes da farmacovigilância nos países desenvolvidos.

Um dos tópicos interessantes nessa reunião foi uma sessão sobre centros de intoxicação. Nesta edição, publicamos um artigo com base nas discussões ocorridas durante a reunião. Está claro que as metas dos centros de intoxicação e dos centros de farmacovigilância são praticamente as mesmas e que se necessita de mais colaboração nessa área. Discussões futuras enfocarão sobre como os sistemas existentes de vigilância usados pelos centros de farmacovigilância em todo o mundo podem ser usados para aprofundar os objetivos dos centros de intoxicação.

O objetivo amplo deste boletim é juntar informações recentes sobre segurança de medicamentos e medidas de regulação de todo o mundo. De forma a tornar essa comunicação mais efetiva e global, aproveitamos esta oportunidade para incentivar nossos países membros e seus centros de farmacovigilância a manter-nos informados quanto a todas as observações recentes sobre segurança de medicamentos e medidas de regulação aplicadas em seus países; gostaríamos muito de receber particularmente cópias de boletins informativos regionais sobre reações adversas a medicamentos, quando disponíveis. Desejamos que todos os nossos leitores tenham um ótimo 2003.

## Conteúdo

Assuntos de Regulação

Segurança de Medicamentos

Medicamentos de Interesse Atual

Artigo

# ÍNDICE

## ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO -- Nova recomendação sobre o uso da aspirina em crianças abaixo de 16 anos..	
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO -- Alerta de informações incorretas sobre novos usos aprovados.....	
CABERGOLINA E OUTROS -- Bulas revistas .....	
EDARAVONA -- Alertas sobre insuficiência renal aguda incluídos na bula.....	
TARTRATO DE ERGOTAMINA E SUPOSITÓRIOS DE CAFEÍNA -- Isquemia periférica com inibidores de CYP 3A4 .	
ÁCIDO GAMALINOLEICO -- Retirada de autorizações de comercialização .....	
GEFITINIBE -- Notificações de pneumonia intersticial podem provocar revisão .....	
GEFITINIBE -- Bula revista para incluir pneumonia intersticial na seção de alertas .....	
IMATINIBE -- Reações adversas adicionais notificadas.....	
ISOTRETINOÍNA -- Mudanças na rotulagem .....	
LEPIRUDINA -- Reações anafiláticas fatais.....	
MEFLOQUINA -- Contra-indicada para profilaxia em pacientes com distúrbios psiquiátricos maiores .....	
PARECOXIBE -- Risco de reações graves cutâneas e de hipersensibilidade .....	
PAROXETINA -- Alteração no texto da bula ao paciente .....	
FLEBOTÔNICOS -- A Espanha reavalia o risco/ benefício de terapias orais para distúrbios vasculares .....	
PIPER METHYSTICUM -- Atualização de medidas regulatórias de produtos de kava .....	
RABEPRAZOL -- Seção de Reações Adversas atualizada.....	
SERTINDOLE -- Medida para reintrodução .....	
SLIM 10 -- Retirado devido à presença de substâncias não declaradas.....	
TAMOXIFENO -- Informações importantes sobre segurança .....	
TICLOPIDINA -- Instam-se os profissionais de medicina a conduzir testes médicos.....	
TRASTUZUMABE -- Cardiotoxicidade destacada .....	
UROCINASE -- Produto reintroduzido com atualização de importantes informações de segurança .....	

## SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

CLOZAPINA -- Enfatizado o monitoramento cuidadoso quanto a eventos cardíacos .....	
CORTICOSTERÓIDES -- Risco de supressão adrenal em população pediátrica .....	
CIPROTERONA -- Maior incidência de tromboembolia venosa do que com preparados de baixo nível de estrogênio .....	
EPOETINA ALFA -- Aplasia pura de células vermelhas.....	
ESTROGÊNIO E MEDROXIPROGESTERONA -- Novas informações para fornecer orientações de prescrição...	
GLITAZONAS -- Atualização de reações adversas a medicamentos no Canadá .....	
INDAPAMIDA -- Notificações de hiponatremia.....	
ISOTRETINOÍNA -- Evitando teratogenicidade .....	
LEVOFLOXACINO -- Notificações de tendinopatia .....	
TRH APENAS COM ESTROGÊNIO -- Risco potencial de câncer de ovário após uso prolongado .....	
OMEPRAZOL -- Interação com clozapina .....	
CONTRACEPTIVOS ORAIS -- Gravidez ectópica após falha do contraceptivo oral de emergência .....	
QUETIAPINA -- Potencial erro de medicação.....	
QUININA -- Notificações de trombocitopenia .....	
RISPERIDONA -- Atualização sobre segurança em pacientes idosos com demência .....	
ESTATINAS -- Precauções minimizarão o risco de miopatia .....	

## MEDICAMENTOS DE INTERESSE ATUAL

NIMESULIDA .....	
------------------	--

## ARTIGO

Centros de Intoxicação e de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos – oportunidades para uma maior colaboração .....	
--	--

### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

#### Nova recomendação sobre o uso da aspirina em crianças abaixo de 16 anos

**Reino Unido.** A Agência de Controle de Medicamentos do Reino Unido anunciou que as restrições sobre a aspirina, excluindo seu uso em crianças abaixo de 12 anos, devem agora ser estendidas para incluir crianças até 16 anos de idade. Todos os produtos que contêm aspirina levarão um alerta quanto a esse efeito. A declaração tem base na recomendação do Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) de que o risco de síndrome de Reye, embora pequeno, existe também em crianças abaixo de 16 anos. Embora as causas da síndrome de Reye (um distúrbio encontrado quase exclusivamente em crianças e adolescentes) não sejam compreendidas claramente, o uso da aspirina, na presença de febre, tem estado implícito. Portanto, crianças nessa faixa etária, particularmente apresentando febre, devem receber outros analgésicos não associados à síndrome de Reye, como o paracetamol e o ibuprofeno. Aspirina não deve ser dada, exceto sob recomendação médica.

**Referência:**

*Medicines Control Agency Statement 2002/0436, 22 Oct 2002.*

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

### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

#### Alerta de informações incorretas sobre novos usos aprovados

**Canadá.** A Health Canada publicou uma declaração alertando a população canadense quanto às informações incorretas publicadas pela Bayer Inc. sobre os novos usos aprovados da aspirina. A recomendação destaca que a declaração da Bayer é imprecisa ao afirmar que a Health Canada aprovou o uso do ácido acetilsalicílico (aspirina) para prevenção primária, para reduzir o risco de primeiros ataques e derrames em pessoas consideradas como tendo risco suficiente. A nova indicação aprovada aplica-se apenas à redução do risco de um primeiro ataque cardíaco não fatal e não se aplica à prevenção primária de derrame. Tal indicação aplica-se somente aos produtos Comprimidos de Aspirina 325 mg e Aspirina Revestida Dose Baixa Diária 81 mg e não a toda variação de produtos do ácido acetilsalicílico (aspirina). A Bayer Inc. publicou uma carta a profissionais de saúde visando a correção acima.

**Referência:**

*Health Canada Warnings/ Advisories, 13 Aug 2002.*

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

### CABERGOLINA E OUTROS

#### Bulas revistas

**Japão.** Após notificações de importantes reações adversas a medicamentos, a Divisão de Segurança da Agência de Segurança Farmacêutica e de Alimentos do Japão convocou revisões das bulas de três medicamentos, incluindo cabergolina, preparados de succinato sódico de metilprednisolona com aditivo de lactose e vacina (HA) contra gripe. Os fabricantes foram solicitados a incluir revisões específicas para cada medicamento até o fim de setembro de 2002. Outros medicamentos que precisam de revisão da bula para reações adversas menos importantes incluíram o tulobuterol e a lafutidina.

**Referência:**

*Pharma Japan 1808 / 26 Aug 2002.*

### EDARAVONA

#### Alertas sobre insuficiência renal aguda incluídos na bula

**Japão.** Foi acrescida insuficiência renal aguda como uma reação adversa a medicamento para o agente protetor cerebral edaravona (Injeção de Radicut 30 mg, fabricada pela Mitsubishi Pharma Corporation). A divisão de Informações de Segurança sobre Equipamentos Médicos e Farmacêuticos do Ministério da Saúde e Bem Estar do Trabalho no Japão recomendou esse acréscimo ao receber notificações de três mortes com insuficiência renal aguda como a causa suspeita de óbito em pacientes tratados com

**edaravona**, cujo lançamento foi em junho de 2001. Esse medicamento foi prescrito a aproximadamente 99.000 pacientes no primeiro ano de comercialização.

