

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. 2, 2007

Notícias & Edições

Esta edição abrange informações de regulação e segurança de mais de 30 medicamentos, tanto produtos antigos quanto novos. Alertas anteriores foram reiterados, bulas atualizadas, produtos retirados do mercado, ou novas notificações de reações adversas foram adicionadas, de acordo com o caso. O item com a reportagem especial inclui recomendações da quarta reunião do *WHO Advisory Committee on Safety of Medicinal Products*.

Na última edição nós prometemos incluir cartas dos leitores sobre itens publicados em nossas revistas. Estamos felizes de trazer a vocês uma carta sobre um artigo de 2006. Por compartilhar esta troca interessante, esperamos que se motivem a terem um maior interesse de interatividade. Aguardamos receber comentários sobre os artigos publicados nesta edição.

Conteúdo

**Assuntos de Regulação
Segurança de Medicamentos**

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

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

APROTININA – bula atualizada para uso específico, nova informação de segurança	3
MEDICAMENTOS PARA DESORDEM DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE - pacientes devem ser notificados sobre eventos cardiovasculares e psiquiátricos.....	3
STENTS PARA ELUIÇÃO DE MEDICAMENTOS – devem ser utilizados com restrição máxima	3
INTERFERON-1B – não aprovado para fibrose pulmonar idiopática	4
ISOTRETINOÍNA – página da Web sobre perigos da compra on-line	4
METOCLOPRAMIDA – aumento no número de sintomas extrapiramidais em crianças, uso pediátrico restringido.....	4
MICONAZOL – interação com Varfarina	4
OMALIZUMABE – bula atualizada sobre anafilaxia.....	5
VACINA PENTAVALENTE CONTRA ROTAVÍRUS (W179-9) - Bula atualizada com informações sobre intussuscepção e hematoquezia	5
PERGOLIDA - risco de dano à válvula cardíaca; deve ser retirada do mercado	5
PIOGLITAZONA – fraturas em mulheres.....	6
MEDICAMENTOS SEDATIVO-HIPNÓTICOS – alertas reforçados sobre reações alérgicas e transtornos do sono	6
TEGASERODE – retirado do mercado devido a efeitos cardíacos que ameaçam a vida	6
TELITROMICINA – atualizações sobre uso, contraindicações e eventos adversos.....	7
ANESTÉSICOS TÓPICOS – avaliação profissional necessária antes do uso em procedimentos estéticos.....	7

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (ECA) – notificações de distúrbios visuais	8
MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS – medicamentos indutores enzimáticos podem aumentar risco de fratura	8
ANTIPSIÓTICOS – notificações de Síndrome Neuroléptica Maligna	8
BUPROPIONA – notificações de depressão	9
CARBASALATO – notificações de zumbido	9
CODEÍNA – menor dose recomendada para mulheres em amamentação.....	9
DEFERASIROX – notificações de insuficiência renal	9
DOMPERIDONA - distúrbios do ritmo e frequência cardíaca	10
ENTECAVIR – relato de um variante resistente do HIV em paciente co-infectado com HIV/HBV	10
FATORES ESTIMULANTES DE ERITROPOIESE – novos estudos sugerem efeitos adversos graves e que ameaçam a vida.....	10
ETAZOLAM – presente em suplemento alimentar.....	11
FLUTICASONA – notificações de alterações no comportamento.....	11
GOSERELINA, BUSERELINA – notificações de distúrbios psiquiátricos.....	11
LEVOFLOXACINO – notificações de distúrbios hepáticos, da vesícula biliar e glicemia: uma atualização...12	12
LINEZOLIDA - risco de óbito associado com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter.....	12
OLANZAPINA – notificações de amenorréia.....	12
OSELTAMIVIR – monitoramento de crianças e adolescentes tratados.....	13
QUETIAPINA – notificações de alopecia	13
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSS), VENLAFAXINA – notificações de bruxismo.....	13
RANIBIZUMABE – injeções intravítreas e incidência de derrame	14
ROSIGLITAZONA – risco aumentado de fraturas em mulheres recebendo tratamento em longo prazo	14
TACROLIMUS – notificação de neoplasias	14
ZOLPIDEM – notificações de sonambulismo	14

APROTININA

Bula atualizada para uso específico, nova informação de segurança

Canadá. A *Health Canada* emitiu uma nota aos hospitais e um comunicado público com as seguintes informações:

- A aprotinina injetável é indicada para uso profilático na redução de hemorragia e da necessidade de transfusão, somente em pacientes com risco aumentado de hemorragia e transfusão associadas com ponte cardiopulmonar durante cirurgia de ponte de artéria coronariana.

- A administração da aprotinina aumenta o risco de disfunção renal e pode aumentar a necessidade de diálise peri-operatória. O risco é particularmente maior em pacientes com insuficiência renal preexistente, ou naqueles que utilizam antibióticos aminoglicosídeos ou medicamentos que alteram a função renal.

- A administração da aprotinina pode causar reações anafiláticas ou anafilatóides fatais ou não fatais, ambas com uma dose inicial (de teste), bem como com qualquer outro componente do esquema posológico. Reações fatais também ocorreram em situações em que a dose inicial (de teste) foi tolerada. Consequentemente, a aprotinina somente deve ser utilizada em centros cirúrgicos em que a ponte cardiopulmonar possa ser rapidamente iniciada.

- O risco para reações anafiláticas ou anafilatóides é maior em pacientes com exposição prévia à aprotinina, e a história de qualquer exposição prévia à aprotinina deve ser verificada antes da administração da mesma. O risco de uma reação fatal parece ser maior após uma re-exposição no prazo de 12 meses da exposição anterior à aprotinina. Como resultado, a administração de aprotinina em pacientes com uma exposição sabida ou suspeita nos últimos 12 meses é contra-indicada.

Nos Estados Unidos, a bula do produto aprotinina (Trasylol) foi revisada para incluir uma indicação mais restrita ao seu uso, e as informações de segurança, alertas e contra-indicações expostas acima. (Ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 1, 2007).

Referência:

1. *Notice to Hospitals. Health Canada, 27 March 2006 (www.hc-sc.gc.ca).*

2. *Public Communication. Health Canada, 27 March 2006 (www.hc-sc.gc.ca).*

MEDICAMENTOS PARA DESORDEM DE DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE

Pacientes devem ser notificados sobre eventos cardiovasculares e psiquiátricos

EUA. O FDA emitiu uma normativa em que pacientes que recebem tratamento farmacológico para desordem de déficit de atenção com hiperatividade (DDAH) devem ser informados pelos fabricantes de tais produtos sobre os potenciais eventos adversos cardíacos e psiquiátricos. Os fabricantes de medicamentos para DDAH devem desenvolver guias de medicação para o paciente que salientem estes possíveis riscos e aconselhem os pacientes com precauções a serem tomadas. Uma revisão do FDA sobre os produtos para DDAH encontrou notificações de morte súbita em pacientes com problemas cardíacos pré-existent e notificações de derrame e ataque cardíaco em adultos com alguns fatores de risco. Uma segunda revisão do FDA identificou um pequeno aumento no risco de eventos psiquiátricos relacionados a medicamentos para DDAH, tais como alucinações auditivas, desordens paranóicas e mania.

Referência:

FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 21 February 2007 (www.fda.gov).

