

Boletim FÁrmacos: *Farmacovigilância*

*Boletim eletrônico para promover acesso
e uso apropriado de medicamentos*

<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volume 1, Edição 3, Agosto 2024



Boletim Fármacos é um boletim eletrônico da **organização Salud y Fármacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: no último dia de cada um dos meses de: março, junho, setembro e dezembro.

Editores

Núria Homedes Beguer, EUA

Assessores em Farmacologia

Albín Chaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, Espanha

Correspondentes

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipe de Tradutores

Antônio Menezes

Comunicadores

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, Espanha
Jaime Escobar, Colombia

Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, Espanha
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, Espanha
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Boletim Fármacos solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. **Boletim Fármacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, em formato Word ou RTF, para Nuria Homedes (nhomedes@gmail.com). Para resenhas de livros envie uma cópia para Núria Homedes, 632 Skydale Dr, El Paso, Texas 79912. ISSN 2996-6469 (formato: online).

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13251549>

Índice

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)

Novidades sobre o Covid

Datos de la práctica clínica sobre el uso de hidroxicloroquina o cloroquina con o sin azitromicina en pacientes con covid-19: un análisis retrospectivo en Brasil
Souza-Silva MVR, Pereira DN, Pires MC 1

Solicitações e retiradas de Mercado

Medicamento para linfoma Copanlisib será retirado do mercado Americano- um estudo confirmatório falho cancela outro inibidor PI3K
Ian Ingram, Editor-Chefe 1

Carbadox. A FDA está trabalhando para retirar-lo do mercado.
Salud y Fármacos 2

Solicitações e mudanças nos rótulos/ ficha técnica

Fosamax [alendronato de sódio] e Fosavance [alendronato de sódio e colecalciferol])
Health Product InfoWatch – outubro de 2023 3

A FDA emite um alerta sobre uma reação rara, porém grave, com os medicamentos anti-convulsivos levetiracetam e clobazam)
Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023 3

A FDA Solicita Advertência em Rótulo para toda a Classe de Agentes de Células T CAR quanto ao Risco de Malignidade Secundária de Células T
Kyle Doherty 4

Denosumab. FDA Impõe Advertência em Rótulo no Medicamento para Osteoporose —Denosumab pode causar hipocalcemia grave em pacientes com DRC avançada, a agência descobre
Kristen Monaco 6

Ivermectina: necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson
Prescrire International 2023; 32 (253): 273 7

Produtos de levotiroxina de sódio
Health Product InfoWatch, outubro de 2023 7

FDA aprova mudanças nos rótulos de segurança para medicamentos opióides para dor
FDA, 15 de dezembro de 2023 8

Pseudoefedrina: medidas para minimizar o risco da síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) e da síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (SVCR)
AEMPS, 4 de dezembro de 2023 9

Petição da Public Citizen Pede à FDA por Avisos de Segurança Mais Fortes para Botox e Drogas Relacionadas
Public Citizen, 12 de dezembro de 2023 9

Reações Adversas

Amiodarona: doença pulmonar intersticial
Prescrire International, 2023; 32 (254):302 10

Antiandrogênios: distúrbios cognitivos
Prescrire International, 2023; 32 (254):302 11

Implantes contraceptivos contendo etonogestrel: mais casos de migração para a artéria pulmonar e gestações
Prescrire International 2023; 32 (252): 246 11

Medicamentos anti virais para hepatite C: arritmias e transtornos de condução cardíaca, mesmo após a suspensão do tratamento. Prescrire International 2023; 32 (252): 245	12
Canabidiol: eventuais sérios efeitos adversos e múltiplas interações medicamentosas Prescrire International 2023; 32 (252): 244	12
Carbamazepina: diplopia Prescrire International 2023; 32 (253): 274	13
Clindamicina: queimaduras na mucosa Prescrire International 2023; 32 (254): 303	14
Dupilumabe, tralokinumabe: distúrbios na córnea Prescrire International 2023; 32 (253): 273	15
Erenumabe e outros inibidores de CGRP: alopecia Prescrire International 2023; 32 (253): 27	15
Isoniazida: mania Prescrire International 2023; 32 (252): 245	16
Metotrexato: ulceração cutânea como sinal de overdose Prescrire International 2023; 32 (252): 246	16
Misoprostol e gravidez: malformações Prescrire International 2023; 32 (252): 247	17
Omega-3. Medicamentos com ésteres etílicos de ácidos ômega-3: aumento do risco de fibrilação atrial dependente da dose em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular AEMPS	17
Tianeptina. A FDA adverte os consumidores a não comprarem produtos de tianeptina devido aos riscos graves, enquanto os legisladores pedem “ação imediata” CNN, 25 de janeiro de 2024	17

Precauções

Hidroxicloroquina no primeiro trimestre da gravidez: um aumento nas malformações Prescrire International 2023; 32 (253): 274	19
---	----

Novidades sobre o Covid

Datos de la práctica clínica sobre el uso de hidroxicloroquina o cloroquina con o sin azitromicina en pacientes con covid-19: un análisis retrospectivo en Brasil

(Real-Life Data on Hydroxychloroquine or Chloroquine with or Without Azithromycin in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis in Brazil)

Souza-Silva MVR, Pereira DN, Pires MC

Arq Bras Cardiol. 2023 Sep;120(9):e20220935. doi: 10.36660/abc.20220935

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10547436/> (de libre acceso en portugués)

Resumo

Fundamento: Apesar da ausência de evidência mostrando benefícios da hidroxicloroquina e da cloroquina combinadas ou não à azitromicina no tratamento da covid-19, esses medicamentos têm sido amplamente prescritos no Brasil.

Objetivos: Avaliar desfechos, incluindo moralidade hospitalar, alterações eletrocardiográficas, tempo de internação, admissão na unidade de terapia intensiva, e necessidade de diálise e de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com covid-19 que receberam cloroquina ou hidroxicloroquina, e comparar os desfechos entre aqueles pacientes e seus controles pareados.