**Referência:**

*Pharma Japan 1806/5 & 12 Aug 2002.*

## **TARTRATO DE ERGOTAMINA E SUPOSITÓRIOS DE CAFEÍNA**

### **Isquemia periférica com inibidores de CYP 3A4**

**EUA.** A FDA e a Novartis reforçaram a rotulagem de supositórios de cafeína (Cafergot), incluindo um novo **alerta em caixa** e atualizações nas seções de Contra-indicações, Alertas, Precauções e Farmacologia Clínica das informações de prescrição da ergotamina. As novas informações declaram que o uso de ergotamina é contra-indicado com inibidores potentes de CYP 3A4, tais como ritonavir, nelfinavir, indinavir, eritromicina, claritromicina, troleandomicina, ketoconazol e itraconazol. Esse alerta tem base no fato de que a inibição de CYP 3A4 eleva os níveis séricos dos preparados de ergotamina-cafeína que, por sua vez, podem levar a vasoespasmos graves, com ameaça à vida, com isquemia cerebral e/ou isquemia das extremidades. O resumo de segurança completo, incluindo a carta do tipo "Dear Healthcare Professional" da Novartis pode ser obtido no *website* da FDA: [www.fda.gov/medwatch/Safety/2002/safety02.htm#caferg](http://www.fda.gov/medwatch/Safety/2002/safety02.htm#caferg) (em inglês).

**Referência:**

*Email communication from Medwatch Automated Message Delivery System CDER MEDWATCH LISTSERV ([MEDWATCH@CDER.FDA.GOV](mailto:MEDWATCH@CDER.FDA.GOV)), 14 Nov 2002.*

## **ÁCIDO GAMALINOLEICO**

### **Retirada de autorizações de comercialização**

**Reino Unido.** A MCA retirou a autorização de comercialização de derivados de óleo de primula (Epogam e Efamast) contendo ácido gamalinoleico. Esses produtos eram originalmente autorizados para o alívio sintomático de eczema atópico em crianças (Epogam) e para o tratamento de mastalgia (Efamast). As retiradas foram feitas por motivos de padrões inadequados de eficácia e não por motivos de segurança. O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) da MCA reviu as informações relevantes sobre os produtos e concluiu que os dados não apóiam os padrões atuais de eficácia necessários para a autorização desses produtos como medicamentos para o tratamento de eczema e mastalgia. Embora novos estoques dos produtos não sejam mais fornecidos futuramente, as farmácias não precisam retirar os velhos estoques existentes. Devido ao fato de que não há questões de segurança associadas a essas retiradas, o óleo de primula da noite permanecerá disponível em lojas de alimentação saudável para os que desejarem tomar suplementos alimentares. Os pacientes que atualmente tomam produtos contendo ácido gamalinoleico (Epogam, Epomast) foram recomendados a ter seus tratamentos revistos na próxima consulta de rotina.

**Referência:**

*News update (What's new).*

*Disponível na Internet no endereço: <http://www.mca.gov.uk/whatsnew/epogam.htm> (em inglês).*

## **GEFITINIBE**

### **Notificações de pneumonia intersticial podem provocar revisão**

**EUA.** A FDA norte-americana afirma que o Comitê Consultivo de Medicamentos Oncológicos pode ser solicitado a rever o perfil de segurança do agente anticâncer gefitinibe (Iressa da AstraZeneca), devido a notificações de pneumonia intersticial entre pacientes tratados com o medicamento. Segundo a FDA, 125 casos de pneumonia intersticial e 39 mortes foram notificados desde o lançamento da droga no Japão para o tratamento de câncer pulmonar de célula não pequena.

**Referência:**

*Pharma Times News, 5 Nov 2002.*

*Disponível na Internet no endereço: <http://www.ptwebcast.com/newsonline/news/051102b.htm> (em inglês).*

## **GEFITINIBE**

### **Bula revista para incluir pneumonia intersticial na seção de alertas**

**Japão.** A Divisão de Segurança da Agência de Segurança Farmacêutica e Alimentar no Japão orientou a AstraZeneca a rever a rotulagem de seu produto Gefitinibe, um agente antineoplásico, para incluir pneumonia intersticial na seção de alertas da bula do produto. A empresa foi orientada também a

fornecer essas Informações de Segurança de Emergência a todas as instituições médicas e profissionais de saúde. A ordem acima foi publicada em vista do número de casos de distúrbios pulmonares, incluindo pneumonia intersticial, que foram notificados com o medicamento desde julho de 2002. A empresa fez a revisão necessária e está em processo de distribuir essas informações de segurança aos setores de saúde apropriados.

**Referência:**

*MHLW Press Release, 15 Oct 2002.*

## **IMATINIBE**

### **Reações adversas adicionais notificadas**

**Japão.** Houve uma notificação de morte suspeita de ter sido causada por pancitopenia ou pneumonia em um paciente tratado com mesilato de imatinibe (Glivec), uma droga órfã aprovada para o tratamento de leucemia mielóide crônica no Japão. Com base nessa e em outras notificações, o Ministério da Saúde e Bem Estar do Trabalho no Japão recomendou ao fabricante (Novartis Pharma) que acrescentasse pancitopenia, pneumonia intersticial e sintomas dermatológicos graves (síndrome ocular mucocutânea, necrose epidérmica tóxica etc.) à seção de Reações Adversas Clinicamente Significativas do mesilato de imatinibe (Glivec). Estima-se que aproximadamente 3.000 pacientes tenham usado o mesilato de imatinibe (Glivec) desde que foi lançado em dezembro de 2001.

**Referência:**

*Pharma Japan 1802/8 July 2002.*

## **ISOTRETINOÍNA**

### **Mudanças na rotulagem**

**EUA.** A Roche publicou uma carta aos profissionais de saúde recomendando diversas mudanças recentes na rotulagem da isotretinoína (Accutane) nos Estados Unidos. Com base em relatórios de segurança pós-comercialização, comportamentos agressivos e/ ou violentos foram acrescentados à lista de eventos que podem ser causados pela isotretinoína (Accutane), e os prescritores são recomendados a ter cautela ao prescrever a isotretinoína (Accutane) a pacientes que recebem corticosteróides sistêmicos ou fenitoína. Além disso, uma nova tabela foi acrescentada às seções de Contra-indicações e Alertas, para esclarecer circunstâncias em que são necessários testes de gravidez e Adesivos de Qualificação "Accutane". Foram acrescentadas informações específicas à população pediátrica alertando os prescritores a ter cautela ao prescrever a isotretinoína (Accutane) a pacientes com predisposição genética para osteoporose relacionada a idade ou com histórico de condições de osteoporose na infância, osteomalácia ou outros distúrbios do metabolismo ósseo. Observa-se que, em estudos de pacientes pediátricos tratados com isotretinoína (Accutane), 29% dos pacientes desenvolveram dor nas costas e 22% tiveram artralgias. Uma declaração sobre o uso em longo prazo também foi incluída, alertando que a isotretinoína (Accutane) seja dada nas doses recomendadas por não mais que a duração recomendada.

As mudanças envolvem as seções de Alertas e afins da bula do profissional, da bula pediátrica (profissional e paciente) e as seções de Contra-indicações e Alertas da bula do profissional.

**Referência:**

*US Food and Drug Administration Internet Document, 4 Nov 2002.*

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

## **LEPIRUDINA**

### **Reações anafiláticas fatais**

**Europa.** A Agência Europeia de Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) publicou uma declaração de que reações anafiláticas graves foram notificadas em pacientes que receberam lepirudina (Refludan). A lepirudina é uma hirudina recombinante indicada como anticoagulante em pacientes adultos que sofrem de trombocitopenia tipo II associada a heparina, com doença tromboembólica que exige tratamento antitrombótico parenteral. Sete notificações foram recebidas com as reações ocorrendo na reexposição à lepirudina (Refludan) em seis delas. Cinco dos pacientes morreram. Em diversos dos casos notificados, o medicamento foi prescrito fora da indicação terapêutica aprovada. A declaração da EMA reitera a indicação original aprovada da lepirudina (conforme mencionado acima) e enfatiza que as reações alérgicas, incluindo anafilaxia poderiam ocorrer com o produto, o que poderia ser fatal em pacientes reexpostos a lepirudina (Refludan) em um segundo tratamento ou subsequente. O tratamento com lepirudina (Refludan) deve ser realizado apenas nas circunstâncias em que houver assistência médica adequada prontamente disponível e onde houver acesso ao tratamento para choque anafilático. Devem

ser consideradas opções alternativas de tratamento em pacientes com exposição anterior a lepirudina, outras hirudinas ou substâncias análogas a hirudina.