STENTS PARA ELUIÇÃO DE MEDICAMENTOS

Devem ser utilizados com restrição máxima

Suécia. A *Swedish Medical Products Agency* (MPA), em conjunto com a *National Board of Health and Welfare* e a Sociedade Sueca de Cardiologia, recomendou restrição máxima no uso de stents de eluição de medicamentos. As recomendações foram baseadas nos resultados de estudos clínicos, incluindo o estudo do *Swedish Coronary and Angioplasty Registry* (SCAAR) que mostrou um risco aumentado de trombose associada ao uso de stents de eluição de medicamentos. Os resultados do estudo do SCAAR e de quatro outros estudos randomizados mostraram que stents de eluição de medicamentos não possuem vantagem em termos de infarto do miocárdio ou mortalidade, comparados com stents de metal não recoberto; além disso, os dados do estudo do SCAAR indicaram um pequeno aumento no risco em longo prazo destes eventos. De acordo com a MPA, os stents de eluição de medicamentos devem ser usados somente por aqueles pacientes para os quais nenhum tratamento alternativo existe, ou por pacientes que possuem alto risco de reestenose e por aqueles cujo efeito da reestenose é provavelmente grave.

Referência:

Internet document. Swedish Medical Products Agency, 13 February 2007 (www.lakemedelsverket.se).

INTERFERON-1B

Não aprovado para fibrose pulmonar idiopática

EUA. O FDA emitiu um comunicado público sobre a conclusão antecipada do estudo clínico INSPIRE (*International Study of Survival Outcome in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) do interferon- γ -1b (IFN- γ -1b) para fibrose pulmonar idiopática (FPI), a agência diz que o IFN- γ -1b (Actimmune) não é aprovado para o tratamento de FPI. Uma análise interina do estudo INSPIRE mostrou que usuários do IFN- γ -1b não obtiveram benefício com o medicamento comparados com 12,7% de óbitos no grupo placebo; 14,5% dos pacientes evoluíram a óbito no grupo do IFN- γ -1b. Um comitê independente de monitoramento de dados recomendou, conseqüentemente, a conclusão antecipada do ensaio. Os efeitos adversos relacionados ao IFN- γ -1b notificados no estudo INSPIRE incluíram neutropenia, sintomas constitucionais e possível pneumonia. O FDA aconselhou os pacientes que recebem o IFN- γ -1b a consultarem seus médicos para saberem se continuam com o tratamento. A agência também aconselhou os médicos a discutirem os resultados do estudo INSPIRE com seus pacientes que estiverem recebendo IFN- γ -1b para FPI, e a considerar cautelosamente se devem ou não continuar o tratamento em tais pacientes.

Referência:

Public Health Advisory. U.S. Food and Drug Administration, 9 March 2007 (www.fda.gov).

ISOTRETINOÍNA

Página da Web sobre perigos da compra on-line

EUA. O FDA notificou os consumidores e profissionais de saúde sobre uma página da web especial criada para alertar sobre os perigos de se comprar a isotretinoína on-line. A isotretinoína é um medicamento aprovado para o tratamento de acne grave que não responde a outros tipos de tratamento. Se o medicamento for usado inadvertidamente, pode causar efeitos adversos graves, incluindo malformações congênitas. Problemas de saúde mental graves também foram notificados com o uso da isotretinoína. A nova página da web, www.fda.gov/buyonline/accutane, aparecerá nos resultados de busca on-line para os nomes comerciais da isotretinoína (Accutane, Amnesteem, Claravis and Sotret). A página da web alerta que o medicamento apenas deve ser utilizado sob supervisão de um médico ou farmacêutico, e fornece links com informações úteis. A nova página da web é mais uma das medidas de segurança tomadas pelo FDA e fabricantes de isotretinoína para reduzir os riscos da exposição ao medicamento, incluindo um programa de gerenciamento de riscos chamado iPLEDGE. O objetivo do iPLEDGE é garantir que mulheres que utilizam a isotretinoína não engravidem, e que mulheres grávidas não utilizem a isotretinoína.

Referência:

FDA Warning: Risks of buying Accutane (isotretinoin) over the Internet. U.S Food and Drug Administration, 28 March 2007 (www.fda.gov).

METOCLOPRAMIDA

Aumento no número de sintomas extrapiramidais em crianças, uso pediátrico restringido

Países Baixos. Devido a um aumento no número de casos registrados de sintomas extrapiramidais em crianças que receberam a metoclopramida, o *Medicines Evaluation Board* (MEB), nos países baixos, restringiu o uso da metoclopramida nesta população. O conselho diz que, a metoclopramida deve ser utilizada somente em casos graves de náusea e vômito de causa conhecida, e somente se o tratamento com outros medicamentos for ineficaz ou não for possível. O MEB diz que existem alternativas melhores à metoclopramida. Por exemplo, a domperidona é uma melhor escolha para o tratamento de náusea pós-operatória em crianças. A domperidona também é o tratamento de escolha para cefaléia em crianças, uma vez que o risco de efeitos extrapiramidais é menor que o da metoclopramida. De maneira semelhante, antagonistas do receptor 5-HT₃ (ex, ondansetrona) são os medicamentos de primeira escolha para náusea causada por quimioterapia fortemente emetogênica, devido a melhor eficácia e menos efeitos adversos que com a metoclopramida.

Referência:

News and Publications. The Medicines Evaluation Board, the Netherlands, 21 February 2007 (www.cbg-meb.nl/uk/nieuws).

MICONAZOL

Interação com Varfarina

Finlândia. O uso de miconazol (Daktarin) gel oral em pacientes que utilizam varfarina pode levar a um aumento no Coeficiente Internacional Normalizado (INR) para o tempo da protrombina, alerta a *Finland's National Agency for Medicines* (NAM). Dois casos notificados ao banco de dados da NAM em 2005 foram associados com o uso de varfarina (Marevan) para fibrilação auricular e miconazol (Daktarin) gel oral. No primeiro caso, uma mulher de 75 anos de idade que utilizava varfarina (Marevan) iniciou o tratamento com miconazol (Daktarin) para micose intestinal, seis dias mais tarde, seu INR aumentou do nível

terapêutico para 15. No segundo caso, uma mulher com 62 anos de idade que utilizava varfarina (Marevan) teve um nível elevado (indeterminado) do INR, aproximadamente duas semanas após o início do gel de miconazol (Daktarin) para candidíase. Em 2006, a NAM recebeu outra notificação em que uma mulher de 84 anos de idade, que utilizava varfarina (Marevan), desenvolveu hematuria e um aumento no INR para mais que sete após iniciar o tratamento com o miconazol (Daktarin) gel oral. Nenhuma das pacientes desenvolveu hemorragia grave e seus níveis de INR normalizaram após a suspensão do tratamento com miconazol gel, um tratamento paliativo foi instituído (plasma, vitamina K e concentrado de fator de coagulação). Além dos casos citados acima, o banco de dados de eventos adversos da Finlândia tem 10 notificações não fatais de interação entre varfarina (Marevan) e miconazol (Daktarin) gel oral; todas envolvem a potencialização do efeito da varfarina (Marevan), e algumas são associadas com hemorragia. A NAM sugere que os pacientes que utilizam varfarina evitem o uso de miconazol gel oral (Daktarin), e se tratamentos alternativos não forem possíveis, os níveis de INR devem ser monitorados frequentemente.

Referência:

TABU: *Drug Information from the National Agency for Medicines, Finland, No. 6, 2006.*

OMALIZUMABE

Bula atualizada sobre anafilaxia

EUA. O FDA solicitou à Genentech que adicionasse um alerta em caixa à bula do omalizumabe (Xolair) para alertar sobre uma possível anafilaxia associada com o uso do medicamento. A anafilaxia pode incluir sintomas como tensão no peito, tontura, prurido, tumefação da boca, síncope, dificuldade respiratória e urticária. A agência também solicitou à Genentech que providenciasse um guia de medicação para pacientes para reforçar o alerta sobre anafilaxia existente na bula do omalizumabe (Xolair). De acordo com o FDA, a frequência de anafilaxia notificada nos estudos clínicos com o omalizumabe (Xolair) foi cerca de 0,1%, mas o potencial de ameaça à vida, a frequência de notificações na experiência pós-comercialização omalizumabe (Xolair), e a possibilidade de anafilaxia de início tardio, levaram a agência a recomendar o alerta em caixa e reforçar o alerta existente. O alerta inclui a possibilidade de desenvolver a anafilaxia após qualquer dose do omalizumabe (Xolair); a anafilaxia pode ter início após 24 horas da administração. O FDA aconselhou os profissionais de saúde a observarem os pacientes por no mínimo duas horas após a injeção de omalizumabe (Xolair). Notificações na base de dados da OMS: Omalizumabe (Xolair) – Reação anafilática – 28.