Métodos: Estudo multicêntrico retrospectivo do tipo coorte que incluiu pacientes com diagnóstico laboratorial de covid-19 de 37 hospitais no Brasil de março a setembro de 2020. Escore de propensão foi usado para selecionar controles pareados quanto a idade, sexo, comorbidades cardiovasculares, e uso de corticosteroides durante a internação. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Dos 7850 pacientes com covid-19, 673 (8,6%) receberam hidroxicloroquina e 67 (0,9%) cloroquina. A idade mediana no grupo de estudo foi 60 (46-71) anos e 59,1% eram mulheres. Durante a internação, 3,2% dos pacientes apresentaram efeitos adversos e 2,2% necessitaram de interromper o tratamento. Alterações eletrocardiográficas foram mais prevalentes no grupo hidroxicloroquina/cloroquina (13,2% vs. 8,2%, $p=0,01$), e o prolongamento do intervalo QT corrigido foi a principal diferença (3,6% vs. 0,4%, $p < 0,001$). O tempo mediano de internação hospitalar foi maior no grupo usando CQ/HCQ em relação aos controles (9,0 [5,0-18,0] vs. 8,0 [4,0-14,0] dias). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto a admissão na unidade de terapia intensiva (35,1% vs. 32,0%; $p=0,282$), ventilação mecânica invasiva (27,0% vs. 22,3%; $p=0,074$) ou mortalidade (18,9% vs. 18,0%; $p=0,682$).

Conclusão: Pacientes com covid-19 tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina apresentaram maior tempo de internação hospitalar, em comparação aos controles. Não houve diferença em relação a admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade hospitalar.

Solicitações e retiradas de Mercado

Medicamento para linfoma Copanlisib será retirado do mercado Americano- um estudo confirmatório falho cancela outro inibidor PI3K

(Lymphoma Drug Copanlisib to Be Pulled From U.S. Market — Failed confirmatory trial takes down another PI3K inhibitor)

Ian Ingram, Editor-Chefe

MedPage Today, 14 de novembro de 2023

<https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/107352>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

A Bayer anunciou planos de retirar seu medicamento para linfoma folicular copanlisibe (Aliqopa) [1] do mercado americano após um estudo confirmatório falho e depois de discussões com a FDA.

Nesse estudo fase III (CHRONOS-4) [2] -- exigido como condição para a aprovação acelerada do inibidor PI3K -- que permitiria adicionar copanlisibe à imunoterapia comum -- falhou em melhorar a sobrevivência livre de progressão (PFS) no linfoma folicular recidivado em relação à imunoterapia isolada.

Nenhum paciente novo deve receber a prescrição de copanlisibe, segundo a Bayer, mas a empresa disse que está “explorando opções de acesso para pacientes que atualmente recebem Aliqopa e que experimentaram uma resposta favorável ao tratamento, cujo médico assistente apoia a continuação do tratamento com Aliqopa e para os quais pode não haver tratamentos alternativos adequados disponíveis”.

A retratação do inibidor de PI3K representa o mais recente desenvolvimento na ação da FDA sobre essa classe de medicamentos. Outros inibidores da PI3K -- incluindo o umbralisibe (Ukoniq) [3] e o idelalisibe (Zydelig) [4] -- já foram retirados do mercado ou tiveram suas indicações canceladas com base em preocupações com a segurança e em um possível comprometimento da sobrevivência geral (OS) observado em ensaios confirmatórios.

E, no ano passado, o Comitê Consultivo de Medicamentos Oncológicos da FDA votou por 16-0 [5] que os futuros pedidos de inibidores de PI3K em cânceres hematológicos deveriam ser apoiados por dados de estudos randomizados.

A FDA concedeu aprovação acelerada ao copanlisibe em 2017 [6] para pacientes com linfoma folicular recidivado que receberam pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores com base nos dados de encolhimento do tumor do ensaio CHRONOS-

I de fase II. Nesse ensaio de braço único, o inibidor de PI3K induziu respostas em 59% dos pacientes, incluindo respostas completas em 14% deles. A mediana de duração da resposta foi de 12,2 meses.

No estudo subsequente de fase III CHRONOS-3,[7] ao adicionar copanlisibe ao rituximabe melhorou-se a PFS em relação ao rituximabe agindo isoladamente em linfoma não Hodgkin indolente recorrente, incluindo pacientes com linfoma folicular (21,5 vs 13,8 meses; HR 0,52, 95% CI 0,39-0,69, P<0,0001).

Mas os dados de OS desse ensaio [8] não mostraram nenhum benefício significativo na população geral (HR 0,87, 95% CI 0,57-1,35) ou no subgrupo de linfoma folicular (HR 0,95, 95% CI 0,52-1,74), e os revisores da FDA expressaram preocupação com uma queda precoce na curva de sobrevivência dos pacientes do grupo de tratamento combinado.

Referências

1. Bayer, & Whippany, N. J. Update on Aliqopa®. Bayer. November 13, 2023. <https://www.bayer.com/en/us/news-stories/update-on-aliqopa>
2. ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02626455>

3. Bankhead, C. FDA pulls lymphoma approvals for PI3K inhibitor umbralisib. MedpageToday. June 1, 2022. <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/98997>
4. Gilead Statement on Zydelig® U.S. indication for follicular lymphoma and small lymphocytic leukemia. Gilead. (n.d.). <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-statement-on-zydelig-us-indication-for-follicular-lymphoma-and-small-lymphocytic-leukemia>
5. Bankhead, C. FDA panel puts PI3K inhibitors for blood cancers on notice. MedPage Today. April 22, 2022. <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/hematology/98365>
6. Gever, J. Novel Kinase Inhibitor OK'D for Follicular lymphoma. MedPage Today. September 14, 2017. <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/67913>
7. Ingram, I. Add-On PI3K inhibitor wins in relapsed, indolent NHL. MedPage Today. April 10, 2021. <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aacr/92031>
8. Gormley, N. FDA Introductory Comments: Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. U.S. Food and Drug Administration. April 21, 2022. <https://www.fda.gov/media/157837/download>

Carbadox. A FDA está trabalhando para retirar-lo do mercado.

