

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. 3, 2007

Notícias & Edições

Três itens nesta edição receberam muita atenção da mídia: nelfinavir, nimesulida e rosiglitazona. A Roche realizou um recolhimento do nelfinavir do mercado mundial, já que alguns lotes do produto estavam contaminados com uma substância genotóxica. A OMS emitiu uma declaração para informação geral e um alerta do sistema de troca de informações para as autoridades regulatórias de todo mundo. A nimesulida, por outro lado, é um assunto antigo que foi revisto. Em maio de 2007, o *Irish Medicines Board* retirou o medicamento do país, por receber seis novas notificações de insuficiência hepática relacionada à nimesulida. Deve-se lembrar que em 2003 o EMEA adotou uma posição positiva em relação à nimesulida, pois o medicamento possuía um perfil benefício-risco favorável. Esta decisão foi baseada em uma revisão de todas as evidências disponíveis naquele momento. É certo que uma revisão mais crítica é necessária agora, devido às informações atuais. Também é de interesse o fato de as notificações irlandesas terem sido enviadas por uma clínica de transplante hepático. Esta foi (talvez) a primeira vez que notificações de reações adversas a medicamentos foram recebidas deste ramo da saúde pública. Uma meta-análise que sugere um risco significativo de infarto do miocárdio relacionado com a rosiglitazona levantou comentários. Críticos estão discutindo a confiabilidade da meta-análise, em geral e em particular, e a ausência de dados primários ou de dados do momento do evento na análise atual. Enquanto o debate continua, a rosiglitazona terá que ser mantida sob estrita vigilância.

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.

ÍNDICE

ASSUNTOS DE REGULAÇÃO

MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS – alerta em caixa atualizado sobre risco aumentado de tendência suicida	3
DESMOPRESSINA SPRAY NASAL - enurese noturna primária (ENP) não mais uma indicação aprovada	3
AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM – alerta em caixa sobre risco de fibrose nefrogênica sistêmica.....	3
NELFINAVIR (VIRACEPT) – autorização de comercialização suspensa devido à possível contaminação com substância genotóxica	4
PRODUTOS DE USO ORAL CONTENDO NIMESULIDA – comercialização suspensa na Irlanda devido a notificações de insuficiência hepática	4
TIZANIDINA – uso concomitante com fluvoxamina ou ciprofloxacino contra indicado	5
TRIMETOBENZAMIDA – supositórios do medicamento não aprovados	5

SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

BEVACIZUMABE – fístulas traqueo-esofágicas, se utilizado com quimioterapia e radiação em pacientes com CPPC.....	6
<i>CITRUS AURANTHIUM</i> (LARANJA AMARGA) – notificações de efeitos adversos cardiovasculares.....	6
CLOZAPINA – notificações de miocardite	6
METFORMINA – fatores de risco para acidose láctica	7
OSELTAMIVIR – atualização sobre efeitos no comportamento	7
PIOGLITAZONA – tratamento de longa duração associado com incidência aumentada de fraturas em mulheres.....	7
QUETIAPINA – pancreatite e trombocitopenia	7
RITUXIMABE - três casos de leucoencefalopatia multifocal	8
ROSIGLITAZONA – questões de segurança cardíaca	8
ALCALÓIDES DA VINCA – devem ser administrados somente por via endovenosa	9

MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

Alerta em caixa atualizado sobre risco aumentado de tendência suicida

EUA. O FDA alerta todos os fabricantes para que atualizem as bulas de todos seus produtos antidepressivos. Os alertas em caixa nas bulas destes produtos agora incluirão alertas sobre risco aumentado de tendência suicida (pensamento e comportamento suicidas), no período inicial do tratamento (primeiro ao segundo mês), em adultos jovens, com idade entre 18 e 24 anos. As alterações na bula também incluirão a afirmação que os dados científicos não mostraram um risco aumentado de tendência suicida em adultos com mais de 24 anos, e que adultos com 65 anos de idade ou mais, que utilizam antidepressivos, têm um risco diminuído de potencial para suicídio. Os resultados de estudos científicos placebo controlados individuais são logicamente consistentes ao mostrar um sutil aumento da tendência suicida com a maioria dos antidepressivos, na fase inicial do tratamento. Desta forma, as alterações propostas para as bulas serão aplicáveis a toda a categoria dos antidepressivos. Em 2004, o FDA solicitou que todos os fabricantes de todos os antidepressivos incluíssem um alerta em caixa sobre o risco aumentado de tendência suicida em crianças (ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 6, 2004). Mais tarde, em 2005, a agência iniciou uma revisão compreensiva de 295 ensaios individuais de antidepressivos, que incluíram mais de 77 000 pacientes adultos com transtorno depressivo maior (TDM) e outras desordens psiquiátricas, para examinar o risco do potencial para suicídio em adultos que utilizam antidepressivos. As recentes atualizações para o alerta em caixa seguem as conclusões do *US FDA's Psychopharmacologic Drug Advisory Committee's*, em que as bulas devem indicar tanto o aumento da tendência suicida em jovens adultos que utilizam antidepressivos, quanto o aparente efeito benéfico em adultos mais velhos tratados com antidepressivos. A atualização também pretende lembrar aos profissionais de saúde que as desordens, por elas mesmas, são a causa mais importante de potencial para suicídio.

Referência:

FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 2 May 2007 (www.fda.gov).

DESMOPRESSINA SPRAY NASAL

Enurese noturna primária (ENP) não mais uma indicação aprovada

Reino Unido. A enurese noturna primária (ENP, micção durante o sono) não é mais uma indicação aprovada para os produtos a base de desmopressina em spray nasal (Desmospray). Esta medida foi solicitada pela *UK Medicines and Health Care Products Regulatory Agency* (MHRA) já que, segundo a agência, as formulações nasais foram associadas com a maioria das reações adversas a medicamentos que ocorreram aos pacientes com ENP, ao passo que, as formulações orais tiveram um perfil benefício-risco mais favorável. RAMs graves e raras, associadas com a desmopressina nasal, incluíram hiponatremia, convulsões e intoxicação por água. A desmopressina nasal ainda é aprovada para diabetes insipidus craniana e nocturia relacionada à esclerose múltipla.

Referência:

Letter to health-care providers from MHRA, 18 April 2007 (www.mhra.gov.uk).

AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM

Alerta em caixa sobre risco de fibrose nefrogênica sistêmica

EUA. O FDA solicitou aos fabricantes que incluíssem um alerta em caixa na bula de todos os produtos agentes de contraste a base de gadolínio, utilizados para melhorar a qualidade da imagem por ressonância magnética (IRM). O alerta afirmará que os pacientes com insuficiência renal grave, que receberem estes agentes, têm risco de desenvolver uma doença debilitante e potencialmente fatal, conhecida como fibrose nefrogênica sistêmica (FNS). Além disso, a bula afirmará que os pacientes, imediatamente antes ou imediatamente depois de um transplante hepático, ou aqueles com doença hepática crônica, também possuem risco de desenvolver a FNS com o uso destes agentes, se eles apresentarem uma insuficiência renal de qualquer gravidade. Pacientes com FNS apresentam o espessamento da pele e dos tecidos conectivos, o que compromete sua capacidade motora, podendo resultar em fratura óssea. Outros órgãos também estão sob risco. A causa da FNS não é conhecida e não há um tratamento consistentemente efetivo para esta condição. (Ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 4, 2006, para notificações de FNS associada à gadodamida, no Canadá).

Referência:

FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 23 May 2007 (www.fda.gov).