Referência:

FDA News. *U.S. Food and Drug Administration, 21 February 2007 (www.fda.gov).*

VACINA PENTAVALENTE CONTRA ROTAVÍRUS (W179-9)

Bula atualizada com informações sobre intussuscepção e hematoquezia

EUA. O FDA está notificando os profissionais de saúde e a população sobre 28 notificações pós-comercialização de intussuscepção após a administração da vacina oral pentavalente com o vírus vivo do rotavírus W179-9 (RotaTeq). A intussuscepção é uma condição grave e com potencial de ameaça à vida que ocorre quando há obstrução ou torção do intestino. A RotaTeq é indicada para a prevenção de gastroenterite provocada por rotavírus. Não são sabidos quantos destes 28 casos são relacionados à vacina e quantos ocorreram por coincidência. O *US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* recebeu estas notificações entre 03 de fevereiro de 2006 (quando o RotaTeq foi liberado para uso nos EUA) e 31 de janeiro de 2007. A intussuscepção ocorreu após a dose 1, dose 2 e dose 3 da vacina, e aproximadamente 50% dos casos ocorreram de 1 a 21 dias após a vacinação (escala de 0 a 73 dias). A reparação cirúrgica foi necessária em 16 crianças, enquanto que as crianças restantes tiveram redução da intussuscepção por contraste ou enema. O FDA percebeu que o número de casos de intussuscepção associados com a vacina de rotavírus (W179-9) (RotaTeq), notificados até o momento, não excede o número esperado, que é baseado nas taxas anuais anteriores de 8 a 43 casos por 100000, para uma população não vacinada de crianças com 6 a 35 semanas de idade. No entanto, a agência reconheceu que os eventos adversos relacionados à vacina nem sempre são notificados, e que pode haver casos não notificados de intussuscepção após a vacinação. Atualmente, existem dois estudos pós-comercialização de larga escala sendo conduzidos pela Merck & Co. (envolvendo cerca de 44000 crianças) e pelo *US Centers for Disease Control and Prevention's Vaccine Safety Data Link* (envolvendo aproximadamente 90000 crianças). A informação de prescrição dos EUA para a vacina de rotavírus (W179-9) (RotaTeq) foi atualizada para reproduzir a informação acima.

Referência:

FDA Public Health Notification. *U.S. Food and Drug Administration (Center for Biologics Research and Evaluation), 13 February 2007 (www.fda.gov).*

PERGOLIDA

Risco de dano à válvula cardíaca; deve ser retirada do mercado

EUA (1). Os fabricantes de produtos contendo pergolida decidiram retirar voluntariamente estes produtos do mercado devido ao risco de grave dano às válvulas cardíacas de pacientes tratados com a pergolida. A

pergolida é um agonista dopaminérgico e é utilizado com a levodopa e a carbidopa para controlar os sintomas da doença de Parkinson. O FDA explica que, os novos estudos confirmam os dados antigos que associam a pergolida com a chance aumentada de regurgitação (refluxo sanguíneo) das válvulas cardíacas mitral, tricúspide e aórtica. A regurgitação das válvulas é uma condição em que as válvulas não se fecham totalmente, permitindo o refluxo sanguíneo. Os sintomas incluem respiração de baixa amplitude, fadiga e palpitações cardíacas. A doença cardíaca valvular associada com a pergolida foi descrita inicialmente em 2002. Em 2003, a bula do produto foi atualizada para incluir a valvulopatia na seção de alertas. Em 2006, o alerta foi transformado em um alerta em caixa devido aos novos dados relacionados com o risco de dano às válvulas cardíacas. A agência alerta que, os produtos recolhidos incluem duas versões genéricas da pergolida produzidas pela Par and Teca e uma versão similar (Permax) fabricada pela Valeant Pharmaceuticals. Não é esperado que a retirada destes produtos afete negativamente o tratamento dos pacientes, já que estão disponíveis terapias alternativas. O FDA adverte que é perigoso interromper o tratamento abruptamente e que os pacientes devem procurar seus médicos para discutir a troca para medicações alternativas apropriadas. O FDA trabalha com os fabricantes da pergolida para determinar se será possível, assim que o medicamento for recolhido do mercado, disponibilizar o medicamento através de uma aplicação de *Investigational New Drug* (IND) para aqueles poucos pacientes que utilizam a pergolida atualmente e não podem trocá-la por outro tratamento disponível.

Canadá (2). A *Heath Canada* informou que está avaliando os novos dados sobre o risco de problemas cardíacos associados ao tratamento com a pergolida. Quando completar a avaliação, os resultados da revisão serão comunicados à população e aos profissionais de saúde. A *Heath Canada* reforça que os pacientes não devem interromper o tratamento sem consultar seus médicos, já que a descontinuação da pergolida pode ter conseqüências graves para o paciente.

Referência:

1. *FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 29 March 2007 (www.fda.gov).*
2. *Information Update. Health Canada, 31 March 2007 (www.hc-sc.gc.ca).*

PIOGLITAZONA

Fraturas em mulheres

EUA. A Takeda Pharmaceuticals e o FDA notificaram os profissionais de saúde sobre dados recentes de segurança relacionados com produtos contendo pioglitazona. Os resultados de uma análise da base de dados de estudos clínicos com a pioglitazona dos fabricantes mostraram mais notificações de fraturas em pacientes mulheres utilizando pioglitazona que naquelas utilizando um comparativo (tanto placebo quanto outro princípio ativo). A maioria das fraturas observadas em pacientes mulheres foram nos membros superiores distais (antebraço e punho) ou membros inferiores (pé, tornozelo, fíbula e tíbia). Houve mais de 8100 pacientes nos grupos tratados com pioglitazona e mais de 7400 pacientes nos grupos tratados com um comparativo. A duração do tratamento com pioglitazona foi maior que 3,5 anos. O FDA alerta que os profissionais de saúde devem considerar os riscos de fratura ao iniciar o tratamento com produtos contendo pioglitazona em pacientes mulheres com diabetes mellitus tipo 2.

Referência:

'Dear Health-care Provider' letter from Takeda Pharmaceuticals, March 2007 (www.fda.gov).

MEDICAMENTOS SEDATIVO-HIPNÓTICOS

Alertas reforçados sobre reações alérgicas e transtornos do sono

EUA. O FDA solicitou uma alteração na bula de medicamentos sedativo-hipnóticos para incluir um alerta reforçado de riscos potenciais tais como reações alérgicas graves e transtornos do sono. Os fabricantes de medicamentos sedativo-hipnóticos devem revisar suas bulas para incluir os alertas sobre anafilaxia e angioedema, que podem ocorrer logo na primeira administração, e transtornos do sono, tais como sono na direção, ou fazer telefonemas e comer enquanto dorme. Eles também devem alertar os profissionais de saúde sobre estes novos alertas e desenvolver guias de medicação para os pacientes a fim de informá-los sobre os riscos e precauções potenciais que podem ser tomadas. Uma vez que pode haver diferenças entre os vários medicamentos sedativo-hipnóticos, o FDA recomendou que os fabricantes conduzam estudos clínicos para avaliar a frequência de transtornos do sono para cada produto. Zolpidem (Ambien), flurazepam (Dalmane), triazolam (Halcion), etoclorvinol (Placidyl), secobarbital (Seconal), zaleplon (Sonata) são alguns dos medicamentos que são foco da revisão de bula.