**Canadá.** A Berlex Canada Inc., fabricante da lepirudina (DNA recombinante) para injeção (Refludan), em consulta com a Health Canada, publicou uma carta alertando os profissionais de saúde sobre informações de segurança similares no país. Informações de prescrição revistas serão distribuídas assim que aprovadas pela Health Canada.

A OMS, em Genebra, publicou um alerta aos países membros, com base na declaração da EMEA, detalhando os riscos associados à administração de lepirudina.

**Referências:**

1. EMEA Public Statement (EMEA/H/25175/02/Rev2/en), sent by facsimile 28 Oct 2002.
2. 'Dear Healthcare Professional' letter from Berlex Canada Inc, 30 Oct 2002. Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
3. WHO Information Exchange System Alert No. 107 (Drug Alerts), 29 Oct 2002. Disponível na Internet no endereço: <http://www.who.int/medicines> (em inglês).

## **MEFLOQUINA**

### **Contra-indicada para profilaxia em pacientes com distúrbios psiquiátricos maiores**

**EUA.** A FDA e a Roche reforçaram as seções de Contra-indicações, Alertas, Precauções e Reações Adversas da bula da mefloquina (Lariam), medicamento antimalária, para incluir as seguintes informações adicionais:

- A mefloquina é contra-indicada para pacientes com depressão ativa, histórico recente de depressão, distúrbio de ansiedade generalizada, psicose ou esquizofrenia ou outros distúrbios psiquiátricos maiores ou com histórico de convulsões.
- Durante o uso profilático, se ocorrerem sintomas psiquiátricos como ansiedade aguda, depressão, agitação ou confusão, podem ser considerados sintomas prodrômicos a um evento mais grave. Nesses casos, o medicamento deve ser descontinuado e substituído por uma medicação alternativa.

Os profissionais de saúde foram informados sobre os acréscimos acima.

**Referências:**

1. Automated email message from CDER MEDWATCH LISTSERV ([MEDWATCHLIST@CDER.FDA.GOV](mailto:MEDWATCHLIST@CDER.FDA.GOV)), 4 Oct 2002.
2. 'Dear Doctor' letter from Roche Laboratories Inc, Sept 2002. Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/lariam\\_deardoc.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/lariam_deardoc.htm) (em inglês).

## **PARECOXIBE**

### **Risco de reações graves cutâneas e de hipersensibilidade**

**Europa.** A Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA) publicou uma declaração sobre o parecoxibe sódico (Dynastat/ Rayzon/ Xapit) acerca do risco de reações graves cutâneas e de hipersensibilidade. O parecoxibe sódico é indicado para o tratamento em curto prazo de dor no pós-operatório. A declaração da EMEA tem base no fato de que reações graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme e dermatite esfoliativa, assim como angioedema anafilático ocorreram com valdecoxibe e que essas reações também podem ocorrer com parecoxibe, a pró-droga do valdecoxibe. Algumas das reações ocorreram em pacientes com histórico de reações do tipo alérgicas a sulfonamidas. A declaração reflete o seguinte:

- Os médicos devem observar que o parecoxibe sódico (Dynastat/ Rayzon/ Xapit) é contra-indicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade a sulfonamidas.
- Os pacientes com reações alérgicas conhecidas a sulfonamidas podem ser propensos a efeitos colaterais graves com o parecoxibe sódico (Dynastat/ Rayzon/ Xapit) e devem estar conscientes disso.

As mudanças quanto às informações de prescrição e ao paciente sobre o parecoxibe são disponibilizadas no *website* da EMEA.

**Referência:**

## PAROXETINA

### Alteração no texto da bula ao paciente

**Irlanda.** A Junta de Medicamentos da Irlanda (IMB) instruiu a GlaxoSmithKline, fabricante do cloridrato de paroxetina (Seroxat), a substituir o produto no atacado por um novo lote contendo o folheto de informações ao paciente aprovado atualmente. A IMB esclareceu que não se trata de uma medida de segurança, eficácia ou qualidade, mas refere-se apenas a uma alteração no texto do folheto de informações ao paciente. Uma revisão feita por especialistas irlandeses e da União Européia concluiu que as informações ao paciente devem incluir uma referência a comportamento suicida e depressão associados à paroxetina nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que tiverem pensamentos aflitivos e ideações suicidas são recomendados a informar seus médicos imediatamente e são recomendados a continuar a terapia durante o tempo recomendado por seus médicos.

**Referência:**

*Seroxat Press Release, 16 Oct 2002.*

Disponível na Internet no endereço: <http://www.imb.ie/news> (em inglês).

## FLEBOTÔNICOS

### A Espanha reavalia o risco/ benefício de terapias orais para distúrbios vasculares

**Espanha.** As autoridades espanholas retiraram a autorização de comercialização de diversas terapias orais para distúrbios vasculares (flebotônicos) e restringiu as indicações autorizadas das que permaneceram no mercado. Tais medidas seguem uma reavaliação do risco/ benefício de todas as terapias orais para distúrbios vasculares, conduzida pela *Agencia Española del Medicamento*. Os produtos retirados pela agência foram considerados como tendo um risco/ benefício desfavorável devido à falta de eficácia comprovada e incluiu produtos contendo diosmina, extrato de castanha de cavalo, naftazona e troxerutina. O dobesilato de cálcio foi restrito ao tratamento de retinopatia diabética, enquanto todas as outras terapias orais para distúrbios vasculares restantes no mercado agora são autorizadas somente para o alívio em curto prazo (2-3 meses) de edema e outros sintomas da insuficiência venosa crônica.

**Referência:**

*Spanish Medicines Agency Document (Ref 2002/09), 10 Sept 2002.*

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

## PIPER METHYSTICUM

### Atualização de medidas regulatórias de produtos de kava

Após a atualização publicada no Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3 de 2002, as seguintes medidas foram observadas em todo o mundo quanto às retiradas de produtos de kava.

**Cingapura**<sup>1</sup>. Em janeiro de 2002, produtos contendo kava que promoviam relaxamento, tratamento da insônia e de distúrbios da bexiga e do trato digestivo foram retirados voluntariamente em Cingapura. Embora não tenham sido notificados eventos adversos hepáticos graves associados à kava em Cingapura, a Agência de Saúde do país está tomando medidas para incluir kava-kava e seus componentes ativos como venenos na Lei sobre Venenos, que proibirá a importação e a venda de produtos de saúde contendo kava.

**Reino Unido**<sup>2</sup>. Em julho de 2002, sete meses após a retirada voluntária de todos os produtos de *Piper methysticum* (nome popular: kava) no Reino Unido, o Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) recomendou que a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) revogasse as autorizações de todos os produtos que continham o ingrediente fitoterápico. A ordem de proibição foi dada após a conclusão do CSM, com base em notificações disponíveis, de que a razão risco/ benefício de produtos contendo kava não é aceitável. A MCA está ciente dos 68 casos em todo o mundo de problemas hepáticos suspeitos de ter associação com kava. Houve três casos de hepatotoxicidade no Reino Unido suspeitos de terem sido causados pelo consumo de kava.

**Austrália**<sup>3</sup>. Em agosto de 2002, a agência reguladora da segurança de medicamentos na Austrália, a *Therapeutic Goods Administration* (TGA) iniciou uma retirada voluntária de todos os medicamentos complementares contendo a erva kava. A ação se deu após a morte de uma mulher na Austrália, que usava um medicamento contendo kava. A mulher havia tomado diversos medicamentos complementares, um dos quais continha kava. Ela apresentou insuficiência hepática dentro de 4 meses tomando esse

produto. A TGA fará uma nova avaliação do uso da kava para determinar outras medidas regulatórias, além da retirada voluntária.