Salud y Fármacos

Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)

Tags: antibióticos em veterinária, gestão apropriada de antibióticos, uso de antibióticos em fazendas de porcos

O Carbadox é um antibiótico que é utilizado com frequência nas fazendas estadunidenses. Desde a década de 1970, ele tem sido adicionado à ração para combater a diarreia em porcos jovens depois que eles são desmamados bem como para promover o crescimento. No entanto, estudos em animais sugerem que ele é carcinogênico, e há preocupações de que os resíduos de antibióticos na carne, especialmente no fígado de porco, possam causar câncer nos humanos que a consomem. Ademais, se reconhece que o método para medir a quantidade de resíduos de fármacos nos tecidos desses animais não é confiável.

A FDA tentou retirar esse antibiótico do mercado em 1976, mas seu produtor – Phibro Animal Health- disse que era um medicamento necessário. A União Europeia, o Canadá e a Austrália o retraíram já faz alguns anos.

De acordo com a STAT News [1], o carbadox é o único aditivo para ração animal que continua aprovado de acordo com uma disposição da lei dos EUA que permite que drogas cancerígenas sejam administradas a animais, sob a condição estrita de que não levem ao acúmulo de resíduos cancerígenos em tecidos animais comestíveis, segundo a Food Animal Concerns Trust, uma organização sem fins lucrativos que visa limitar o uso de antibióticos em animais consumidos por humanos. “Se essa droga permanecesse no mercado, permitiria que um carcinógeno permanecesse em de alimentos oferecidos e aumentaria o risco de câncer entre todos que comem carne de porco”.

De acordo com dados do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, os resíduos de carbadox são encontrados em cerca de 1% dos porcos assados analisados. Embora 1% possa

parecer um número pequeno, cerca de 650.000 porcos são abatidos para assar a cada ano, o que significa cerca de 6.500 porcos ou 390.000 porções de carne suína com resíduos do medicamento cancerígeno a cada ano.

Em junho, havia 72,4 milhões de porcos nas granjas dos EUA. A agência só coleta amostras de porcos a serem assados, não do total de porcos vendidos no mercado, o que significa que é difícil determinar quantos porcos podem ter níveis inseguros de resíduos de carbadox, provavelmente subestimando significativamente a quantidade de carne cancerígena que chega à população.

A empresa afirma que forneceu “pesquisas e dados completos e meticolosos” à FDA - inclusive em uma audiência em março de 2022 - mostrando que o carbadox é seguro e não deve ser retirado do mercado. O Carbadox gerou cerca de US\$ 20 milhões em vendas no ano concluído em 30 de junho de 2023.

O Conselho Nacional de Produtores de Porco alertou no ano passado, em uma carta à FDA, que “se o carbadox for retirado do mercado, o custo total estimado para o setor de suínos dos EUA no primeiro ano pode chegar a US\$ 500 milhões, devido ao aumento do nível de perda por doença e morte. Isso poderia levar a uma maior consolidação da produção de carne de porco e obrigar mais produtores independentes a abandonarem o setor”.

Em 2017, a FDA lançou um programa para reduzir o uso de antibióticos em animais que também são usados na saúde humana, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de resistência. Esse programa produziu resultados mistos. Em 2021, a venda de antibióticos considerados de importância terapêutica na criações de animais destinados à produção de alimentos diminuiu em menos de 1% nos EUA. A venda e a distribuição de

tetraciclina, que representava 65% dos antibióticos de importância médica, diminuiu somente 1%.

Por outro lado, os dados da FDA mostram que, desde 2015, houve um declínio de 38% nas vendas de antibióticos medicamente importantes administrados a animais que se utilizam na alimentação, comparado a quando as vendas desses medicamentos atingiram seu pico. O informe também observa que as vendas caíram 33% desde 2012, quando os dados começaram a ser coletados em resposta às preocupações com a

piora da resistência a antibióticos, em parte devido a medicamentos administrados a animais de criação.

No entanto, esse programa não afeta o carbadox, pois não se usa esse antibiótico em humanos. Ao tomar decisões, “a FDA não faz uma análise de risco-benefício para determinar o risco para os porcos e a importância para os seres humanos”.

Fonte Original

1. Silverman Ed. FDA cites cancer links in seeking to withdraw approval of antibiotic used in pigs. Statnews, 7 de noviembre de 2023.

Solicitações e mudanças nos rótulos/ ficha técnica

Fosamax [alendronato de sódio] e Fosavance [alendronato de sódio e colecalciferol])
(*Fosamax [alendronate sodium] and Fosavance [alendronate sodium and cholecalciferol])*)
Health Product InfoWatch – outubro de 2023

https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/october-2023.html#a3_2a

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Tags: tratamento da osteoporose, fraturas ósseas associadas a medicamentos, bifosfonatos

As seções de Advertências e Precauções, Reações Adversas (Reações Adversas Pós-Comercialização) e Informações sobre Medicamentos para Pacientes das monografias canadenses dos produtos Fosamax e Fosavance foram atualizadas com informações sobre o risco de fraturas de baixa energia observadas em ossos que não sejam o fêmur. Embora as fraturas atípicas do fêmur tenham sido relatadas anteriormente nas monografias dos produtos, existem dados emergentes pós-comercialização que mostram fraturas com apresentação atípica ocorrendo em outros ossos que não sejam o fêmur.

Mensagens-chave para profissionais de saúde [1,2]:

- Fraturas de baixa energia da diáfise subtrocantérica e proximal do fêmur e de outros ossos foram relatadas em alguns pacientes sendo tratados com o alendronato a longo prazo (o tempo de início na maioria dos relatos variou de 18 meses a 10 anos).
- Algumas eram fraturas de estresse (algumas das quais foram relatadas como fraturas de insuficiência) ocorrendo na ausência de trauma aparente ou induzidas por uma baixa força externa.

Referências

1. Fosamax (alendronate sodium) [product monograph]. Kirkland (QC): Organon Canada Inc.; 2023.
2. Fosavance (alendronate sodium and cholecalciferol) [product monograph]. Kirkland (QC): Organon Canada Inc.; 2023.