Referência:

FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 14 March 2007 (www.fda.gov).

TEGASERODE

Retirado do mercado devido a efeitos cardíacos que ameaçam a vida

EUA. A Novartis Pharmaceuticals Corporation em conjunto com o FDA concordou em retirar o tegaserode do mercado. Esta medida segue uma nova análise de segurança que encontrou uma maior chance de ataque cardíaco, derrame e piora da angina em pacientes tratados com o maleato de tegaserode (Zelnorm) comparados àqueles tratados com placebo. O tegaserode é um medicamento aprovado para

tratamento, em curto prazo, de mulheres com síndrome do intestino irritável com constipação e pacientes com menos de 65 anos de idade com constipação crônica. O FDA analisou os resultados de 29 estudos clínicos com o tegaserode (Zelnorm) para o tratamento de uma variedade de condições do trato gastrointestinal. Estes 29 estudos incluíram 11614 pacientes tratados com maleato de tegaserode e 7031 tratados com uma pílula de açúcar. A média de idade destes pacientes foi de 43 anos e 88% eram mulheres. O número de pacientes que sofreram ataque cardíaco, derrame ou angina grave que poderia se converter em ataque cardíaco foi pequeno. No entanto, pacientes tratados com maleato de tegaserode tiveram uma maior chance de apresentar qualquer um destes efeitos adversos graves e que ameaçam a vida, quando comparados àqueles que tomaram a pílula de açúcar. Treze pacientes (0,1%) tratados com maleato de tegaserode tiveram efeitos adversos cardiovasculares graves e que ameaçam a vida. Entre eles, quatro tiveram ataque cardíaco (um morreu), seis tiveram um tipo de angina grave que poderia rapidamente evoluir para um ataque cardíaco, e três tiveram derrame. Entre os pacientes que utilizaram a pílula de açúcar, apenas um (ou 0,01%) teve sintomas que sugeriam o início de um derrame que foi resolvido sem complicações. A agência trabalhará com a Novartis para permitir acesso especial ao maleato de tegaserode (Zelnorm) àqueles pacientes em que nenhuma outra opção de tratamento é válida e para aqueles em que o benefício supera os riscos dos graves efeitos adversos.

Referência:

FDA Public Health Advisory. U.S. Food and Drug Administration, 30 March 2007 (www.fda.gov).

TELITROMICINA

Atualizações sobre uso, contraindicações e eventos adversos

EUA (1). O FDA finalizou revisões à bula da telitromicina (Ketek), o que inclui a remoção de três indicações aprovadas anteriormente – sinusite bacteriana aguda e exacerbações bacterianas agudas da bronquite crônica. A agência determinou que o balanço entre os benefícios e riscos não mais subsidiava a aprovação da telitromicina (Ketek) nestas duas indicações. O antimicrobiano permanecerá no mercado para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade de gravidade leve a moderada. Mudanças adicionais incluem um alerta em caixa que afirma que a telitromicina é contraindicada em pacientes com miastenia gravis e uma seção de alertas reforçada considerando eventos adversos relacionados a medicamentos específicos, incluindo distúrbios visuais e perda de consciência.

Europa (2). A *European Medicines Agency* (EMA) recomendou restrições no uso de telitromicina (Ketek) em três de suas quatro indicações aprovadas: no tratamento de bronquite, sinusite e tonsilite/faringite; a telitromicina deve apenas ser utilizada para infecções causadas por cepas de bactérias comprovadamente ou suspeitas de serem resistentes, ou que não possam ser tratadas com macrolídeos ou antibióticos beta lactâmicos. A agência não recomendou restrições no tratamento da indicação de pneumonia adquirida na comunidade. A agência também recomendou a contraindicação de uso da telitromicina em pacientes com miastenia gravis e alertas reforçados sobre perda transitória de consciência e efeitos visuais. Estas recomendações foram baseadas nas conclusões de uma revisão que a agência executava desde janeiro de 2006, seguindo notificações de danos hepáticos graves em pacientes que utilizavam a telitromicina.

Referência:

1. *Press Release. U.S. Food and Drug Administration, 12 February 2007 (www.fda.gov).*

2. *Press Release. European Medicines Agency, 30 March 2007 (www.emea.europa.eu).*

ANESTÉSICOS TÓPICOS

Avaliação profissional necessária antes do uso em procedimentos estéticos

EUA. O FDA emitiu um informe de saúde pública sobre eventos adversos que ameaçam a vida associados ao uso de anestésicos tópicos em procedimentos estéticos. Estes produtos contêm medicamentos tais como benzocaína, lidocaína, prilocaína e tetracaína. A agência está ciente de duas mulheres que desenvolveram convulsão e entraram em coma, evoluindo a óbito após a aplicação de anestésicos tópicos, antes da depilação a laser. Estes cremes, que foram manipulados, continham alta concentração de lidocaína e tetracaína. A agência também recebeu notificações de reações adversas graves e que ameaçam a vida, tais como coma, arritmia cardíaca e convulsões associadas ao uso destes produtos. Aqueles que pensam em fazer algum procedimento estético ou médico na pele são aconselhados a discutir com seus médicos sobre a necessidade do anestésico tópico, e, se sim, a usar um produto aprovado pelo FDA.

Referência:

FDA Public Health Advisory. U.S. Food and Drug Administration, 6 February 2007 (www.fda.gov).

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (ECA)

Notificações de distúrbios visuais

Países Baixos. Até 24 de março de 2006, o *Netherlands Pharmacovigilance Centre*, Lareb, recebeu seis notificações de alucinações visuais associadas com o uso de inibidores da ECA. O Lareb alerta que isto incluiu duas notificações com lisinopril, uma notificação com captopril, uma com enalapril, uma com ramipril e outra com tandrolapril. De acordo com o Lareb, houve recuperação total em todos os casos, assim que o medicamento suspeito foi suspenso. O Lareb diz que o efeito suspensão positivo subsidia uma relação causal entre os inibidores da ECA e o desenvolvimento das alucinações visuais.

Referência:

ACE inhibitors and hallucinations. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

MEDICAMENTOS ANTIEPILÉTICOS

Medicamentos indutores enzimáticos podem aumentar risco de fratura

Austrália. De acordo com o *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC), a diminuição da densidade mineral óssea e um conseqüente aumento no risco de fraturas são documentados para pacientes que utilizam medicamentos antiepiléticos indutores de enzima, tais como, fenitoína, fenobarbital e primidona. O ADRAC diz que este risco aumenta com a duração da exposição ao medicamento e é maior em mulheres. No momento, não há informações sobre o efeito de novos medicamentos antiepiléticos na estrutura óssea, mas isto não foi investigado em estudos apropriados. O ADRAC recebeu relativamente poucas notificações de diminuição da densidade mineral óssea associada com o uso de medicamentos antiepiléticos, mas ressalta que isto pode refletir tanto uma baixa preocupação sobre esta reação, quanto a natureza tardia dos eventos, que normalmente se manifestam anos após o início do tratamento.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(1): 3, 2007.