**Canadá<sup>4</sup>.** No dia 21 de agosto de 2002, a Health Canada publicou um alerta sobre a kava, solicitando a interrupção da venda de todos os produtos contendo kava e uma retirada desses produtos do mercado canadense. Tal medida surge depois que a Health Canada e diversas agências reguladoras estrangeiras receberam notificações associando o uso de kava a problemas graves da função hepática. Os consumidores foram recomendados a verificar o rótulo de quaisquer produtos fitoterápicos ou alimentares e descontinuar o uso de tais produtos se for descoberto que contêm kava. A Health Canada estabelecerá um Painel Consultivo de Especialistas para determinar em que condições o retorno da kava ao mercado poderia ser permitido.

**Referências:**

1. *Adverse Drug Reaction News* 4: 3, Aug 2002.
2. *The Pharmaceutical Journal*, Pg 128, Vol. 269, 27 July 2002.
3. *Australia's Therapeutic Goods Administration Media Release (TW20/02)*, 15 Aug 2002.
4. *Health Canada Warnings and Advisories*, 21 Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## RABEPRAZOL

### Seção de Reações Adversas atualizada

**Japão.** Uma morte suspeita de ter sido causada por pneumonia intersticial em um paciente tratado com rabeprazol sódico (Pariet) foi notificada pelo fabricante no Japão. Com base nessa e em outras notificações afins, o Ministério da Saúde e Bem Estar no Trabalho no Japão recomendou que a empresa acrescentasse pneumonia intersticial à seção de Reações Adversas Clinicamente Significativas na bula do rabeprazol (Pariet). O rabeprazol é um inibidor de bomba de próton lançado no mercado japonês em 1997 e é usado por cerca de 500.000 pacientes ao ano.

**Referência:**

*Pharma Japan* 1802/8 July 2002.

## SERTINDOLE

### Medida para reintrodução

**Europa.** O sertindole (Serdolect) deve ser reintroduzido na Europa com restrições sobre seu uso após uma reavaliação pelo Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) do Reino Unido e o Comitê Europeu de Produtos Medicinais Patenteados (CPMP), declara uma importante mensagem de segurança no *website* da Agência de Controle de Medicamentos (MCA) do Reino Unido. O sertindole foi inicialmente autorizado no Reino Unido em maio de 1996, mas foi retirado em toda a Europa em 1998 devido a preocupações quanto a possíveis riscos de arritmias cardíacas. Em 2001, o CSM e o CPMP consideraram novos dados pré-clínicos e epidemiológicos em sua reavaliação do produto. A Comissão Européia decidiu que as autorizações do sertindole podem ser reintegradas em toda a Europa, mas que seu uso seria restrito inicialmente a pacientes inscritos em estudos clínicos, de forma a assegurar que todos os pacientes que tomam sertindole são cuidadosamente selecionados e monitorados. A MCA e o CSM monitorarão cuidadosamente a segurança da reintrodução do sertindole.

**Referência:**

*Medicines Control Agency. Important message: restricted re-introduction of the atypical antipsychotic sertindole (Serdolect). 10 Sept 2002.*

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

## SLIM 10

### Retirado devido à presença de substâncias não declaradas

**Cingapura.** 'Slim 10', um agente comercializado em dezembro de 2001 como Medicamento Chinês Patenteado para emagrecimento, foi retirado em abril de 2002 após ter sido descoberto que continha substâncias não declaradas (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3, 2002). Em março de 2002, a primeira notificação de hepatite aguda associada ao 'Slim 10' foi recebida pela Unidade de Farmacovigilância de Cingapura e 3 outras notificações, 2 de hipertireoidismo e 1 de irregularidades menstruais, foram recebidas depois, dando início a uma investigação pela Autoridade de Ciências da Saúde de Cingapura (HSA). A investigação revelou que o 'Slim 10' continha nicotinamida, fenfluramina e componentes da glândula tireóide, e a HSA tomou medidas contra as partes envolvidas em sua venda e



distribuição. A HSA e o Painel de Especialistas sobre Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) agradecem os profissionais de saúde por alertá-los quanto a esse problema de segurança de medicamentos, que permitiu uma 'ação regulatória oportuna'.

**Referência:**

*Adverse Drug Reaction News 4: 1, Aug 2002.*

## TAMOXIFENO

### Informações importantes sobre segurança

**Canadá.** Além do alerta em caixa acrescido à bula do produto pelo fabricante, sob recomendação da FDA norte-americana (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3, 2002), a Health Canada publicou uma mensagem sobre o uso do tamoxifeno e a incidência de malignidades uterinas, derrame e embolia pulmonar. A mensagem se originou do estudo do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention* (NSABP P-1) com mulheres que corriam alto risco de desenvolver câncer de mama ou de ter carcinoma ductal *in situ*, que recebiam tamoxifeno como prevenção. Maiores incidências de malignidades uterinas, derrame e embolia pulmonar foram associados ao tratamento com tamoxifeno em comparação a placebo na população de pacientes desse estudo. A Health Canada enfatiza que o uso de tamoxifeno como prevenção não é uma indicação aprovada no Canadá. A indicação aprovada atual do tamoxifeno no Canadá é para o tratamento de câncer de mama em tumores positivos receptores de estrogênio, em que os benefícios de usar o tamoxifeno foram considerados maiores que os riscos potenciais.

**Referência:**

*Health Canada posting, 7 Nov 2002.*

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

## TICLOPIDINA

### Instam-se os profissionais de medicina a conduzir testes médicos

**Japão.** A Divisão de Segurança da Agência de Segurança Farmacêutica e Alimentar do Japão orientou o fabricante do cloridrato de ticlopidina a enviar cartas aos profissionais de medicina, instando-os a conduzir testes médicos a cada duas semanas, por dois meses, após iniciar a terapia com ticlopidina nos pacientes. Essa recomendação surge após reações adversas como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), granulocitopenia e disfunção hepática grave, inclusive mortes. Embora essas reações adversas já tenham sido notificadas pelo fabricante e a seção de Alertas na bula do produto já tenha sido alterada adequadamente, essa carta é publicada como medida adicional para sensibilizar os médicos sobre o problema de reações adversas com ticlopidina. Treze casos de PTT (com 5 fatalidades), 35 de granulocitopenia (com 6 fatalidades) e 97 casos de disfunção hepática grave (com 6 fatalidades) foram notificados entre julho de 2001 e junho de 2002.

**Referência:**

*Pharma Japan 1806/5 & 12 Aug 2002.*

## TRASTUZUMABE

### Cardiotoxicidade destacada

**Noruega.** A Agência Norueguesa de Produtos Médicos destacou a necessidade de monitoramento cuidadoso de pacientes que recebem trastuzumabe (Herceptin) devido ao risco de cardiotoxicidade associada ao medicamento. O trastuzumabe, anticorpo monoclonal usado no tratamento de câncer de mama metastático, tem sido associado a casos de cardiotoxicidade, cujo risco é maior quando o trastuzumabe é usado em combinação com antraciclina. Os pacientes que receberam antraciclina anteriormente também correm risco de cardiotoxicidade. Devido à **meia vida longa** do trastuzumabe – aproximadamente 28,5 dias – pode permanecer na circulação por até 24 semanas após a interrupção do tratamento. Visando minimizar o risco de cardiotoxicidade, a terapia antineoplásica com base em antraciclina deve ser evitada por até 24 semanas após o término da terapia com trastuzumabe. Recomenda-se que sejam realizadas avaliações cardíacas antes e durante a terapia com trastuzumabe e que a descontinuação do agente deve ser muito considerada em pacientes que desenvolvem cardiotoxicidade. Em vista dessas informações, um novo resumo das características do produto foi preparado e a Roche deve enviar cartas a especialistas, recomendando sobre a necessidade de monitoramento cuidadoso de pacientes que recebem trastuzumabe. A agência solicita a todos os médicos que usam o trastuzumabe a estudar a ficha técnica do produto com atenção.

**Referência:**

*Nytt om Legemidler 25: 3, Jun 2002.*

## **UROCINASE**

### **Produto reintroduzido com atualização de importantes informações de segurança**

**EUA.** A FDA norte-americana aprovou a reintrodução de urocinase (Abbokinase) para o tratamento de embolia pulmonar. Os laboratórios Abbott publicaram uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional" informando sobre a reintrodução e alterações importantes na bula do produto. A seção de Alertas da bula foi reforçada para incluir notificações pós-comercialização de anafilaxia e informações de classe sobre **embolsation** potencial de colesterol, e a seção de Reações Adversas agora tem informações de segurança, tanto dos testes clínicos da Abbott como da experiência pós-comercialização. A urocinase (Abbokinase) foi aprovada somente para uso na lise de embolia pulmonar maciça e embolia pulmonar acompanhada por instabilidade hemodinâmica.