A FDA emite um alerta sobre uma reação rara, porém grave, com os medicamentos anti-convulsivos levetiracetam e clobazam) (*FDA issues warning about rare but serious drug reaction with the antiseizure drugs levetiracetam and clobazam*)
Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Tags: anticonvulsivos, levetiracetam, clobazam, reação de sensibilidade a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, DRESS, reação adversa rara e grave, FDA

No dia 28 de novembro de 2023, a Food and Drug Administration (FDA) emitiu uma alerta de segurança[1] para os pacientes que tomam os medicamentos anti-convulsivos orais levetiracetam (KEPPRA, KEPPRA XR, SPRITAM e genéricos)[2] e clobazam (ONFI, SYMPAZAN e genéricos)[3]. A FDA alertou que esses medicamentos podem causar uma condição rara, porém grave, chamada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). A FDA está exigindo advertências sobre esse risco nas informações de prescrição, bem como nos guias de medicação do paciente para ambos os medicamentos.

A DRESS é uma reação de hipersensibilidade de múltiplos

órgãos. Os sintomas incluem erupção cutânea, febre, inchaço dos gânglios linfáticos e inchaço no rosto. A DRESS pode danificar órgãos, inclusive o coração, os rins, o fígado, os pulmões e o pâncreas. A DRESS pode se desenvolver de duas a oito semanas após o início dos medicamentos, pode progredir rapidamente e pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada rapidamente.

O levetiracetam, que foi aprovado em 1999, é indicado para agir isoladamente ou em combinação com outros medicamentos para controlar certos tipos de convulsões em crianças e em adultos, incluindo convulsões parciais, convulsões mioclônicas e convulsões tônico-clônicas.[4] As informações de prescrição já incluem advertências sobre anormalidades comportamentais, incluindo sintomas psicóticos, ideação suicida, fadiga e dificuldades de coordenação, como marcha anormal.

O clobazam, que foi aprovado em 2011, é um benzodiazepínico. O clobazam é indicado para uso em combinação com outros medicamentos para controlar convulsões em adultos e crianças com dois anos ou mais de idade com síndrome de Lennox-Gastaut, uma forma grave de epilepsia.[5] Embora o alerta para DRESS tenha sido emitido para o clobazam, a FDA declarou que essa reação não foi associada a outros medicamentos nesta mesma classe de drogas.[6]

As informações de prescrição do clobazam já incluem uma advertência no rótulo (as advertências mais proeminentes que a agência pode exigir). Isso inclui uma advertência sobre o uso concomitante de benzodiazepínicos com opioides, que pode levar à depressão respiratória, sedação profunda, coma e a morte. O uso de benzodiazepínicos expõe os usuários a riscos de abuso, mau uso e dependência, levando também a overdose e morte. A interrupção abrupta do clobazam pode desencadear reações agudas de abstinência que podem ameaçar a vida.

A nova advertência é baseada em uma revisão dos casos de DRESS relatados ao banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS), bem como em casos relatados na literatura médica.[7] Para o levetiracetam, foram registrados 32 casos graves, dos quais três ocorreram nos EUA. No entanto, dois pacientes morreram. Para o clobazam, foram registrados 10 casos graves de DRESS, dos quais um ocorreu nos EUA. Todos os 10 pacientes foram internados; em todos os pacientes, os sintomas foram resolvidos quando o medicamento foi descontinuado. Não foram registradas mortes associadas à DRESS.

Se você estiver tomando levetiracetam ou clobazam e desenvolver sintomas de DRESS, procure atendimento médico imediato, como em um pronto-socorro.[8] Não pare de tomar levetiracetam ou clobazam sem antes falar com seu médico, pois a interrupção abrupta desses medicamentos pode desencadear convulsões descontroladas. O reconhecimento imediato da DRESS pelos profissionais de saúde e o tratamento precoce são essenciais para melhorar os resultados e diminuir a mortalidade.

Para ver a advertência da FDA, visite os seguintes links:

1) <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan->

[clobazam#:~:text=ISSUE%3A%20The%20FDA%20is%20warning,not%20diagnosed%20and%20treated%20quickly.](https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam)

2) <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-antiseizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr>

Referências

1. Food and Drug Administration. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug Safety Communication - FDA Warns of Rare but Serious Drug Reaction. November 28, 2023. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam>. Accessed November 29, 2023.
2. UCB. Label: levetiracetam (KEPPRA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021035s113,021505s052lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
3. Lundbeck. Label: clobazam (ONFI). January 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/20267s007,203993s009lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
4. UCB. Label: levetiracetam (KEPPRA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021035s113,021505s052lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
5. Lundbeck. Label: clobazam (ONFI). January 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/20267s007,203993s009lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
6. Food and Drug Administration. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug Safety Communication - FDA Warns of Rare but Serious Drug Reaction. November 28, 2023. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam>. Accessed November 29, 2023.
7. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. November 28, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-antiseizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr>. Accessed November 30, 2023.
8. Food and Drug Administration. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug Safety Communication - FDA Warns of Rare but Serious Drug Reaction. November 28, 2023. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam>. Accessed November 29, 2023.

A FDA Solicita Advertência em Rótulo para toda a Classe de Agentes de Células T CAR quanto ao Risco de Malignidade Secundária de Células T

(FDA Requests Class-Wide Boxed Warning for CAR T-Cell Agents Regarding Secondary T-Cell Malignancy Risk)

Kyle Doherty

Oncolive, 25 de janeiro de 2024

<https://www.onclive.com/view/fda-requests-class-wide-boxed-warning-for-car-t-cell-agents-regarding-secondary-t-cell-malignancy-risk>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Tags: Car T, ciltacabtagene autoleucel, Carvykti, tisagenlecleucel, Kymriah, idecabtagene vicleucel, Abecma, lisocabtagene maraleucel, Breyanzi, axicabtagene ciloleucel, Yescarta, brexucabtagene autoleucel, Tecartus, bendamustine, lenalidomide

Na sequência de uma análise de segurança, a FDA solicitou a inclusão de uma advertência em rótulo em toda a classe de droga

para as terapias com células T CAR para alertar os pacientes e os médicos sobre o risco potencial de desenvolver malignidades secundárias de células T depois do tratamento com esses agentes. O aviso afetará todas as 6 terapias de células T CAR aprovadas pela FDA, incluindo ciltacabtagene autoleucel (Carvykti), tisagenlecleucel (Kymriah), idecabtagene vicleucel (Abecma),

lisocabtagene maraleucel (Breyanzi), axicabtagene ciloleucel (Yescarta) e brexucabtagene autoleucel (Tecartus).[1]

Em 19 de janeiro de 2024, a FDA enviou 6 cartas aos fabricantes dos agentes CAR T-cell aprovados, destacando que esses agentes foram considerados associados ao risco de desenvolvimento de malignidades secundárias. Os fabricantes terão 30 dias para apresentarem propostas de alterações na rotulagem de segurança de seus agentes ou para apresentarem uma contestação caso não estejam de acordo com a FDA [1].