ANTIPSIÓTICOS

Notificações de Síndrome Neuroléptica Maligna

Austrália. Anteriormente (1997 e 1999) o ADRAC percebeu que dois dos antipsicóticos atípicos mais antigos, clozapina e olanzapina, podem causar a síndrome neuroléptica maligna (SNM). Agora, parece que todos os antipsicóticos atípicos disponíveis na Austrália podem causar este problema. No banco de dados australiano existem 16 notificações de SNM com quetiapina (isso representa 5,2 % do total de notificações recebidas para esse medicamento), 45 com risperidona (5,7%), 15 com amisulprida (6,7 %), 15 com aripiprazol (10,3 %). Existem, no total, 85 notificações de SNM com clozapina (2,3 %) e 49 com olanzapina (4,1 %) no banco de dados australiano. Apesar de parecer, com os dados australianos, que dentre os antipsicóticos atípicos, a SNM acontece mais com o aripiprazol, esta tendência não é percebida no banco de dados da OMS. Os aspectos clínicos da SNM incluem instabilidade autonômica, confusão, desorientação, ou outras alterações nas funções cognitivas, febre, rigidez muscular, e sudação excessiva. O aumento da creatinina quinase (CK) é frequentemente observado. O ADRAC alerta que a SNM pode ameaçar a vida e um diagnóstico rápido e tratamento são importantes. Notificações na base de dados da OMS: Amisulprida – 73, Aripiprazol – 115, Quetiapina – 33, Risperidona – 684.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(2): 2, 2007.

BUPROPIONA

Notificações de depressão

Países baixos. Até primeiro de março de 2006, o Lareb recebeu 37 notificações de depressão associadas com a bupropiona (anfebutamona; Zyban). Destas notificações, 15 eram explicitamente associadas com comportamento suicida, incluído tentativa de suicídio. Os 15 pacientes tinham idade entre 31 e 80 anos e, após o início do uso da bupropiona, 10 pacientes desenvolveram tendências suicidas, dois pacientes desenvolveram pensamentos de auto-flagelação, dois pacientes desenvolveram idealização suicida e um paciente tentou suicídio; houve uma latência de três dias a onze semanas. Em oito pacientes houve um efeito suspensão positivo e em quatro este efeito foi negativo; informações considerando a suspensão eram desconhecidas em dois pacientes. Notificações na base de dados da OMS: depressão – 1345, tentativa de suicídio - 1161.

Referência:

Bupropion and suicidality. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

CARBASALATO

Notificações de zumbido

Países Baixos. Existem oito notificações de zumbido associado com o uso de carbasalato de cálcio em doses de 38 mg e 100 mg no banco de dados do Lareb. O carbasalato de cálcio é utilizado no tratamento de febre, cefaléia, e dor causadas pela gripe e em outras condições como a mialgia. O medicamento foi administrado uma vez ao dia em todos os casos que envolveram doses de 38 mg. O Lareb também recebeu duas notificações de zumbido associado com o uso de carbasalato de cálcio de 600 mg, uma notificação de ototoxicidade associada com o uso da dose de 38 mg, e uma notificação de diminuição da audição com a dose de 300 mg. A faixa de tempo para início da reação foi larga, e, no momento da notificação, dois dos pacientes ainda não tinham se recuperado após a retirada do medicamento. De acordo com o Lareb, apesar de o mecanismo da ototoxicidade induzida por medicamento não estar claro, “pode envolver alterações bioquímicas e, conseqüentemente, eletrofisiológicas na orelha interna e uma disfunção no nervo auditivo”. O Lareb conclui que a associação entre o zumbido e doses mais baixas (38 e 100 mg) é desproporcional no banco de dados do Lareb, e que seus dados sugerem uma associação entre o zumbido e baixas doses de carbasalato de cálcio. Notificações na base de dados da OMS: Zumbido – 7.

Referência:

Low dose carbasalate calcium and tinnitus. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

CODEÍNA

Menor dose recomendada para mulheres em amamentação

Suécia. A *Swedish Medical Products Agency* (MPA) alertou que, em casos raros, a codeína em doses normais dada a mães em amamentação pode levar a altas doses de morfina sendo absorvidas pelos bebês. A codeína é convertida em morfina no organismo, e mães que são metabolizadoras rápidas da codeína devem estar cientes dos possíveis sinais da overdose por morfina em seus bebês. Em um caso notificado no Canadá, um bebê morreu após receber altas doses de morfina pelo leite materno. A mãe era uma metabolizadora rápida da codeína que recebia o medicamento para o tratamento da dor causada pelo parto. A MPA alerta que as mães que estiverem amamentando e utilizam a codeína devem utilizar a menor dose possível e monitorar seus bebês para observar sinais de overdose tais como, dificuldade respiratória, sonolência ou apatia, flacidez e diminuição das pupilas. Caso algum destes sinais for notado, deve-se procurar cuidado médico imediatamente.

Referência:

Codeine in normal doses to breastfeeding mothers can in rare cases cause serious adverse reactions in the infant. Internet Document. Swedish Medical Products Agency, December 2006 (www.lakemedelsverket.se).

DEFERASIROX

Notificações de Insuficiência Renal

Canadá, Suíça. A Novartis Pharma emitiu uma carta aos profissionais de saúde que alerta sobre uma possível associação entre o uso de deferasirox (Exjade) e insuficiência renal e citopenia. O deferasirox é um quelante do ferro. De acordo com a Novartis, notificações de insuficiência renal foram recebidas durante a fase pós-comercialização do deferasirox (Exjade). Algumas destas notificações tiveram evolução a óbito. As fatalidades podem ter sido devidas às doenças de base. No entanto, a empresa diz que é impossível excluir a contribuição do deferasirox (Exjade). A interrupção do deferasirox (Exjade) na maioria dos casos não fatais foi associada com a melhora do quadro dos pacientes, o que é um indicativo da contribuição do deferasirox (Exjade) nos eventos adversos. Estudos clínicos mostraram aumentos dose-dependentes nos níveis séricos da creatinina em pacientes que receberam o deferasirox (Exjade). Os aumentos nos níveis séricos de creatinina ocorreram em maior frequência nos pacientes que

receberam o deferasirox, comparados com pacientes que receberam deferoxamina (outro quelante do ferro). A empresa diz que os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados duas vezes antes de se iniciar o deferasirox (Exjade), seguindo por um monitoramento semanal no primeiro mês de tratamento, e, após isso, o monitoramento deve ser mensal. A proteinúria deve ser monitorada a cada mês e os pacientes devem ser hidratados adequadamente. A Novartis também recebeu notificações de citopenia em pacientes que receberam o deferasirox (Exjade), a maioria deles tinha desordens hematológicas pré-existentes. De acordo com o tratamento clínico padrão de citopenias, as contagens sanguíneas devem ser monitoradas regularmente. A interrupção do tratamento com deferasirox deve ser considerada em pacientes que desenvolverem citopenia sem explicação.

Referência:

1. 'Dear Health-care Professional' letter from Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 9 March 2007 (www.hc-sc.gc.ca).
2. 'Dear Doctor' letter from Novartis Pharma Schweiz AG, 28 March 2007 (www.swissmedic.ch).

DOMPERIDONA

Desordens do ritmo e frequência cardíaca

Canadá. De janeiro de 1985 a 15 de agosto de 2006, a *Health Canada* recebeu nove notificações de desordens na frequência e ritmo cardíaco suspeitas de terem relação com o uso de domperidona. Quatro destas notificações descreveram *torsades de pointes* e duas descreveram prolongamento do intervalo QT. As outras três notificações incluíram as seguintes reações adversas: arritmia, fibrilação atrial, bradicardia, palpitação e taquicardia ventricular. Cinco pacientes haviam melhorado na época da notificação, e a evolução era desconhecida nos demais casos. As notificações envolveram pacientes com idade entre dois meses e 74 anos. Notificações na base de dados da OMS: desordens no ritmo e frequência cardíaca – 62.