NELFINAVIR (VIRACEPT)

Autorização de comercialização suspensa devido à possível contaminação com substância genotóxica

Europa. O *European Medicines Agency* (EMA) recomendou que a autorização de comercialização do nelfinavir (Viracept) fosse suspensa (1). O Nelfinavir é um medicamento anti-retroviral utilizado no tratamento de adultos, adolescentes, crianças com três anos de idade e idosos infectados com o HIV. O Viracept também foi suspenso da lista de produtos pré-qualificados da OMS (2). A suspensão atual segue um comunicado de imprensa anterior do EMA (3) que tratava do recolhimento voluntário do nelfinavir pela empresa Roche, devido à presença de mesilato de etila em alguns lotes do produto. O mesilato de etila é uma substância genotóxica. Como a substância pode ter contaminado todas as apresentações do Viracept, a empresa realizou um recolhimento em nível mundial deste produto. Todas as embalagens de Viracept atualmente disponíveis no mercado estão sendo recolhidas. As embalagens que os pacientes possam ter em casa devem ser devolvidas à farmácia. Os pacientes que utilizam o Viracept foram aconselhados a procurar seus médicos imediatamente para definir tratamentos alternativos. A OMS também emitiu vários comunicados sobre o assunto (4, 5). O EMA esquematizou um plano de ação específico para acompanhar os pacientes que foram expostos ao produto contaminado (1). A agência:

1. requisitou à Roche que realizasse estudos em animais, para estabelecer precisamente quais as doses de mesilato de etila podem ser tóxicas para humanos,
2. solicitou à Roche que identificasse o grupo de pacientes que foram expostos aos lotes contaminados de Viracept, a fim de estabelecer um acompanhamento e monitoramento destes pacientes.

O *EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) também aconselhou que os seguintes grupos fossem monitorados:

1. pacientes expostos a altas concentrações do contaminante em lotes de Viracept liberados desde março de 2007,
2. todas as mulheres grávidas que tenham sido expostas ao Viracept,
3. todas as crianças que tenham sido expostas ao Viracept, inclusive aquelas expostas em útero.

O EMA revisará a situação à medida que os dados destas ações estiverem disponíveis.

Referência:

1. Press Release. *European Medicines Agency*, EMA/275367/2007, 21 June 2007. (www.ema.europa.eu).
2. *Suspension of Viracept from the list of WHO prequalified products. WHO Prequalification Programme*, 21 June 2007. (<http://mednet3.who.int/prequal>).
3. Press Release. *European Medicines Agency*, EMA/251283/2007, 6 June 2007 (www.ema.europa.eu).
4. *WHO Statement on Roche's Viracept recall. WHO Prequalification Programme*, 14 June 2007. (<http://mednet3.who.int/prequal>).
5. *WHO Information Exchange System Alert No. 114*, 11 June 2007 (<http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/index.html>).

PRODUTOS DE USO ORAL CONTENDO NIMESULIDA

Comercialização suspensa na Irlanda devido a notificações de insuficiência hepática

Irlanda. O *Irish Medicines Board* (IMB) anunciou a suspensão da comercialização de produtos orais contendo nimesulida disponíveis na Irlanda, com efeito imediato (1). Os produtos suspensos incluem: Aulin (comprimidos e granulado de 100 mg), Mesulid (comprimidos e granulado de 100 mg) e Mesine (comprimidos de 100 mg). A decisão do IMB foi baseada em novas informações da *National Liver Transplant Unit*, em que seis pacientes necessitaram de transplante hepático após o tratamento com nimesulida. A nimesulida é um medicamento anti-inflamatório não-esteroidal, autorizado em vários países para o tratamento da dor aguda, para o tratamento sintomático da osteoartrite e para dismenorréia primária. O dano hepático é uma condição grave e rara que sabidamente ocorre com a nimesulida; e o IMB emitiu anteriormente um alerta aos profissionais de saúde sobre este risco. O IMB recebeu 53 notificações de reações adversas hepáticas relacionadas com a nimesulida, desde a primeira autorização do produto na Irlanda, em 1995. O IMB notificou as autoridades regulatórias da Europa sobre os seis novos casos de insuficiência hepática relacionados com a nimesulida e iniciou uma recomendação para uma revisão de segurança completa dos produtos contendo nimesulida pelo EMA. A OMS emitiu um alerta do sistema de troca de informações, para uma divulgação mais eficaz da decisão do IMB de suspender os produtos contendo nimesulida do mercado irlandês (2). Em 2003, o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) fez uma recomendação ao EMA que afirmava que o perfil benefício-risco de produtos tópicos de ação sistêmica contendo nimesulida era favorável (ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 4, 2003). No banco de dados da OMS, existe um total de 320 notificações de desordens hepáticas e biliares em pacientes que utilizaram a nimesulida. Destes, 18 casos mostraram haver uma associação clara com o uso da nimesulida.