“Estamos conscientes do risco de malignidades de células T, com resultados graves, incluindo internação e morte, após o tratamento com imunoterapias de células T autólogas geneticamente modificadas dirigidas por BCMA e CD19. A FDA identificou relatórios de eventos adversos [AE, adverse event] pós-comercialização e relatórios de ensaios clínicos que descrevem a ocorrência de malignidades de células T maduras, incluindo tumores CAR positivos, após o tratamento com imunoterapias de células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas por BCMA e CD19”, a FDA escreveu-o em todas as cartas.[2]

“Continuaremos vigilantes com esse potencial risco, mas não aconselho nenhuma mudança em nossa prática”, disse Rahul Banerjee, MD, FACP, professor assistente do Fred Hutchinson Cancer Center e professor assistente da Divisão de Hematologia e Oncologia da Universidade de Washington, ambos em Seattle, em um e-mail para a OncLive. “Se nossas hipóteses forem verdadeiras sobre as terapias anteriores, como a bendamustina ou a lenalidomida, serem os fatores de risco reais, então o risco de malignidades secundárias pode ser realmente menor à medida que o CAR-T é transferido para as linhas iniciais de terapia. Continuaremos a acompanhar essas toxicidades com muito cuidado como um grupo, tendo esse fato em mente.”

Em 28 de novembro de 2023, a FDA anunciou que estava investigando mais a fundo a segurança dos agentes de células T CAR após relatos de malignidades de células T, incluindo linfoma CAR-positivo, em pacientes que receberam tratamento com imunoterapias de células T CAR autólogas direcionadas por BCMA ou CD19. Os relatórios se originaram em ensaios clínicos e fontes de dados de AE. A agência destacou que o risco potencial de malignidades secundárias é rotulado como uma advertência de classe nas informações de prescrição dos Estados Unidos para todas as imunoterapias de células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas por BCMA e CD19 aprovadas pela FDA, assim como ocorre com todos os produtos de terapia genética com vetores integrantes.[3]

Em seu comunicado, a FDA também observou que as aprovações iniciais de todos os agentes de células T CAR incluíam requisitos pós-comercialização para a realização de estudos de segurança observacionais de acompanhamento de longo prazo de 15 anos de duração para continuar a determinar o perfil de segurança de longo prazo e o risco de malignidades secundárias após o tratamento com esses agentes.

Na época, a FDA escreveu: “Embora os benefícios gerais desses produtos continuem a superar os riscos potenciais para seus usos aprovados, a FDA está investigando o risco identificado de malignidade de células T com consequências graves, incluindo

internação e morte, e está avaliando a necessidade de ação regulatória.”[3].

“Essa advertência em rótulo em particular não veio como surpresa, mas a especificidade da declaração inicial da FDA em novembro o foi, sem dúvida”, disse Banerjee. “O risco de segundas malignidades já é algo que discuto com os pacientes rotineiramente para muitas terapias, incluindo CAR T, mas também com o transplante de células-tronco e a lenalidomida. De agora em diante, mencionarei brevemente a advertência em caixa como um detalhe extra nessas discussões, mas não irei mudar a essência do que descrevo.”

Adicionalmente, de acordo com uma perspectiva publicada no New England Journal of Medicine em 24 de janeiro de 2024, com a coautoria de Peter W. Marks, MD, PhD, diretor do Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica da FDA e Nicole Verdun, MD, super diretora do Escritório de Produtos Terapêuticos da FDA, a FDA tinha tomado consciência de 22 casos de cânceres de células T que ocorreram após o tratamento com agentes CAR T em 31 de dezembro de 2023. Isso incluiu casos de linfoma de células T, linfocitose granular grande de células T, linfoma periférico de células T e linfoma cutâneo de células T. Eles continuaram observando que tais casos foram relatados em 5 dos 6 agentes de células T CAR —embora sem especificar quais—e que dos 14 casos com dados adequados disponíveis, os cânceres se manifestaram dentro de 2 anos após a administração da terapia com células T CAR (intervalo de 1 a 19 meses), com aproximadamente 50% ocorrendo durante o primeiro ano.[4]

Marks e Verdun adicionaram que, em 3 casos para os quais havia dados disponíveis de sequenciamento genético, o transgene CAR foi detectado no clone maligno, indicando que o agente de células T CAR provavelmente estava envolvido no desenvolvimento da malignidade de células T. Entretanto, eles também observaram que, “Com mais de 27.000 doses dos seis produtos aprovados administradas nos Estados Unidos, a taxa geral de cânceres de células T entre as pessoas que recebem terapias CAR T parece ser bastante baixa, mesmo se todos os casos relatados forem considerados relacionados ao tratamento. Mas confiar nos relatórios pós-comercialização pode levar a subestimação desses casos.”[4]

Em decorrência da investigação da FDA, revisões semelhantes de agentes de células T CAR estão acontecendo em todo o mundo, inclusive pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido, pela Agência Europeia de Medicamentos da União Europeia e pelo Ministério Sul Coreano de Segurança de Alimentos e Medicamentos.[4]

“De agora em diante, eu desaconselho fortemente a tentativa de examinar os pacientes para minimizar o risco de um segundo câncer”, disse Banerjee. “Há muita coisa que não sabemos sobre os fatores de risco reais em jogo aqui - é a própria terapia CAR-T ou são as terapias anteriores do paciente e o fato de que agora ele está vivendo mais? O CAR-T oferece aos pacientes o potencial para remissões intensas e duradouras. Em comparação com outras novas terapias baseadas em células efectoras do sistema imunológico, como os anticorpos biespecíficos, a CAR T é uma infusão única, com muito menos toxicidade de tempo devido à administração contínua de medicamentos a cada poucas semanas. No mieloma múltiplo, a sobrevivência mediana livre de

progressão no ensaio [fase 1/2] CARTITUDE-1 [NCT03548207] foi de quase 3 anos sem qualquer terapia de manutenção - isso teria sido inimaginável de dizer aos pacientes apenas alguns anos atrás.”