**Referência:**

Food and Drug Administration. 2002 Safety alert – Abbokinase (urokinase), 10 Oct 2002. Disponível na Internet no endereço: <http://www.fda.gov> (em inglês).

### CLOZAPINA

#### Enfatizado o monitoramento cuidadoso quanto a eventos cardíacos

**Reino Unido.** A associação entre clozapina (Clozaril) e doença miocárdica é bem reconhecida. No entanto, as descobertas de uma recente reavaliação de eventos adversos graves de natureza cardíaca associados a clozapina resultaram em um reforço dos alertas sobre o uso da clozapina. O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) e a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) recomendam que os pacientes em quem se desenvolve taquicardia persistente devem ser monitorados cuidadosamente, e que a clozapina deve ser descontinuada se houver suspeita de miocardite ou cardiomiopatia. Os órgãos enfatizam que os pacientes que desenvolverem miocardite ou cardiomiopatia induzida por clozapina não devem ser reexpostos à clozapina.

*Reports in WHO file:*

*Myocarditis 171, cardiomyopathy 232*

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance [Online] 28:8, Oct 2002.*

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

### CORTICOSTERÓIDES

#### Risco de supressão adrenal em população pediátrica

**Reino Unido.** O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) e a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) do Reino Unido lembram os prescritores sobre os riscos de supressão adrenal em crianças que recebem corticosteróides inalados. A supressão adrenal é um efeito de classe relativo à dosagem de todos os corticosteróides inalados e os prescritores são fortemente recomendados a não excederem as doses pediátricas autorizadas. Também se lembra que, devido à sua potência maior, a fluticasona deve ser usada normalmente com a metade da dose de budesonida ou beclometasona.

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance 28: 7, Oct 2002.*

### CIPROTERONA

#### Maior incidência de tromboembolia venosa do que com preparados de baixo nível de estrogênio

**Reino Unido.** A ciproterona (Dianette) é indicada para mulheres com hirsutismo ou acne resistente a outros tratamentos. O Comitê de Segurança de Medicamentos (CSM) e a Agência de Controle de Medicamentos (MCA) lembram os prescritores que a ciproterona não é autorizada para o único propósito de contracepção oral, e observam uma maior incidência de tromboembolia venosa em usuárias de 'Dianette', em comparação com usuárias de contraceptivos orais com baixo nível de estrogênio.

*Reports in WHO file:*

*Venous thrombosis 11, thromboembolism 1*

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance [Online] 28: 9-10, Oct 2002.*

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

### EPOETINA ALFA

#### Aplasia pura de células vermelhas

**Austrália.** O Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 12 notificações de aplasia pura de células vermelhas (APCV) associada ao uso de epoetina alfa (Eprex) em pacientes com insuficiência renal. Os pacientes tinham idades de 28 a 76 anos e a duração do uso da epoetina alfa, quando conhecida, era de 4 a 13 meses. O comitê observa que há conhecimento de que os anticorpos anti-epoetinas que se desenvolveram na APCV induzida por epoetina alfa têm reação

cruzada com todos os outros produtos eritropoetinas, incluindo a darbepoetina (Aranesp), que foi lançada na Austrália em novembro de 2001. Não se sabe se haverá desenvolvimento de APCV em pacientes que recebem somente a darbepoetina. O patrocinador da epoetina alfa (Eprex) publicou recentemente uma carta do tipo "Dear Healthcare Professional", recomendando que a epoetina alfa (Eprex) seja administrada de forma intravenosa para reduzir o risco de formação de anticorpos. O ADRAC afirma que casos suspeitos de APCV devem ser confirmados por testes de anticorpos e/ ou exame da medula óssea. Em tais casos, a epoetina alfa deve ser descontinuada e os pacientes devem ser mudados para outra terapia, mas não para outra eritropoetina.

*Reports in WHO file:*  
*Pure red cell aplasia 39*

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 11, Aug 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).*

## **ESTROGÊNIO E MEDROXIPROGESTERONA**

### **Novas informações para fornecer orientações de prescrição**

**EUA.** A Wyeth Pharmaceuticals, em consulta com a FDA norte-americana, publicou uma carta a profissionais de saúde sobre uma atualização de segurança importante na bula de comprimidos conjugados de estrogênio/ medroxiprogesterona (Prempro, Premphase) e comprimidos conjugados **USP** de estrogênio (Premarin). As alterações na bula refletem novos dados, primariamente da *Women's Health Initiative* (WHI). Várias seções foram modificadas, incluindo as de Indicações e Uso, Contra-indicações, Alertas, Precauções e Dosagem e Administração. A carta observa que as indicações do produto permanecem as mesmas. Contudo, devido ao potencial de maiores riscos de eventos cardiovasculares, câncer de mama e eventos tromboembólicos venosos, o uso desses produtos conjugados deve ser limitado à menor duração, consistente com as metas do tratamento e os riscos de cada mulher individualmente, e deve ser reavaliado periodicamente. Quando usado somente para a prevenção da osteoporose pós-menopausa, devem ser cuidadosamente considerados tratamentos alternativos. A Wyeth Pharmaceuticals também publicou um folheto de informações ao paciente resumindo os principais riscos e benefícios do tratamento com comprimidos conjugados de estrogênio (Premarin).

**Referências:**

1. 'Dear Healthcare Professional' letter from Wyeth Pharmaceuticals, 28 Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin\\_deardoc.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin_deardoc.pdf) (em inglês).
2. Patient Information leaflet.  
Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin\\_PPI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/premarin_PPI.pdf) (em inglês).

## **GLITAZONAS**

### **Atualização de reações adversas a medicamentos no Canadá**

**Canadá.** Os medicamentos orais de tiazolidinediona rosiglitazona (Avandia) e pioglitazona (Actos) têm sido associados a diversas notificações de eventos adversos no Canadá entre seu tempo de comercialização em março e agosto de 2000, respectivamente, e março de 2002, segundo um relatório do Boletim Informativo sobre Reações Adversas a Medicamentos no Canadá. Durante esse período, 282 reações adversas suspeitas a rosiglitazona foram notificadas no total à Health Canada. Dessas notificações, 134 foram consideradas graves. Houve 60 notificações de distúrbios cardiovasculares, incluindo 36 notificações de insuficiência cardíaca e 16 notificações de distúrbios hepáticos e biliares; 10 casos tiveram um resultado fatal. Quanto à pioglitazona, 29 notificações de reações adversas suspeitas foram recebidas, 24 das quais foram consideradas graves, incluindo 8 notificações de distúrbios cardiovasculares (4 de insuficiência cardíaca), 1 notificação de distúrbios hepáticos e biliares e 1 notificação com resultado fatal. Observa-se que, embora as pessoas com diabetes tipo 2 tenham maior risco de insuficiência cardíaca, os pacientes diabéticos que recebem glitazonas parecem ter maior risco de insuficiência cardíaca do que os pacientes diabéticos que não usam glitazonas. De forma a minimizar o risco de eventos adversos graves, lembram-se os médicos a seguirem todas as recomendações e diretrizes de monitoramento listadas nas informações do produto, que inclui enfraquecimento hepático grave e insuficiência cardíaca aguda como contra-indicações para o uso de rosiglitazona e pioglitazona.

**Referência:**

*Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter 12: 2-3, July 2002.*

## **INDAPAMIDA**

## Notificações de hiponatremia

**Austrália.** Desde o lançamento da indapamida em meados da década de 1980, o Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 164 notificações de hiponatremia associada a seu uso, tornando-a a causa mais comumente notificada de hiponatremia nos 30 anos de história do ADRAC. Das 164 notificações de hiponatremia, 68 notificações também descreveram hipocalemia. A maioria dos pacientes era de idosos (88% tinham idades  $\geq$  65 anos) e a maior parte era de mulheres (82%). Em 75 dos 129 casos com níveis séricos de sódio documentados, o nível era  $\leq$  120 mmol/L. O ADRAC observa que a indapamida também está disponível na combinação com perindopril (Coversyl Plus). Apesar da dose mais baixa de indapamida nesse produto, em comparação com o comprimido padrão de indapamida (1,25 mg X 2,5 mg), houve 5 notificações de hiponatremia associada ao 'Coversyl Plus' nos primeiros 5 meses de 2002. O Comitê recomenda que a indapamida seja prescrita com cautela, e que os níveis séricos de sódio devam ser medidos prontamente se o paciente apresentar qualquer alteração de consciência ou do estado mental.