Referência:

1. Press Release from the *Irish Medicines Board*, 15 May 2007 (www.imb.ie)
2. *WHO Information Exchange System Alert No. 113*, (www.who.int/medicines/publications/drugalerts).

TIZANIDINA

Uso concomitante com fluvoxamina ou ciprofloxacino contra indicado

USA. A tizanidina é um agonista adrenérgico α -2 de ação central. É utilizada no tratamento de espasmos, câimbras e rigidez muscular, causados por problemas médicos, tais como: esclerose múltipla, diplegia espástica, dorsalgia, ou outras doenças da coluna ou sistema nervoso central. A Acorda Therapeutics, em parceria com o FDA, emitiu uma carta aos profissionais de saúde aconselhando que a tizanidina não deve ser utilizada concomitantemente com os medicamentos inibidores do CYP1A2, fluvoxamina e ciprofloxacino. Esta contra indicação é baseada no fato de ambos, fluvoxamina e ciprofloxacino, serem potentes inibidores da enzima CYP1A2, uma enzima necessária para o metabolismo da tizanidina. A Acorda alerta que a interação entre a tizanidina e a fluvoxamina ou o ciprofloxacino é caracterizada por níveis séricos altos e perigosos de tizanidina, mais provavelmente devido à inibição da CYP1A2 pela fluvoxamina ou ciprofloxacino. Apesar de não haver estudos clínicos que avaliam o efeito de outros inibidores da CYP1A2 sobre a tizanidina, os inibidores da CYP1A2 podem levar a aumentos substanciais na concentração sanguínea da tizanidina. Sendo assim, o uso concomitante da tizanidina com outros inibidores da CYP1A2, tais como: zileuton, outras fluoroquinolonas, anti-arrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona e verapamil), cimetidina, famotidina, contraceptivos orais, aciclovir e ticlopidina devem ser normalmente evitados. A bula da tizanidina foi atualizada para incluir esta contra indicação.

Referência:

'Dear health-care professional 'letter from Acorda Therapeutics, 5 March 2007 (www.fda.gov).

TRIMETOBENZAMIDA

Supositórios do medicamento não aprovados

EUA. O FDA anunciou que os produtos supositórios de trimetobenzamida não são aprovados para o tratamento de náusea e vômito, em adultos ou crianças. A agência solicitou às companhias responsáveis que parassem a fabricação e distribuição destes produtos, que são comercializados sob vários nomes (Tigan, Tebamide, T-Gen, Trimazide e Trimethobenz). O FDA alerta que não há evidências da efetividade do supositório de trimetobenzamida na náusea e vômito. Os consumidores são aconselhados a contatar o profissional de saúde responsável, a fim de escolherem produtos aprovados alternativos para tratar efetivamente a náusea e o vômito. Estes produtos estão disponíveis sob diversas apresentações farmacêuticas, incluindo: comprimidos, cápsulas, soluções, produtos injetáveis e supositórios. A agência também afirma que vários produtos orais e injetáveis contendo trimetobenzamida foram aprovados pelo FDA e não são afetados por esta ação. Qualquer empresa, que queira comercializar supositórios contendo trimetobenzamida, deve agora obter uma aplicação de medicamento novo, aprovada antes da comercialização.

Referência:

FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 6 April 2007 (www.fda.gov).