Referências

1. Manalac T. FDA calls for boxed warnings on CAR-T therapies regarding secondary cancer risks. BioSpace. January 23, 2024. Accessed January 25, 2024. <https://www.biospace.com/article/fda-calls-for-boxed-warnings-on-car-t-therapy-labels-regarding-secondary-cancer-risks/?keywords=cancer>
2. 2024 Safety and Availability Communications. FDA. January 2024. Accessed January 25, 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/2024-safety-and-availability-communications>

3. FDA investigating serious risk of T-cell malignancy following BCMA-directed or CD19-directed autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cell immunotherapies. FDA. November 28, 2023. Accessed January 25, 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>
4. Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. N Eng J Med. Published online January 24, 2024. Accessed January 25, 2024. doi:10.1056/NEJMp2400209
5. Asanga P. Global regulators increase CAR T scrutiny in wake of FDA's investigation. BioSpace. January 22, 2024. Accessed January 25, 2024. <https://www.biospace.com/article/global-regulators-increase-car-t-scrutiny-in-wake-of-fda-s-investigation/>

Denosumab. FDA Impõe Advertência em Rótulo no Medicamento para Osteoporose —Denosumab pode causar hipocalcemia grave em pacientes com DRC avançada, a agência descobre (*Denosumab. FDA Slaps Boxed Warning on Osteoporosis Drug — Denosumab can cause severe hypocalcemia in patients with advanced CKD, agency finds*)

Kristen Monaco

MedPage Today, 19 de janeiro de 2024

<https://www.medpagetoday.com/endocrinology/osteoporosis/108332>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Tags: Prolia, pacientes em diálise, baixos níveis de cálcio no sangue, cálcio e osteoporose

A FDA adicionou uma advertência ao rótulo do medicamento para osteoporose denosumab (Prolia) devido ao risco de hipocalcemia grave em pacientes com doença renal crônica (CKD) avançada, anunciou a agência na sexta-feira.

Após uma revisão das evidências, incluindo novos dados publicados no JAMA, a FDA determinou que o denosumabe pode aumentar o risco de hipocalcemia grave em comparação com os bisfosfonatos em pacientes com CKD avançada, especialmente aqueles em diálise. Os pacientes em diálise ou com distúrbio mineral e ósseo (MBD) apresentam o maior risco de níveis muito baixos de cálcio no sangue.

Os novos dados, que envolveram mulheres em diálise, mostraram que 41% desenvolveram hipocalcemia grave durante as primeiras 12 semanas de tratamento com denosumabe, em comparação com 2,0% das mulheres que tomaram bisfosfonatos de via oral.

A advertência “mais proeminente” da FDA, a advertência em rótulo, lista o potencial de danos graves causados pela hipocalcemia grave. Isso pode incluir internação, eventos com risco de vida e morte em pacientes com CKD avançada tomando denosumab. A hipocalcemia grave também pode ser assintomática ou apresentar sintomas como confusão, convulsões, arritmia cardíaca, desmaio, tremedeira no rosto, espasmos musculares descontrolados ou fraqueza muscular, formigamento ou dormência em partes do corpo.

Como parte de sua nova comunicação de segurança de medicamentos, a FDA aconselhou os médicos a selecionarem cuidadosamente os pacientes apropriados para esse tratamento e a aumentarem o monitoramento dos níveis de cálcio no sangue, principalmente nas primeiras 2 a 10 semanas após cada injeção. Suplementos de cálcio e de vitamina D também podem ser necessários.

Previamente à prescrição do denosumabe, os médicos devem avaliar a função renal de seus pacientes e devem considerar o risco de hipocalcemia grave com o denosumabe no contexto de outros tratamentos disponíveis para osteoporose para pacientes com CKD avançada-- especialmente aqueles em diálise.

“Se o Prolia ainda estiver sendo considerado para esses pacientes, para uso inicial ou contínuo, verifique seus níveis sanguíneos de cálcio e avalie-os quanto a evidências de CKD-MBD”, aconselhou a FDA.

Os pacientes que tomam denosumabe não devem interromper a medicação sem antes consultar seu médico assistente. A atualização do rótulo ocorre depois que a FDA emitiu inicialmente um alerta de segurança em novembro de 2022 sobre o risco potencial de hipocalcemia do denosumabe em mulheres dependentes de diálise. O alerta de segurança foi motivado pelos resultados provisórios do estudo de segurança em andamento da fabricante Amgen -- exigido após a aprovação -- que indicou um risco maior de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada.

O medicamento foi aprovado pela primeira vez em 2010 para mulheres pós-menopáusicas com osteoporose com alto risco de fratura óssea e, posteriormente, recebeu indicações para o tratamento de homens com osteoporose, osteoporose induzida por glicocorticoides e perda óssea em pessoas que recebem terapia de privação de androgênio para câncer de próstata e para mulheres que recebem terapia com inibidores de aromatase para câncer de mama. (O denosumabe também foi aprovado com o nome comercial Xgeva, sendo indicado para reduzir o risco de eventos relacionados aos ossos em determinados pacientes de câncer).

Administrado por injeção a cada 6 meses, o tratamento funciona bloqueando a proteína ativadora do receptor do fator nuclear kappa beta (RANK) e impede que os osteoclastos decomponham os ossos do corpo. A FDA solicitou aos pacientes e profissionais

de saúde que relatassem os efeitos colaterais envolvendo o denosumab ao programa MedWatch da FDA.