*Reports in WHO file:  
Hyponatraemia 474*

### Referência:

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 11, Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.health.gov.au> (em inglês).*

## ISOTRETINOÍNA

### Evitando teratogenicidade

**Nova Zelândia.** O primeiro caso neozelandês de embriopatia foi notificado recentemente ao Centro de Monitoramento de Reações Adversas (CARM). A paciente havia tomado isotretinoína 40 mg/ dia por três meses quando engravidou. O ultra-som pré-natal não apresentou anormalidades, mas a criança nasceu com embriopatia retinóide típica, incluindo malformações cardíaca, do ouvido e esofágica. Com base nesses fatos, a Autoridade de Segurança de Medicamentos e Equipamentos Médicos (Medsafe) da Nova Zelândia publicou um artigo na Prescriber Update, mais uma vez, lembrando que se recomenda a contracepção efetiva a todas as mulheres em idade fértil para as quais a isotretinoína for uma opção de tratamento. Recomendam-se os médicos a aconselhar suas pacientes sobre o risco muito significativo de teratogenicidade. Os profissionais devem verificar o histórico sexual da paciente, independentemente de idade, raça ou religião, conduzir um teste de gravidez em mulheres em idade fértil e fornecer informações adequadas sobre contracepção efetiva.

**EUA.** A Roche, em consulta com a FDA norte-americana, acrescentou uma nova tabela para esclarecer as circunstâncias em que os testes de gravidez são necessários em mulheres para as quais a isotretinoína (Accutane) é uma opção de tratamento.

O banco de dados da Organização Mundial da Saúde tem 691 notificações de distúrbios fetais associados à isotretinoína, incluindo 35 de malformações múltiplas.

### Referências:

1. *Prescriber Update Articles, Aug 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Puarticles/teratogen.htm> (em inglês).*
2. *Letter from Roche Laboratories, Sept 2002.  
Disponível na Internet no endereço: [http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/accutane\\_deardoc\\_10-2002.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/accutane_deardoc_10-2002.htm) (em inglês).*

## LEVOFLOXACINO

### Notificações de tendinopatia

**Bélgica.** O Centro de Farmacovigilância da Bélgica recebeu 161 notificações de tendinopatia associada ao levofloxacino (Tavanic), incluindo 68 notificações de ruptura do tendão, desde que o medicamento foi comercializado em 2000 até 16 de abril de 2002. A idade média dos pacientes com tendinopatia associada ao levofloxacino era de 69 anos e cerca da metade deles estava recebendo tratamento concomitante com corticosteróides. O tempo médio entre o início do tratamento com levofloxacino e o desenvolvimento de tendinopatia e ruptura do tendão foi de 8,4 e 10 dias, respectivamente, e a ruptura do tendão ocorreu dentro de 48 horas em alguns casos. O centro observa que, embora os dados de notificações espontâneas sejam insuficientes para a comparação de riscos, o número de casos de distúrbios de tendões notificados em associação com levofloxacino até o momento é muito maior do que com ciprofloxacino (22 casos), norfloxacino (8), ofloxacino (63) e pefloxacino (16), todos os quais têm estado no mercado por mais de 10 anos. As indicações mais comuns para as quais o levofloxacino foi prescrito em pacientes que tiveram ruptura do tendão foram bronquite aguda ou crônica (32%) e doença

pulmonar obstrutiva crônica (28%); o centro de farmacovigilância lembra seus leitores que a prescrição de levofloxacino a pacientes externos é justificada apenas para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em pacientes alérgicos a  $\beta$ -lactams. O centro enfatiza a importância de recomendar os pacientes a quem o tratamento com levofloxacino seja necessário a entrar em contato com seus médicos caso ocorra dor nos tendões, e destaca que deve ser considerado o maior risco associado à idade e à presença de terapia concomitante com corticosteróides.

*Reports in WHO file:  
Tendon disorders 888*

**Referência:**

*Folia Pharmacotherapeutica 29: 63, July 2002.*

## TRH APENAS COM ESTROGÊNIO

### Risco potencial de câncer de ovário após uso prolongado

**Nova Zelândia.** No dia 17 de julho de 2002, o Ministério da Saúde neozelandês publicou um comunicado à imprensa em resposta ao estudo do Instituto do Câncer dos Estados Unidos (NCI), examinando o risco de câncer de ovário em pacientes em terapia de reposição hormonal (TRH) somente com estrogênio. O Ministério recomenda que as mulheres que tomam TRH somente com estrogênio devem discutir com seus médicos os riscos e os benefícios do tratamento com estrogênio em longo prazo em sua próxima consulta, uma vez que o estudo do NCI, embora não conclusivo, realmente sugere que pode haver um pequeno aumento nas chances de desenvolver câncer de ovário para mulheres que usaram TRH somente com estrogênio por 10 anos ou mais (6 a cada 10.000 mulheres ao ano entre as que usam TRH somente com estrogênio continuamente por 10 anos, em comparação com 4 em cada 10.000 ao ano, para mulheres de idade similar que não usam qualquer forma de TRH). Além disso, segundo o comunicado à imprensa, o estudo foi conduzido em pacientes primeiramente tratados na década de 1970 usando doses mais altas do que as usadas atualmente. Portanto, é difícil extrapolar as descobertas até as usuárias atuais de TRH com baixos níveis de estrogênio. Também não há evidências adequadas para publicar novas recomendações de prescrição da TRH somente com estrogênio. No entanto, o estudo é mais uma prova de que o uso prolongado de qualquer forma de TRH deve ocorrer somente com base em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios para cada paciente, individualmente.

A TRH somente com estrogênio é diferente da TRH de combinação que foi o objeto do estudo da *Women's Health Initiative*, já que somente um hormônio (estrogênio) é utilizado. Na Nova Zelândia, a TRH com somente estrogênio é predominantemente utilizada apenas por mulheres que foram submetidas a uma histerectomia e é usada menos comumente do que a TRH de combinação (estrogênio e progesterona).

**Referência:**

*New Zealand Ministry of Health Media Release, 18 July 2002.*

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

## OMEPRAZOL

### Interação com clozapina

**Nova Zelândia.** O Programa de Monitoramento Intensivo de Medicamentos (IMMP) da Nova Zelândia recebeu três notificações de elevação dos níveis de clozapina quando o omeprazol foi co-prescrito a pacientes já estabilizados com clozapina. Ocorreram ataques em dois dos casos; a clozapina foi retirada por quatro dias em um deles e o omeprazol foi descontinuado e a dose de clozapina reduzida no outro; os dois pacientes se recuperaram com essas medidas. O diretor do IMMP declarou que essas notificações sugerem que o acréscimo de omeprazol pode causar níveis plasmáticos elevados de clozapina e efeitos adversos vinculados à dosagem. O mecanismo dessa interação não está claro. Entretanto, o sistema enzimático CYP 3A4 pode estar envolvido, uma vez que os dois medicamentos são substratos dessa enzima hepática. Recomendam-se os prescritores a considerar essa interação em potencial e verificar os níveis plasmáticos de clozapina, caso a terapia concomitante de omeprazol seja necessária.

**Referência:**

*Prescriber Update 23(3): 39, 2002.*

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

## CONTRACEPTIVOS ORAIS

### Gravidez ectópica após falha do contraceptivo oral de emergência

**Nova Zelândia.** Em gestações que ocorreram após falha do contraceptivo oral (CO) de emergência somente com progestogênio, a possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada, conforme alerta um artigo da Prescriber Update recentemente publicado no *website* da Medsafe neozelandesa. O caso pode ocorrer com mesmo mecanismo pelo qual gestações em mulheres que usam COs diários somente com progestogênio têm mais probabilidade de ser ectópicas do que as gestações em usuárias de outros métodos contraceptivos. O Centro de Monitoramento de Reações Adversas (CARM) recebeu três notificações de gravidez ectópica após o uso de COs de emergência somente com progestogênio e os prescritores são lembrados a aconselhar as mulheres sobre a possibilidade de ocorrer gravidez ectópica após a falha de COs de emergência somente com progestogênio. As mulheres devem procurar o pronto atendimento médico se, após o uso de um CO de emergência somente com progestogênio, ocorrerem amenorréia ou quaisquer outros sintomas sugestivos de gravidez.