BEVACIZUMABE

Fístulas traqueo-esofágicas, se utilizado com quimioterapia e radiação em pacientes com CPPC

EUA, Reino Unido. A Genentech (nos EUA) e a Roche (no Reino Unido) emitiram uma carta aos profissionais de saúde sobre a ocorrência fístulas traqueo-esofágicas (TE) em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), em um estudo que combinava quimioterapia e radiação, mais o bevacizumabe (Avastin), nestes pacientes. O bevacizumabe não é indicado para o CPPC. Os pacientes do estudo receberam quatro ciclos de irinotecano, carboplatina, radioterapia, e o bevacizumabe, seguidos pela fase de manutenção com o bevacizumabe por mais de seis meses. As cartas relatam que houve dois casos confirmados de eventos adversos graves de fístula TE (um fatal) notificados entre os 29 pacientes envolvidos no estudo. Houve ainda um terceiro evento fatal notificado, em que a suspeita de fístula TE não foi confirmada. Todos os três eventos ocorreram durante a fase de manutenção com o bevacizumabe. As cartas aconselham os profissionais de saúde a interromperem definitivamente o tratamento com bevacizumabe em pacientes que apresentarem fístulas TE ou qualquer fístula grau quatro, afirmam que existe pouca informação disponível sobre o uso contínuo de bevacizumabe como causa de outras fístulas, e que, em caso de fístulas internas não proeminentes no trato gastrointestinal, a interrupção deve ser considerada.

Referência:

1. 'Dear health-care provider 'letter from Genentech, April 2007 (www.fda.gov).
2. 'Dear Health-care provider 'letter from Roche, 8 May 2007 (www.mhra.gov.uk).

CITRUS AURANTHIUM (LARANJA AMARGA)

Notificações de efeitos adversos cardiovasculares

Canadá. Entre primeiro de março de 2004 e 31 de outubro de 2006, a *Health Canada* recebeu 21 notificações voluntárias de reações adversas, suspeitas de estarem relacionadas com o *Citrus aurantium* (laranja amarga). Destas, 15 notificações eram de reações adversas cardiovasculares, das quais 10 eram graves e com uma notificação de infarto do miocárdio. De acordo com a *Health Canada*, a sinefrina, um agonista dos receptores alfa adrenérgicos, encontrada na laranja amarga, pode causar efeitos adversos graves na frequência cardíaca e pressão sanguínea; estes efeitos são potencializados significativamente pela cafeína. A sinefrina é encontrada em vários produtos naturais para a saúde promovidos para o emagrecimento. A *Health Canada* alerta que os seguintes indivíduos podem particularmente estar sob risco de reações adversas relacionadas a produtos contendo a sinefrina:

- aqueles com problemas cardíacos, distúrbios do sistema nervoso central (SNC), diabetes mellitus, próstata aumentada, glaucoma, hipertensão, feocromocitoma, doença da tireóide ou fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares,
- aqueles que utilizam produtos contendo cafeína, inibidores da monoaminooxidase, hormônios tireoidianos ou medicamentos para controle da pressão arterial ou frequência cardíaca,
- pessoas com sobrepeso.

Referência:

Canadian Adverse Reactions Newsletter, Vol. 17(2): 2, April 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

CLOZAPINA

Notificações de Miocardite

Austrália. A clozapina, um medicamento antipsicótico, foi aprovada na Austrália em 1993. 116 casos de suspeita de miocardite associada ao uso de clozapina foram notificados ao *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee* (ADRAC), no período de 1993 a 2003. Um alerta em caixa na bula do produto alerta os prescritores sobre o risco de ocorrer miocardite e cardiomiopatia com o uso do produto. O ADRAC ressalta que a miocardite potencialmente fatal pode ser desenvolvida logo no início do tratamento com a clozapina, frequentemente dentro dos 28 primeiros dias. Os sintomas iniciais podem ser não específicos, tais como: taquicardia, febre e sintomas da gripe. De acordo com o ADRAC, se a miocardite for confirmada, o uso de clozapina deve ser interrompido. Notificações na base de dados da OMS: Miocardite – 436.

Referência:

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 26(3): 10, June 2007 (www.tga.gov.au).