Ivermectina: necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson (*Ivermectin: toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*)

Prescrire International 2023; 32 (253): 273

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Tags: problemas cutâneos provocados por medicamentos, pustulose exantemática

No início de 2023, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) decidiu acrescentar uma advertência sobre as reações adversas cutâneas graves ao resumo das características do produto para produtos de uso sistêmico contendo ivermectina, depois de analisar um relatório de atualização de segurança periódico (PSUR) [1].

De acordo com a EMA, reações adversas cutâneas graves que ameaçam a vida e às vezes fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson, foram relatadas e atribuídas à ivermectina sistêmica (detalhes adicionais não fornecidos). Em maio de 2023, os dados do banco de dados de farmacovigilância europeu disponibilizados publicamente na internet incluíam 861 relatos de efeitos adversos cutâneos atribuídos à ivermectina, incluindo 29 casos de necrólise epidérmica tóxica (6 dos quais foram fatais), 28 casos de síndrome de Stevens-Johnson (6 dos quais foram fatais) e 6 casos de pustulose exantemática generalizada aguda [2].

Em 2021, uma equipe israelense realizou uma análise do banco de dados americano de farmacovigilância pública, o FAERS. Entre 2014 e 2021, foram identificados 517 registros implicando a ivermectina sistêmica. Foram relatados 25 casos de reações adversas cutâneas graves, incluindo 7 casos de necrólise epidérmica tóxica e 7 casos de síndrome de Stevens-Johnson, que resultaram em hospitalização em 12 casos e morte em 5 casos. A proporção de reações adversas cutâneas severa foi quatro vezes maior entre os relatos que envolviam a ivermectina do que entre

os relatos que envolviam todos os outros medicamentos do banco de dados. Quando a análise foi limitada a toxidermias (necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, DRESS e pustulose exantemática generalizada aguda), a proporção foi 7 vezes maior com a ivermectina do que com todos os outros medicamentos [3]. Em pelo menos 12 dos 25 casos de reações adversas cutâneas graves, o medicamento havia sido usado para tratar a escabiose [3].

NA PRÁTICA É importante que os pacientes estejam cientes de quais são os sinais que podem indicar o início da necrólise epidérmica tóxica ou da síndrome de Stevens-Johnson e que devem fazer com que procurem atendimento médico sem delonga: dor de garganta, dor na boca ou na vagina ou sensação de queimação nos olhos, às vezes com sintomas semelhantes aos da gripe. Se algum desses sintomas ocorrer, o medicamento deve ser descontinuado imediatamente e nunca mais usado. Em vista desse grave risco, a administração oral de ivermectina deve ser reservada para situações em que ela tenha demonstrado valor, como no tratamento da escabiose [3].

Referências

- 1- EMA “Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) holder - Ivermectin” May 2023: 6 pages.
- 2- EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances- Ivermectin” updated 8 May 2023. www.adrreports.eu accessed 12 May 2023.
- 3- Bomze D et al. “Severe cutaneous adverse reactions associated with systemic ivermectin: pharmacovigilance analysis” *J Dermatol* 2022; 49: 769-774.

Produtos de levotiroxina de sódio (Levothyroxine sodium products)

Health Product InfoWatch, outubro de 2023

https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/october-2023.html#a3_2b

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Tags: bióticos, produtos que afetam ensaios imunológicos, função da tireoide, estreptavidina, Eltroxin, Euthyrox, Synthroid

As seções de Advertências e Precauções, Interações Medicamentosas e Informações sobre Medicamentos para Pacientes, das monografias canadenses de produtos à base de levotiroxina sódica foram atualizadas ou serão atualizadas com o risco de interferência da biotina nos imunoenaios de função tireoidiana baseados em estreptavidina.

Mensagens-chave para profissionais de saúde:

- A biotina sérica pode interferir nos imunoenaios da função tireoidiana que se baseiam em uma interação

biotina/estreptavidina, levando a resultados de exames falsamente diminuídos ou falsamente aumentados. O risco de interferência aumenta com doses mais altas de biotina.

- Quando possível, é recomendado que os pacientes se abstenham de tomar suplementos de biotina por pelo menos dois dias antes da coleta da amostra.
- Ao interpretar resultados dos exames laboratoriais, deve-se levar em consideração a possível interferência da biotina, especialmente se uma falta de coerência com a apresentação clínica for observada.

Referências

1. Eltroxin (levothyroxine sodium) [product monograph]. Oakville (ON): Aspen Pharmacare Canada Inc.;2023.
 2. Euthyrox (levothyroxine sodium) [product monograph]. Mississauga (ON): EMD Serono, A Division of EMD Inc.; 2023.
 3. Synthroid (levothyroxine sodium) [product monograph]. Etobicoke (ON): BGP Pharma ULC; 2023.
- No momento da publicação, as folhas de dados do Eltroxin, Euthyrox e Synthroid no Canadá foram atualizadas. A Health Canada está coordenando com os fabricantes a atualização das fichas de dados canadenses do Tirocap e da Levothyroxine sodium injection.

FDA aprova mudanças nos rótulos de segurança para medicamentos opióides para dor

(FDA approves safety labeling changes for opioid pain medicines)

FDA, 15 de dezembro de 2023

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-safety-labeling-changes-opioid-pain-medicines>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Tags: risco de overdose de opióides, opióides para dor aguda, hiperalgesia induzida por opióides

Hoje, a FDA está anunciando a aprovação final e a implementação das atualizações necessárias nos rótulos para dar continuidade aos esforços em lidar com a crise de opióides que vem evoluindo e para incentivar os profissionais de saúde a adotarem uma abordagem mais centrada no paciente ao prescreverem produtos analgésicos opióides.