Referência:

- Canadian Adverse Reaction Newsletter, January 2007, 17(1): 2.*

ENTECAVIR

Relato de um variante resistente do HIV em paciente co-infectado com HIV/HBV

Canadá, Europa. A Bristol-Myers Squibb em parceria com a *Health Canada* (1) e a *Swissmedic* (2) emitiu uma carta aos profissionais de saúde com o seguinte alerta sobre o uso de entecavir (Baraclude):

- O entecavir (Baraclude) não foi avaliado em pacientes co-infectados com HIV/HBV (hepatite B) que não estão recebendo tratamento para HIV simultaneamente.
- Ao considerar a terapia com entecavir (Baraclude) em um paciente co-infectado com HIV/HBV que não recebe o HAART, o risco de se desenvolver resistência do HIV não pode ser excluído, baseado nas informações atuais.
- É aconselhado ter precaução se o entecavir (Baraclude) for utilizado nesta situação.

O EMEA também fez uma declaração pública (3) com informações similares. O alerta acima foi emitido porque um variante do HIV, contendo a substituição de resistência M184, foi documentado durante o tratamento com entecavir (Baraclude) de um paciente co-infectado com HIV/HBV que não estava recebendo o HAART simultaneamente. Notificações na base de dados da OMS: Entecavir (Baraclude) - teste HIV positivo - 1.

Referência:

1. *Advisory. Health Canada, 21 February 2007 (www.hc-sc.gc.ca).*
2. 'Dear Doctor' letter from Bristol-Myers Squibb SA, March 2007 (www.swissmedic.ch).
3. *Public Statement. European Medicines Agency, 5 March 2007 (www.emea.eu.int).*

FATORES ESTIMULANTES DE ERITROPOIESE

Novos estudos sugerem efeitos adversos graves e que ameaçam a vida

EUA. O FDA alerta os profissionais de saúde e a população sobre novas informações de segurança relacionadas com os fatores estimulantes de eritropoiese (FEEs) darbepoetina alfa (Aranesp) e epoetina alfa (Epogen e Procrit). Os FEEs são formas geneticamente modificadas da proteína humana que existe naturalmente, a eritropoetina. Os FEEs estimulam a medula óssea para produzir mais células vermelhas, e são aprovados pelo FDA para uso na redução da necessidade de transfusão sanguínea em pacientes com insuficiência renal crônica, pacientes com câncer fazendo quimioterapia, pacientes eletivos de cirurgias maiores (exceto cirurgia cardíaca) e pacientes com HIV que utilizam o AZT. Quatro novos estudos com pacientes com câncer encontraram uma maior chance de efeitos adversos graves e que ameaçam a vida com o uso de FEEs. Estas pesquisas avaliavam um esquema posológico não aprovado, uma população de pacientes para a qual os FEEs não são aprovados, ou um novo FEE não aprovado. O FDA emitiu um alerta público com as informações seguintes:

- Uma maior chance de óbito e uma taxa de crescimento tumoral aumentada foram notificadas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço avançado, recebendo radioterapia, e em pacientes com câncer de mama metastático, recebendo quimioterapia, quando os FEEs foram utilizados para manter os níveis de hemoglobina maiores que 12 g/dL.

- Uma maior chance de óbito foi notificada e não foram recebidas menos transfusões sanguíneas quando os FEEs foram utilizados em pacientes com câncer e anemia que não recebiam quimioterapia.
- Uma maior chance de óbito foi notificada e um maior número de coágulos sanguíneos, ataques cardíacos, e infarto foram notificados em pacientes com insuficiência renal crônica, quando os FEEs foram utilizados para manter os níveis de hemoglobina maiores que 12 g/dL.
- Uma maior chance de coágulos sanguíneos foi notificada em pacientes eletivos para cirurgias maiores e que utilizaram FEEs.
- FEEs não são aprovados para o tratamento dos sintomas da anemia, tais como fadiga, em pacientes com câncer, pacientes cirúrgicos e pacientes com HIV.

O FDA acredita que estas novas informações são válidas para todos os FEEs e reavalia a maneira segura de se usar esta classe de medicamentos. O FDA e a Amgen, (fabricante do Aranesp, Epogen e Procrit), modificaram toda a bula destes medicamentos para incluir um novo alerta em caixa, alertas atualizados, e uma mudança nas seções de posologia e administração para todos os FEEs. O novo alerta em caixa alerta os médicos para monitorarem os níveis das células vermelhas do sangue (hemoglobinas) e ajustar a dose do FEE para manter o menor nível de hemoglobina necessário, para evitar a necessidade de transfusão sanguínea. O FDA alerta que os médicos e pacientes devem cautelosamente avaliar os riscos dos FEEs comparados aos riscos da transfusão. (Ver a *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 1, 2006 para revisão anterior na bula do FEE).

Referência:

1. *FDA News. U.S. FDA, 9 March 2007 (www.fda.gov).*
2. *Public Health Advisory. U.S. FDA, 9 March 2007 (www.fda.gov).*

ESTAZOLAM

Presente em suplemento alimentar

Canadá. A *Health Canada* alertou sobre o uso de Sleepees, um sonífero fitoterápico, já que foi descoberto que ele contém estazolam não declarado no registro. O Estazolam pode criar dependência quando utilizado até por poucos meses. A *Health Canada* alertou os consumidores, que ainda têm o Sleepees em suas casas, a procurar um profissional de saúde antes de interromper o uso do medicamento, já que a retirada do medicamento pode causar sintomas de abstinência. O estazolam não deve ser utilizado por pessoas que são alérgicas a benzodiazepínicos, ou por aqueles com *miastenia gravis* ou síndrome de apnéia do sono. Mulheres grávidas devem utilizar o estazolam apenas quando estritamente necessário, e é preciso cuidado ao utilizar o medicamento em idosos ou naqueles pacientes com história de abuso de drogas, afirma a agência. Os efeitos adversos incluem: amnésia, confusão, depressão, tontura, letargia e alucinações. De acordo com a *Health Canada*, o Sleepees não é autorizado para venda no Canadá e os consumidores que tiverem comprado o produto devem devolvê-lo ao local onde foi adquirido. Notificações associadas ao estazolam na base de dados da OMS: Tolerância aumentada - 11; Resposta Terapêutica Diminuída - 14; Óbito - 14; Náusea - 13; Confusão - 9; Alucinação - 10; Amnésia - 8; Sonolência - 22; Sono anormal - 19; Insônia - 17.

Referência:

Advisory. Health Canada, 23 February 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

FLUTICASONA

Notificações de alterações no comportamento

Países Baixos. O Lareb recebeu 17 notificações de alterações do comportamento em crianças, associadas com o uso de propionato de fluticasona inalável (n = 13) ou salmeterol/ propionato de fluticasona (4). De acordo com o Lareb, em 11 casos, os sintomas desapareceram quando o propionato de fluticasona foi retirado. Uma re-exposição positiva foi observada em um caso. O Lareb afirma que, seis pacientes que receberam o propionato de fluticasona também receberam salbutamol; no entanto, exceto em um caso, o notificador não viu uma relação causal entre a reação adversa ao medicamento e o salbutamol. Estes resultados, diz o Lareb, embasam "nossa teoria que a fluticasona é responsável pelas alterações no comportamento das crianças". O Lareb diz que os efeitos psiquiátricos também foram notificados com o uso de corticosteróides orais e budesonida inalável, o que aumenta a possibilidade de este ser um efeito de classe.