METFORMINA

Fatores de risco para acidose láctica

Suécia. A *Medical Products Agency* (MPA), na Suécia, destaca os fatores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica, em pacientes que utilizam a metformina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2. A MPA lista várias causas de comprometimento da função renal dentre os fatores de risco que predominam, mas acrescenta que fatores adicionais incluem o alcoolismo, idade avançada, e insuficiência hepática, em pacientes que utilizam a metformina. A MPA recebeu um total de 52 notificações de acidose láctica e mais oito notificações de acidose como uma reação adversa diagnosticada para a metformina. Notificações na base de dados da OMS: Acidose Láctica – 1514.

Referência:

Reactions Weekly, No. 1148: 2, 21 April 2007 (<http://reactions.adisonline.com>).

OSELTAMIVIR

Atualização sobre efeitos no comportamento

Japão. Desde o lançamento do oseltamivir (Tamiflu), em fevereiro de 2001, mais de 1000 casos de efeitos adversos foram notificados às autoridades de saúde no Japão. Das 1000 notificações, houve 128 casos envolvendo vários tipos de comportamento não usual. Dentre estes, houve oito óbitos, sendo cinco deles em adolescentes. De acordo com informações do Ministério da Saúde, Trabalho e Segurança (MHLW), a maioria dos óbitos envolveu quedas de lugares altos. Apenas 28 dos 128 casos (inclusive três óbitos) envolveram adultos (≥ 20 anos); a maior incidência de comportamento incomum ocorreu no grupo de 10 a 19 anos de idade, para o qual, restrições de uso foram anunciadas recentemente. Houve 43 casos em crianças menores de 10 anos de idade, apesar de não ter havido óbitos. A monitoração dos pacientes desta faixa etária é recomendada nas 48 horas após a administração da primeira dose de oseltamivir (Tamiflu). (ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 2, 2007). Notificações na base de dados da OMS: Desordens da personalidade – 26; Óbitos – 22.

Referência:

Reactions Weekly, No. 1149: 4, 28 April 2007. (<http://reactions.adisonline.com>).

PIOGLITAZONA

Tratamento de longa duração associado com incidência aumentada de fraturas em mulheres

Suíça, Canadá, França. Os fabricantes da pioglitazona (Eli Lilly no Canadá, Takeda na França e Suíça) escreveram aos profissionais de saúde sobre a incidência aumentada de fraturas em mulheres que recebem tratamento de longa duração com a pioglitazona para diabetes mellitus tipo 2. A pioglitazona pertence ao grupo dos medicamentos antidiabéticos das tiazolidinedionas (TZD). Uma análise da base de dados de estudos clínicos com a pioglitazona, com um foco especial em fraturas notificadas como eventos adversos, mostrou que significativamente mais pacientes mulheres tratadas com a pioglitazona apresentaram pelo menos um evento de fratura óssea, quando comparadas àquelas pacientes tratadas com um medicamento não TZD (outros medicamentos para diabetes, tais como: metformina ou sulfoniluréias, ou placebo). A maioria das fraturas envolveu os membros inferiores distais: tornozelo e pé (fíbula e tíbia) ou os membros superiores distais (mãos, antebraço e punho). Não houve risco aumentado de fraturas identificado em homens. Os profissionais de saúde são aconselhados a considerar cautelosamente o risco de fraturas, tanto no tratamento de pacientes mulheres com diabetes tipo 2 que atualmente utilizam a pioglitazona, quanto quando o início de um tratamento com pioglitazona for considerado. (ver *WHO Pharmaceuticals Newsletter* No. 2, 2007 para comunicados relacionados nos EUA). Notificações na base de dados da OMS: Fratura – 17.

Referência:

1. 'Dear health-care professional' letter from Takeda, 5 April 2007 (www.swissmedic.ch).

2. 'Dear health-care professional' letter from Eli Lilly, 18 April 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

3. 'Dear health-care professional' letter from Takeda, 19 April 2007 (www.afssaps.fr).