**Referência:**

*Internet Document, 21 Oct 2002.*

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

## QUETIAPINA

### Potencial erro de medicação

**Canadá.** A AstraZeneca alertou os profissionais de saúde que o medicamento antipsicótico quetiapina (Seroquel) e o medicamento antidepressivo nefazodona (Serzone 5HT2) têm **nomes patenteados (proprietary names)** de sonoridade parecida, o que pode resultar em confusão dos nomes e erros de dispensação. À época, a empresa havia recebido uma notificação de tal erro de medicação. Um alerta similar foi enviado a profissionais de saúde nos Estados Unidos e a carta foi publicada no *website* da FDA norte-americana em maio de 2002.

**Referência:**

*'Dear Healthcare Professional' letter from AstraZeneca, 31 Oct 2002.*

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

## QUININA

### Notificações de trombocitopenia

**Austrália.** Desde 1972, o Comitê Consultivo de Reações Adversas a Medicamentos (ADRAC) da Austrália recebeu 198 notificações de trombocitopenia associada a quinina, 4 das quais tiveram resultado fatal. Em 17 das 20 notificações recebidas desde o início de 2000, os pacientes tiveram contagens de plaquetas de 0-14 x 10<sup>9</sup>/L; a maioria desses pacientes precisou de hospitalização e tratamento com transfusões de plaquetas, corticosteróides ou imunoglobulina. O comitê observa que, na maior parte dos casos, os níveis plaquetários normalizam dentro de 1 semana da retirada da quinina. Considerando que a trombocitopenia induzida por quinina ocorre via **mecanismo com base em imunização (immune-based mechanism)**, o ADRAC diz que os pacientes que desenvolveram essa reação devem, subsequente, evitar todos os produtos que contiverem quinina, incluindo bebidas como água tônica. O comitê também lembra os prescritores que a quinina não é mais recomendada para o tratamento de câimbras noturnas; a FDA norte-americana retirou o problema de câimbras noturnas como uma indicação para todos os produtos contendo quinina em 1995 devido à falta de evidências de eficácia, e o Manual de Medicamentos da Austrália recomenda contra seu uso para essa indicação.

*Reports in WHO file:*

*Thrombocytopenia 392*

**Referência:**

*Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 21: 10, Aug 2002.*

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

## RISPERIDONA

### Atualização sobre segurança em pacientes idosos com demência

**Canadá.** A Janssen-Ortho Inc, em consulta com a Health Canada, comunicou aos profissionais de saúde as novas informações de segurança quanto ao uso de risperidona (Risperdal), uma medicação antipsicótica, em pacientes idosos com demência. O fabricante informou médicos e farmacêuticos sobre notificações de derrames e eventos afins em pacientes idosos com demência que tomavam risperidona (Risperdal). A exposição mundial a risperidona (Risperdal) em pacientes idosos com demência é de aproximadamente 2,5 milhões de **pacientes ao ano (patient years)**. Dessa população de pacientes, houve 37 notificações de derrames ou eventos afins (1 no Canadá), incluindo 16 mortes (1 no Canadá). Em geral, parece haver um risco crescente de derrames e eventos afins na população idosa. Recomendam-se

os médicos a reavaliarem os riscos e os benefícios do uso da risperidona (Riperdal) em pacientes idosos, considerando os sinais de risco de derrame em cada paciente. Os pacientes ou as pessoas que cuidam deles devem ser aconselhados a informar seus médicos do histórico médico e da situação atual, incluindo histórico de derrame e a notificar imediatamente todos os sinais e sintomas de derrames potenciais, tais como fraqueza súbita ou dormência no rosto, braços ou pernas, e problemas de fala ou de visão.

**Referências:**

1. 'Dear Healthcare Professional' letter from Janssen-Ortho Inc, 11 Oct 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).
2. 'Important Drug Safety Update for Consumers' from Janssen-Ortho Inc, 17 Oct 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.hc-sc.gc.ca> (em inglês).

## **ESTATINAS**

### **Precauções minimizarão o risco de miopatia**

**Reino Unido.** Segundo a Agência de Controle de Medicamentos (MCA), os efeitos benéficos esmagadores das estatinas superam claramente o baixo risco de miopatia. Contudo, as precauções que devem ser tomadas para minimizar o risco de miopatia incluem a plena observação das instruções de dosagem, identificação de pacientes com maior risco de miopatia, conscientizar os pacientes dos riscos de miopatia e da importância de notificar prontamente quaisquer sinais ou sintomas potenciais e a descontinuação do tratamento se os níveis de creatina cinase ficarem elevados.

**Referência:**

*Current Problems in Pharmacovigilance* 28: 8-9, Oct 2002.  
Disponível na Internet no endereço: <http://www.mca.gov.uk> (em inglês).



### NIMESULIDA

Após nosso relato anterior (Boletim Informativo da OMS sobre Produtos Farmacêuticos nº 3, 2002) sobre a decisão da Espanha de suspender temporariamente o produto e, em resposta ao recente interesse no medicamento, apresentamos a seguir algumas informações sobre a nimesulida.

A nimesulida é um medicamento analgésico e antipirético antiinflamatório não esteróide (DAINE). É um inibidor seletivo enzimático ciclooxigenase-2 (COX-2) e é efetivo no tratamento de uma grande variedade de condições inflamatórias e dolorosas, incluindo osteoartrite, distúrbios extracurriculares como tendinite e bursite, dor no pós-operatório e dismenorréia primária.

A nimesulida foi comercializada primeiramente na Itália em 1985 e desde então foi lançada em aproximadamente 50 países em todo o mundo. O medicamento **não tem patente (off-patent)** e é comercializado por diversas empresas. Várias reações adversas foram notificadas com nimesulida durante a segunda metade de 1998 e início de 1999<sup>1-3</sup>.

Em Portugal, em 1999, após uma avaliação de risco-benefício, um Resumo das Características do Produto (RCP) foi aprovado para a nimesulida. As indicações terapêuticas eram restritas a osteoartrite, condições reumáticas extra-articular, dor pós-traumática e/ ou no pós-operatório, condições inflamatórias orais/dentárias e dismenorréia. O RCP também declarou que:

- A nimesulida não deve ser usada por períodos mais longos do que 7 dias no tratamento de dor aguda;
- O uso em pacientes com insuficiência hepática é contra-indicado;
- A função hepática deve ser monitorada em pacientes com histórico anterior de danos hepáticos;
- A precaução é necessária quando se usa a nimesulida com outros medicamentos que podem causar danos hepáticos;

As autorizações de comercialização em Portugal de formulações pediátricas de nimesulida foram suspensas em março de 1999<sup>1, 2</sup>.

O Registro de Reações Adversas da Agência Nacional de Medicamentos da Finlândia (NAM) para o ano de 2000 demonstra que a maioria das reações adversas a medicamentos (RAMs) entre drogas antiinflamatórias não esteróides foram associadas à nimesulida; mais da metade das notificações eram associadas a reações hepáticas<sup>4</sup>. Segundo o diretor de pesquisa da NAM, Dr. Erkki Palva, até o momento 109 notificações de eventos adversos (66 dos quais se relacionavam a toxicidade hepática) e uma fatalidade foram notificadas desde que o medicamento recebeu autorização para ser comercializado na Finlândia em 1997<sup>5</sup>. A Finlândia suspendeu temporariamente a venda, o fornecimento e a distribuição de produtos de nimesulida enquanto a NAM e a empresa em questão continuam as investigações<sup>6</sup>. A Agência Européia de Avaliação de Medicamentos (EMA) também iniciou um procedimento de segurança para estabelecer a causalidade com nimesulida. Em maio de 2002, a Autoridade Regulatória da Espanha retirou temporariamente os produtos de nimesulida do mercado espanhol, aguardando conclusões da avaliação da EMA<sup>7</sup>.

A nimesulida foi autorizada na Irlanda em 1995. O potencial de efeitos hepáticos com a nimesulida tem sido uma preocupação constante da Junta Irlandesa de Medicamentos (IMB), que reviu a segurança da droga em 1999 e atualizou as informações de prescrição àquela época para refletir as preocupações sobre hepatotoxicidade. Após a revisão da IMB em 1999, a empresa em questão na Irlanda foi solicitada a realizar estudos de autorização pós-comercialização para abordar as questões de segurança com a nimesulida. Os dados provisórios fornecidos pela empresa sobre 1.212 pacientes indicam que, nesse estágio não há diferença aparente nos perfis de segurança da nimesulida, do diclofenac e do ibuprofeno<sup>8</sup>.