Referência:

Fluticasone inhalation and behavioural changes in children. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

GOSERELINA, BUSERELINA

Notificações de desordens psiquiátricas

Países baixos. O Lareb recebeu cinco notificações de desordens psiquiátricas associadas com o uso de goserelina (n = 4) ou busserelina (1) em homens (com idade entre 56 e 80 anos). Não houve notificações de desordens psiquiátricas associadas com a leuprorelina. O tempo de início de reação foi de sete meses para a busserelina e de uma semana a cinco meses para a goserelina; o tempo de início de reação não foi notificado em um caso com a goserelina. As reações adversas notificadas incluíram a depressão,

labilidade emocional, insônia, psicose e distúrbio do sono. Apenas um paciente tinha história de desordem psiquiátrica. Dois pacientes receberam tratamento com antipsicóticos ou antidepressivos. A evolução notificada foi de "recuperado" para dois pacientes e "não recuperado" para dois pacientes, os pacientes restantes não tiveram a evolução notificada. Notificações na base de dados da OMS: Goserelina, Desordem Psiquiátrica - 222; Buserelina, Desordem Psiquiátrica - 84; Leuprorelina, Desordem Psiquiátrica - 799.

Referência:

Goserelin and psychiatric disorders in the treatment of prostate cancer. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

LEVOFLOXACINO

Notificações de desordens hepáticas, da vesícula biliar e glicemia: uma atualização

Canadá. Entre primeiro de janeiro de 1997 e 30 de junho de 2006, a *Health Canada* recebeu 22 notificações de alteração da glicemia e 44 notificações de desordens biliares suspeitas de estarem relacionadas com o levofloxacino. As notificações de alteração da glicemia incluíram *diabetes mellitus* (01 notificação), hiperglicemia (2), hipoglicemia (16), e hiper e hipoglicemia combinadas. A média de idade notificada foi de 71 anos. As 44 notificações de desordens hepáticas e biliares relacionadas com o levofloxacino incluíram 15 notificações de insuficiência hepática, hepatite e síndrome hepato-renal, das quais cinco notificações tiveram evolução a óbito. As 29 notificações restantes incluíram níveis elevados de enzimas hepáticas, icterícia e hepatite colestática. Para todas as notificações de desordens hepáticas e biliares, o tempo médio de início da reação foi de cinco dias. As alterações dos níveis séricos da glicose juntamente com as desordens hepáticas e biliares constam na monografia do levofloxacino. Notificações associadas com o levofloxacino na base de dados da OMS: Função Hepática anormal - 111.

Referência:

Canadian Adverse Reaction Newsletter, January 2007, 17(1): 1-2.

LINEZOLIDA

Risco de óbito associado com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter

EUA. O FDA emitiu um alerta para informar que o uso de linezolida em pacientes graves com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter pode estar associado a um risco aumentado de morte. Este alerta segue os dados de um estudo aberto randomizado que comparou a linezolida à vancomicina, à oxacilina ou à dicloxacilina (antibióticos comparativos) no tratamento de pacientes graves com infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter, incluindo aqueles com infecções locais de cateter. Pacientes tratados com linezolida tiveram uma maior chance de óbito que os pacientes tratados com qualquer outro antibiótico comparativo, e a chance de óbito foi relacionada com o tipo de microorganismo causador da infecção. Pacientes com infecções causadas por microorganismos Gram-positivos não tiveram diferença na mortalidade de acordo com o tratamento antibiótico. Em contraste, a mortalidade foi maior em pacientes tratados com a linezolida, infectados somente com microorganismos Gram-negativos, com microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos, ou que não tinham infecção quando entraram no estudo. O FDA lembra os profissionais de saúde que a linezolida não é aprovada para tratamento de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateter, infecções locais de cateter, ou infecções por microorganismos Gram-negativos. Se a infecção por microorganismo Gram-negativo é conhecida ou suspeita, a terapia apropriada deve ser iniciada imediatamente. Atualmente, o FDA avalia novos estudos com outras informações sobre a linezolida. Notificações na base de dados da OMS: óbito - 12.

Referência:

FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 16 March 2007 (www.fda.gov).

OLANZAPINA

Notificações de amenorréia

Países Baixos. Como notado em 27 de abril de 2006, existem sete notificações de amenorréia associada com o uso de olanzapina no banco de dados do Lareb. O tempo de início de reação variou de poucas semanas a dez meses, e a evolução do paciente foi notificada em três casos; um paciente se recuperou após a suspensão do medicamento, e dois pacientes não se recuperaram. Além disso, quatro dos sete pacientes receberam um benzodiazepínico concomitantemente, e um paciente também apresentou hiperprolactinemia. Notificações na base de dados da OMS: amenorréia - 54.

Referência:

Olanzapine and amenorrhoea. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

OSELTAMIVIR

Monitoramento de crianças e adolescentes tratados

Japão (1). O Ministério da Saúde, Trabalho e Segurança do Japão emitiu um alerta geral para o oseltamivir (Tamiflu) aconselhando o monitoramento (por pelo menos dois dias após o diagnóstico) de crianças e adolescentes com gripe que estejam recebendo o medicamento. O alerta segue notificações recentes de dois adolescentes que receberam oseltamivir, caíram de edifícios e morreram. No total, 16 óbitos em usuários de oseltamivir com idade menor que 16 anos foram notificados no Japão, desde outubro de 2006, muitos envolvendo quedas de lugares altos.

Europa (2). Em uma nota à imprensa, a *European Medicines Agency* (EMA) afirma que está ciente das novas notificações de eventos adversos neuropsiquiátricos associados com o uso de oseltamivir (Tamiflu) no Japão. O *Agency's Committee for Medicinal Products for Human use* (CHMP) monitorou de perto todas as notificações adversas a medicamento relacionadas com o uso de oseltamivir, desde que ele foi introduzido no mercado da União Européia, em 2003. Em fevereiro de 2007, o CHMP recomendou uma atualização da bula do produto, para alertar os profissionais de saúde e pacientes sobre os eventos adversos neuropsiquiátricos com o oseltamivir. De acordo com o CHMP, 'Pacientes, especialmente crianças e adolescentes, devem ser acompanhados e seu médico deve ser contatado imediatamente se o paciente apresentar qualquer sinal de comportamento não usual'. A EMA e o CHMP continuarão a monitorar qualquer informação de segurança com o oseltamivir (Tamiflu), incluindo distúrbios neuropsiquiátricos, e tomarão as medidas cabíveis, se necessário. (Ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 6, 2006 para atualizações na bula do oseltamivir no Canadá e EUA). Notificações na base de dados da OMS: Oseltamivir (Tamiflu) – tentativa de suicídio - 3.

Referência:

1. *Adis Reactions (Weekly) No. 1143: 2, 2007.*
2. *Press Release. European Medicines Agency (EMA), 23 March 2007 (www.emea.europa.eu).*

QUETIAPINA

Notificações de alopecia

Nova Zelândia. O *Intensive Medicines Monitoring Programme* (IMMP) recebeu duas notificações de alopecia associada com a quetiapina. O primeiro caso notificado ao IMMP envolveu uma mulher de 34 anos de idade com depressão psicótica. Aproximadamente seis semanas após o início da terapia com citalopram e quetiapina (inicialmente 25 mg/dia e corrigido para 100 mg/dia), ela percebeu uma perda de cabelo significativa e contínua. A quetiapina foi retirada uma semana depois e a alopecia foi resolvida; o citalopram foi mantido. A segunda paciente foi uma mulher de 34 anos de idade, com distúrbio bipolar, que recebia quetiapina 300 mg/dia, zopiclona e clonazepam; ela também utilizava o salbutamol (Albuterol) inalável, como prescrito. A paciente desenvolveu perda de cabelo crescente vinte dias após iniciar a quetiapina; seu prontuário médico mostrava história de alopecia ao utilizar ácido valpróico. A quetiapina foi interrompida e sua queda de cabelo foi resolvida. De acordo com o Dr McLean e o Dr Harrison-Woolrych, o efeito suspensão positivo e a "relação temporal com o medicamento em cada caso fornecem evidência de uma associação causal provável". Notificações na base de dados da OMS: Quetiapina - Alopecia - 22.