QUETIAPINA

Pancreatite e trombocitopenia

Canadá. Entre primeiro de dezembro de 1997 e de outubro de 2006, a *Health Canada* recebeu 615 notificações de suspeita de reação adversa a medicamentos associadas ao uso de quetiapina. Nove notificações envolveram casos de pancreatite e onze envolveram casos de trombocitopenia. A quetiapina (Seriquel) é um medicamento antipsicótico atípico indicado para o controle dos sintomas da esquizofrenia e controle agudo de episódios maníacos associados à desordem bipolar. Em cinco das nove notificações de pancreatite, a quetiapina foi o único medicamento suspeito. A pancreatite aguda se apresenta tipicamente como uma inflamação aguda do pâncreas, normalmente resultado de cálculos biliares ou alcoolismo. A pancreatite induzida por medicamento é menos comum. Pacientes idosos polimedicados, pacientes HIV positivos, pacientes com câncer, e pacientes que utilizam agentes imunomoduladores estão sob o risco de desenvolverem pancreatite induzida por medicamento. Na maioria dos pacientes, a

pancreatite induzida por medicamento é resolvida sem uma morbidade em longo prazo. No entanto, em alguns pacientes, ela pode evoluir para complicações fatais. A quetiapina foi o único medicamento suspeito em seis dos onze casos notificados de trombocitopenia. Em um dos seis casos, o paciente se recuperou um mês após a retirada do medicamento. De acordo com a *Health Canada*, apesar de relativamente rara, a trombocitopenia induzida por medicamento pode ser associada com riscos de morbidade e mortalidade. Notificações na base de dados da OMS: Pancreatite – 3, Trombocitopenia – 90.

Referência:

Canadian Adverse Reactions Newsletter, Vol. 17(2): 1, April 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

RITUXIMABE

Três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva

Suécia. A *Swedish Medical Products Agency* (MPA) alerta sobre três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), em pacientes tratados com rituximabe. Dois destes casos de PML com evolução fatal foram notificados em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), que utilizaram o rituximabe (MabThera). O terceiro caso foi notificado em um paciente com vasculite, que utilizou o medicamento (MabThera). Estes pacientes receberam tratamento imunossupressor anteriormente ou estavam sob tal tratamento. A agência diz que estes casos são associados ao tratamento com rituximabe em indicações não aprovadas e que uma relação causal entre o uso do rituximabe e a PML não foi estabelecida.

Referência:

Reactions Weekly, No. 1148: 3, 21 April 2007 (<http://reactions.adisonline.com>).

ROSIGLITAZONA

Questões de segurança cardíaca

Canadá, Europa, EUA. Um artigo do *New England Journal of Medicine* (NEJM) (1) gerou atenção pública significativa em relação à segurança cardíaca da rosiglitazona (Avandamet, Avandaryl, Avandia), um medicamento aprovado para o tratamento de diabetes tipo 2. O artigo, baseado em análises de dados de 42 estudos clínicos, mostrou um pequeno aumento no risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular, entre aproximadamente 15500 pacientes tratados com a rosiglitazona. A *Health Canada*, o EMEA e o FDA emitiram diferentes comunicados referindo-se ao artigo: FDA (2): dados de segurança de estudos clínicos controlados mostraram um aumento potencial significativo no risco de ataques cardíacos e óbitos relacionados a problemas cardíacos em pacientes que utilizam a rosiglitazona (Avandia). No entanto, outros dados, publicados e não publicados, de ensaios clínicos de longa duração (do Avandia) forneceram evidências contraditórias sobre o risco em pacientes tratados com este produto. A agência vem monitorando vários eventos adversos cardíacos baseados em sinais de ensaios clínicos controlados prévios com a rosiglitazona (Avandia) isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, e de notificações pós - comercialização. A agência atualizou a bula dos produtos para informar sobre todos os novos dados. A alteração de bula mais recente para a rosiglitazona (Avandia) inclui um novo alerta sobre o aumento potencial no risco de ataques cardíacos e angina em pacientes utilizando a rosiglitazona (Avandia). Este novo alerta foi baseado no resultado de um estudo clínico controlado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva pré - existente. A análise do FDA dos dados disponíveis está em andamento. Os resultados das análises serão divulgados publicamente assim que possível. A agência apresentará a questão do risco cardiovascular com a rosiglitazona com outros medicamentos desta classe para um comitê assessor, na melhor oportunidade. Enquanto isto, os prescritores e seus pacientes são aconselhados a discutirem a melhor decisão para um tratamento individualizado. EMEA (3): O EMEA, em uma nota à imprensa, lembrou aos médicos que a rosiglitazona foi inicialmente autorizada na União Européia em 2000, ela foi contra indicada a pacientes com história de insuficiência cardíaca. Desde então, a agência tem monitorado a rosiglitazona para avaliar os efeitos cardiovasculares (insuficiência cardíaca, e outras desordens cardíacas, incluindo infarto do miocárdio). A bula dos produtos a base de rosiglitazona da União Européia foi atualizada em setembro de 2006, com informações sobre o risco de eventos isquêmicos. Os prescritores são lembrados a aderirem às restrições de uso em pacientes com doenças cardíacas, como descritas na bula do produto. Os pacientes são aconselhados a não interromperem o tratamento com rosiglitazona e a discutirem a medicação com seus médicos em suas próximas consultas. Canadá (4): A Glaxo SmithKline, em parceria com a *Health Canada*, escreveu aos profissionais de saúde que :