A nimesulida nunca foi comercializada em alguns países, como os Estados Unidos e a Austrália. No Sudeste da Ásia, o medicamento tem formas variáveis de regulação. Por exemplo, na Tailândia, apenas a forma de comprimido do medicamento está disponível; a forma de suspensão foi retirada voluntariamente. Na Índia, as formas de comprimidos e de gel têm estado disponíveis há 10 anos. Embora algumas reações adversas de natureza hepática tenham sido notificadas com a nimesulida ao Centro Nacional de Farmacovigilância da Índia, é difícil fazer uma avaliação exata da causalidade, uma vez que os pacientes também estavam usando outros analgésicos à época.

O Controlador Geral de Medicamentos da Índia (DCGI) solicitou aos fabricantes de nimesulida que submetessem as notificações completas de Reações Adversas a Medicamentos dentro de um mês<sup>9, 10</sup>.

A nimesulida é comercializada no Brasil como medicamento de prescrição. A droga está disponível em comprimidos, suspensões pediátricas, supositórios e **drops** pediátricos.

**Referências:**

1. *Nimesulide ADR controversy in Portugal. Scrip 1999, No.2406:8.*
2. *Portugal suspends paediatric nimesulide. Scrip 1990, No.2431:20.*
3. *Israel nimesulide suspension inquiry. Scrip 1999, No.2434:23.*
4. *ADR News of National Agency for Medicines (TABU 2.2001), p.46.*  
*Disponível na Internet no endereço: [http://www.nam.fi/uploads/english/tabu\\_eng\\_2001](http://www.nam.fi/uploads/english/tabu_eng_2001) (em inglês).*
5. *As reported by Reuters Health, London, 20 March 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: [http://dispatch.mail-list.com/archives/hbv\\_research](http://dispatch.mail-list.com/archives/hbv_research) (em inglês).*
6. *Press Release from Finnish National Agency for Medicines, 15 March 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: <http://www.namfi/english/news> (em inglês).*
7. *WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2002.*
8. *Irish Medicines Board Drug Safety Newsletter, Issue 15, July 2002.*
9. *National Pharmacovigilance Centre (India) Newsletter, vol. 1, No.1, Dec 1999.*
10. *News Item in Daily Excelsior, New Delhi, 30 Oct 2002.*  
*Disponível na Internet no endereço: <http://www.dailyexcelsior.com/02oct31> (em inglês).*

# Centros de Intoxicação e de Notificações de Reações Adversas a Medicamentos – oportunidades para uma maior colaboração

Lesley Onyon, International Programme on Chemical Safety (IPCS)

A discussão sobre a potencial colaboração entre unidades de intoxicação e centros de notificação de reações adversas a medicamentos (RAMs) começou bem na Reunião Anual da OMS dos Centros Nacionais que participam do Programa da OMS de Monitoramento Internacional de Medicamentos, realizada em outubro de 2002.

Ao nível molecular, o corpo humano não faz distinção entre produtos farmacêuticos, pesticidas e outras substâncias químicas exógenas – cada uma tem o potencial de interagir com os mesmos caminhos e mecanismos metabólicos **para a transcrição genética (for gene transcription)**.

Esse fato fundamental é freqüentemente ignorado no trabalho diário. Existem procedimentos regulatórios sofisticados e separados para o registro e o uso de produtos farmacêuticos, pesticidas e outras substâncias químicas para uso comercial. Compreender corretamente esses sistemas pode ser tão desanimador que é muito fácil perder de vista aquilo que temos em comum.

O IPCS oferece um ponto focal internacional para informações, prevenção e gerenciamento de intoxicação. Essas atividades são o centro do IPCS, que é um programa de cooperação da OMS, da Organização Internacional do Trabalho (OIT) e do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA). O IPCS designa-se a estabelecer a base científica para a avaliação do risco à saúde humana e ao meio ambiente a partir da exposição a substâncias químicas e a fornecer assistência técnica no fortalecimento de capacidades nacionais para o gerenciamento minucioso de substâncias químicas.

O estabelecimento e o fortalecimento de centros de intoxicação estão entre as prioridades adotadas pelos Governos no acompanhamento e implementação das recomendações da Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento, realizada no Rio de Janeiro em 1992. Essa Conferência, também conhecida como Rio-92, apresenta na Agenda 21, Capítulo 19, o plano para o gerenciamento ambientalmente sólido de substâncias químicas em âmbitos internacional, regional e nacional.

Objetivos do IPCS para informação, prevenção e gerenciamento de intoxicação:

- Promover o desenvolvimento de centros de intoxicação em países que não os possuem.
- Fortalecer os centros existentes.
- Oferecer informações e treinamento.
- Oferecer ferramentas para facilitar a coleta de dados humanos harmonizados internacionalmente. Por exemplo, Sistema de Gerenciamento de Bancos de Dados INTOX.
- Melhorar a base de evidências para a avaliação médica e o gerenciamento de pessoas expostas a substâncias químicas.
- Fortalecer a rede de centros globais de intoxicação, oferecendo assistência e apoio mútuos, bem como desenvolvendo uma vigilância global e um sistema de resposta para epidemias tóxicas.

Em um estudo conduzido em 2000, 285 centros de intoxicação haviam sido estabelecidos em 43% dos Estados Membros da OMS. No entanto, houve diferenças nas instalações oferecidas e na extensão do país coberto por um centro de intoxicação em particular. Em 2002, estimou-se que mais 8 países haviam

recentemente estabelecido um centro de intoxicação e 9 haviam fortalecido sua capacidade existente por meio da abertura de novos centros no país ou do melhoramento das instalações existentes. Mais 8 países haviam começado o trabalho para desenvolver novos centros.

É necessário um empenho elevado para estabelecer um centro de intoxicação. Considerando que a infraestrutura e os recursos profissionais necessários para o estabelecimento de centros de notificações de reações adversas a medicamentos (RAMs) são similares, há um valor potencial em juntar forças para estabelecer novos centros e fortalecer outros, particularmente em países pequenos em que os recursos são limitados. De fato, quando se examinam os países em que são localizados os centros de monitoramento de RAMs e os centros de intoxicação, pode-se ver que há um número relativamente alto de países com os dois tipos de centros (às vezes combinados), por exemplo, Tanzânia, França, Uruguai, mas há outros casos em que os países têm centros de intoxicação ou de RAMs, como nas Américas, na Europa Central e no Leste Europeu. Há, ainda, outros países em que não existe nenhum dos dois tipos.

Bem como as atividades de capacitação, há outras questões em que os centros de RAMs e de intoxicação têm interesses comuns. O IPCS estabeleceu recentemente uma iniciativa de dados humanos para assegurar que se faça o melhor uso possível dos dados humanos existentes para fins de avaliação de risco. Os centros de intoxicação são freqüentemente estabelecidos unicamente para monitorar o padrão a incidência e a gravidade das exposições a substâncias químicas e para detectar novas tendências e padrões emergentes de efeitos sobre a saúde humana. Nessa área, há oportunidades para os centros de intoxicação aprender com os sistemas usados para vigilância pelos centros de monitoramento de RAMs.

A Iniciativa de Dados Humanos do IPCS também oferece uma oportunidade de refinar e auxiliar o desenvolvimento de novas abordagens metodológicas para a avaliação do risco. Os dados clínicos coletados das unidades de tratamento dos centros de intoxicação podem ser usados para fundamentar avaliações de risco mais profundas e validar algumas das abordagens tradicionais utilizadas para extrapolar os testes de toxicidade em animais para prever respostas humanas. Um exemplo disso seria refinar o uso de fatores de incerteza utilizados para estabelecer margens de segurança na avaliação do risco.

Muitas dessas questões metodológicas também são relevantes para entender as reações adversas a medicamentos. A experiência adquirida com o desenvolvimento e a aplicação de tecnologias genômicas para projetar medicamentos mais seguros oferece outra oportunidade para o trabalho de colaboração. Em toxicologia, há uma consciência crescente da genômica como ferramenta potencial para a avaliação de risco e para melhorar o conhecimento e as abordagens de identificação de grupos suscetíveis de subpopulações humanas.