Referência:

- McLean RM, Harrison-Woolrych M. Alopecia associated with quetiapine. *International Clinical Psychopharmacology* No. 2, 2007, 22: 117-119.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSS), VENLAFAXINA

Notificações de bruxismo

Países baixos. O Lareb, o *Pharmacovigilance Centre in the Netherlands*, recebeu sete notificações de bruxismo (ranger os dentes) associadas com ISRSSs (duas com citalopram, uma com fluoxetina, uma com fluvoxamina, três com paroxetina) e três notificações associadas com o uso de venlafaxina, até 5 de abril de 2006. Os casos com ISRS foram notificados com doses de 20 mg/dia para a paroxetina, o citalopram e a fluoxetina; e 100 mg/dia para a fluvoxamina. O tempo de início do bruxismo variou de seis horas a oito semanas, apesar de o tempo de início não ser conhecido nos casos com ISRSSs. Ocorreu melhora em três casos com a suspensão do ISRS, apesar de um paciente ter tido dano permanente no esmalte. O bruxismo não foi resolvido em um paciente; e a evolução foi desconhecida em três pacientes. Os casos com a venlafaxina foram notificados com doses de 75 mg/dia. O tempo de início do bruxismo variou de dias a semanas em dois casos, e foi desconhecido em um caso. De acordo com o Lareb, o bruxismo foi associado desproporcionalmente com o uso de ISRSSs e de venlafaxina tanto na base de dados da OMS quanto na do Lareb. Notificações na base de dados da OMS: Citalopram - ranger de dentes - 16; Fluoxetina - ranger de dentes - 14; Fluvoxamina - ranger de dentes - 01; Paroxetina - ranger de dentes - 46; Venlafaxina - ranger de dentes - 32.

Referência:

- SSRIs and venlafaxine in association with bruxism. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

RANIBIZUMABE

Injeções intravítreas e incidência de derrame

EUA. A Genentech emitiu uma carta aos profissionais de saúde que alerta sobre informações de segurança relativas ao ranibizumabe injetável (Lucentis). A carta se refere a dados interinos do estudo em andamento que mostra que pacientes com degeneração macular neovascular (exsudativa) relacionada à idade (AMD), que receberam ranibizumabe intravítreo em doses de 0,5 mg, tiveram uma incidência significativamente maior de derrame, comparados com aqueles pacientes do grupo com dose de 0,3 mg (1,2% versus 0,3%). Pacientes com uma história de derrame prévia pareceram ter maior risco de apresentarem um derrame subsequente. Não houve diferença entre as doses para os eventos de infarto do miocárdio ou morte vascular.

Referência:

'Dear Health-care Provider' letter from Genentech, 24 January 2007 (www.fda.gov).

ROSIGLITAZONA

Risco aumentado de fraturas em mulheres recebendo tratamento em longo prazo

EUA (1), Canadá (2), Suíça (3), Reino Unido (4). De acordo com uma carta aos profissionais de saúde da GlaxoSmithKline, os dados de segurança do ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*) sugerem uma taxa aumentada de fraturas em mulheres que recebem produtos contendo rosiglitazona para diabetes tipo 2. A informação se aplica ao maleato de rosiglitazona (Avandia), maleato de rosiglitazona e cloreto de metformina (Avandamet) e maleato de rosiglitazona e glimepirida (Avandaryl). A meta primária do estudo ADOPT era comparar o controle glicêmico com a rosiglitazona em relação às monoterapias com metformina e glibenclamida, em 4360 pacientes randomizados com diabetes mellitus tipo 2. Enquanto uma revisão dos dados de segurança do ADOPT era comumente consistente com o perfil de segurança da rosiglitazona, significativamente mais mulheres que receberam rosiglitazona apresentaram fraturas (9,3%) comparadas a mulheres que receberam metformina ou glibenclamida (5,1% e 3,5%, respectivamente). A incidência de fraturas em homens foi similar para todos os medicamentos. Por requisição da empresa, um comitê de segurança independente conduziu uma análise interina dos dados de segurança para outro grande estudo em andamento da rosiglitazona; os resultados da análise preliminar foram consistentes com os achados do ADOPT. O comitê independente de segurança recomendou que o segundo estudo continuasse sem modificação. Os resultados finais devem estar disponíveis em 2009, de acordo com a GlaxoSmithKline. Notificações na base de dados da OMS: Rosiglitazona - Fratura - 6; Fratura patológica - 1; Fratura espontânea - 1.

Referência:

1. *'Dear Health-care Provider' letter from GlaxoSmithKline, February 2007 (www.fda.gov).*
2. *'Dear Health-care Professional' letter from GlaxoSmithKline, 23 February 2007 (www.hc-sc.gc.ca).*
3. *'Dear Health-care Provider' letter from GlaxoSmithKline, 8 March 2007 (www.swissmedic.ch).*
4. *'Dear Health-care Provider' letter from GlaxoSmithKline, 22 March 2007 (www.mhra.gov.uk).*

TACROLIMUS

Notificação de neoplasias

Países baixos. O Lareb, o centro de farmacovigilância nos países baixos, recebeu três notificações de efeitos adversos neoplásicos associados com o tacrolimus tópico (Protopic), desde 06 de junho de 2006. Nos três casos, o tacrolimus 0,03% (Protopic) foi utilizado. Em um caso, uma criança desenvolveu leucemia de células T, dois anos após o início da terapia com tacrolimus, e, no momento da notificação, a criança ainda não havia se recuperado. No segundo caso, um homem desenvolveu carcinoma de células escamosas na glândula peniana, um ano após o início da terapia com tacrolimus. A evolução dos pacientes é desconhecida. No terceiro caso, uma mulher idosa desenvolveu um tumor maligno de língua, que demandou a excisão cirúrgica de parte de sua língua. O tacrolimus tópico é utilizado para dermatite atópica. O Lareb diz que, como o tacrolimus tópico é utilizado por longos períodos e o uso off-label não é comum, os profissionais de saúde devem estar cientes do risco potencial para neoplasias. Notificações na base de dados da OMS: Tacrolimus - Neoplasia - 206.

Referência:

Topical tacrolimus and malignancies. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl).

ZOLPIDEM

Notificações de sonambulismo

Austrália. Desde a primeira comercialização do zolpidem (Stilnox), na Austrália, no final de 2000, até hoje, o *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC) recebeu 16 notificações de sonambulismo associadas com seu uso. As notificações mostram um comportamento autônomo estranho ou inapropriado enquanto os pacientes dormiam. Entre as notificações, havia dois casos envolvendo bulimia nervosa durante o sono. No primeiro caso, o peso do paciente aumentou 23 kg em

sete meses, enquanto utilizava o zolpidem. O problema de ganho de peso foi resolvido, após se descobrir que o paciente comia enquanto dormia. O segundo caso envolveu um paciente que apresentou ganho de peso significativo durante a terapia com zolpidem; novamente, descobriu-se que o paciente comia enquanto dormia. As 16 notificações também incluíram uma em que o paciente pintava enquanto dormia, e duas notificações que sugerem que os pacientes tenham dirigido dormindo. Pacientes, particularmente aqueles que são usuários novos, devem ser alertados da possibilidade de desenvolver reações psiquiátricas ou neurológicas associadas com o zolpidem, inclusive aquelas relacionadas com sonambulismo, segundo o ADRAC. Notificações na base de dados da OMS: Zolpidem - Sonambulismo - 66.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26 (1): 2-3, 2007.