- as conclusões do artigo do NEJM precisam de confirmação
- a análise dos dados disponíveis está em andamento e será comunicada quando concluída
- no Canadá, a rosiglitazona (Avandia) não é aprovada para uso com a terapia de insulina, em combinação com a metformina e uma sulfoniluréia e em pacientes com pré-diabetes
- a rosiglitazona (Avandia) é contra indicada em pacientes com o status cardíaco classe III e IV de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA)
- a rosiglitazona (Avandia) deve ser usada com cautela em qualquer paciente com status cardíaco NYHA classe I e II
- todos os pacientes devem ser monitorados para sinais e sintomas de retenção hídrica, edema e rápido ganho de peso, e que

- a dose de rosiglitazona (Avandia) utilizada na combinação com uma sulfoniluréia não deve exceder 4 mg diárias.

Notificações na base de dados da OMS: Desordens cardiovasculares – 2.

Referência:

1. Nussen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine*, 356: 2457-71, 2007.
2. FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 21 May 2007 (www.fda.gov).
3. Press release. EMEA, 23 May 2007 (www.emea.europa.eu).
4. 'Dear health-care professional' letter from Glaxo SmithKline, 1 June 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

ALCALÓIDES DA VINCA

Devem ser administrados somente por via endovenosa

França. A Agência Francesa para a Segurança de Produtos para a Saúde (AFSSAPS) lembra os profissionais de saúde que a vindesina, a vincristina e a vimblastina somente devem ser administradas por via endovenosa e NÃO pela via intratecal. A vindesina, a vincristina e a vimblastina são alcalóides da vinca vastamente utilizadas como agentes quimioterápicos em pacientes com câncer. Entre 2000 e 2006, a agência recebeu sete notificações de erro de administração quando os alcalóides da vinca foram administrados pela via intratecal. Seis destes erros foram notificados em pacientes adultos e um em uma criança de 23 meses. Os pacientes morreram em todos os sete casos notificados. A AFSSAPS, em parceria com um grupo de especialistas, composto por médicos e farmacêuticos hospitalares, preparou uma lista de recomendações para a administração segura dos alcalóides da vinca. Algumas das medidas recomendadas incluem:

- administrar a vincristina em um volume diluído (ex. 50 ml de solução salina) via mini bag, como uma perfusão endovenosa de 5 a 10 minutos
- quando os pacientes com câncer utilizarem a vincristina pela via EV e um segundo quimioterápico pela via intratecal, assegurar um intervalo de tempo suficiente entre as duas administrações para evitar a administração inadvertida do alcalóide da vinca pela via intratecal
- ler em voz alta as instruções da bula do medicamento para outro profissional da saúde no ambulatório de tratamento (médico para enfermeiro, médico para médico) antes de administrar o medicamento.

Notificações na base de dados da OMS: Erro de Medicação – 38, Óbito – 318 (dede 1969).

Referência:

Letter to health-care professionals. Afssaps, May 2007 (www.afssaps.sante.fr).