Em abril de 2023, a FDA notificou os portadores de Pedidos de Novos Medicamentos (NDAs) e Pedidos de Novos Medicamentos Abreviados (ANDAs) sobre as atualizações nos rótulos de segurança necessárias para analgésicos opióides de Liberação Imediata (IR) e de Liberação Prolongada/Ação Prolongada (ER/LA). As atualizações exigidas na rotulagem de segurança, originalmente listadas em uma Comunicação de Segurança de Medicamentos de abril de 2023, incluem a inclusão de linguagem que declara que:

- O risco de overdose aumenta à medida que a dosagem aumenta para todos os analgésicos opióides ;
- os opióides IR não devem ser usados por um período prolongado, a menos que a dor do paciente continue severa o suficiente para exigir-los e as opções alternativas de tratamento continuem sendo inadequadas;
- muitas condições de dor aguda tratadas em ambiente hospitalar não requerem mais do que alguns dias de um analgésico opióide; e
- é recomendado reservar os analgésicos opióides ER/LA para dores severas e persistentes que exijam um período de tratamento prolongado com um analgésico opióide diário e para as quais as opções alternativas de tratamento sejam inadequadas.

As atualizações exigidas também incluem uma nova advertência sobre a hiperalgesia induzida por opióides (OIH), uma condição na qual o uso de opióides causa um aumento da dor (hiperalgesia) ou um aumento da sensibilidade à dor (alodinia). A advertência também inclui informações sobre como diferenciar os sintomas da OIH dos sintomas de tolerância e de abstinência de opióides.

“Apesar de a FDA entender a importância de garantir que os pacientes continuem a ter acesso a analgésicos opióides em seus regimes de tratamento da dor, acreditamos que é igualmente importante garantir que os pacientes e prescritores estejam totalmente cientes de todos os benefícios e riscos do tratamento com medicamentos opióides para a dor”, disse Patrizia Cavazzoni, M.D., Diretora do Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research). “A aprovação dessas atualizações nos rótulos em toda a classe de droga facilita o uso mais seguro desses medicamentos e promove nosso objetivo de reduzir os riscos de não uso medicinal e de overdose.”

A aprovação da FDA para essas atualizações nos rótulos é um testemunho do progresso contínuo da agência na implementação da Estratégia de Prevenção de Overdose da FDA, que fornece nossa visão para empreender ações criativas e impactantes para prevenir overdoses de drogas e reduzir as mortes. À medida que avançamos na execução dessa visão, continuamos focados em responder a todas as questões relacionadas ao uso de substâncias, uso indevido, overdose e morte por meio das quatro prioridades da estratégia, incluindo: apoio à prevenção primária, eliminando a exposição inicial desnecessária a medicamentos prescritos e a prescrição prolongada inadequada; incentivo à redução de danos por meio de inovação e educação; avanço no desenvolvimento de tratamentos baseados em evidências para transtornos relacionados ao uso de substâncias; e proteção do público contra medicamentos não aprovados, desviados ou falsificados que apresentem riscos de overdose.

Pseudoefedrina: medidas para minimizar o risco da síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) e da síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (SVCR) (*Pseudoefedrina: medidas para minimizar el riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible [SVCR]*)

AEMPS, 4 de dezembro de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/pseudoefedrina-medidas-para-minimizar-el-riesgo-de-sindrome-de-encefalopatia-posterior-reversible-pres-y-de-sindrome-de-vasoconstriccion-cerebral-reversible-svcr/#>

- Foram relatados alguns casos de síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR) após o uso de medicamentos contendo pseudoefedrina.
- A partir da avaliação das evidências disponíveis, o PRAC contraindicou o uso dessa substância ativa em pacientes com hipertensão grave ou não controlada e em pacientes com doença renal grave (aguda ou crônica) ou com insuficiência renal.
- Adicionalmente, adverte-se aos pacientes que interrompam imediatamente o tratamento e procurem atendimento médico se desenvolverem sintomas de PRES ou SVCR. Esses sintomas são cefaléia intensa de início abrupto, cefaléia em forma de trovão, náusea, vômito, confusão, convulsões e/ou alterações visuais.

A pseudoefedrina é autorizada na Espanha, agindo isoladamente ou em combinação com outras substâncias ativas, para o alívio sintomático de curto prazo da congestão nasal ou sinusal causada pelo resfriado comum ou pela rinite. Atualmente, vários medicamentos são comercializados na Espanha com essa substância ativa [1]. Todos os nomes de marcas, bem como suas fichas técnicas e bulas, podem ser consultados no Centro de Informações sobre Medicamentos Online da AEMPS (CIMA).

Recentemente, foram relatados na União Europeia casos de síndrome de encefalopatia reversível posterior (PRES) e síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (SVCR) após o uso de pseudoefedrina. Ambas as condições são muito pouco frequentes e apresentando redução do fluxo sanguíneo cerebral devido aos efeitos nos vasos sanguíneos. Seus sintomas geralmente se resolvem com diagnóstico e tratamento imediatos, embora ocasionalmente possam causar complicações graves e com risco de vida. No entanto, nenhum caso fatal de PRES ou SVCR foi relatado com a pseudoefedrina.

Após o conhecimento desses casos, o Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC, em inglês) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) conduziu uma revisão de todas as evidências disponíveis. Após a conclusão da avaliação, o PRAC recomendou a contraindicação do uso de medicamentos contendo pseudoefedrina em pacientes com hipertensão grave ou

não controlada e em pacientes com doença renal grave (aguda ou crônica) ou insuficiência renal, pois essas condições aumentam o risco de PRES e da SVCR.

O PRAC também recomenda que os profissionais de saúde orientem os pacientes a suspenderem o tratamento imediatamente e procurarem atendimento médico se desenvolverem sintomas de PRES ou SVCR, como dor de cabeça severa de início súbito, dor de cabeça em forma de trovão, náusea, vômito, confusão, convulsões e/ou alterações visuais.

As recomendações deverão ser ratificadas pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), da qual formam parte todas as agências de medicamentos da Europa, e, em última instância, pela Comissão Europeia, levando a uma decisão final e vinculante para toda a União Europeia.

As fichas técnicas e os rótulos dos medicamentos que contêm pseudoefedrina serão atualizados com essas novas informações de segurança e serão publicadas no CIMA.

[1] Medicamentos comercializados na Espanha que contêm pseudoefedrina: Cinfatos Complex, Cinfatos Descongestivo, Clarityne Plus, Frenadol Descongestivo, Gelocatil Gripe Con Pseudoefedrina, Grippal Con Pseudoefedrina Y Dextrometorfano, Iniston Mucosidad Y Congestion, Iniston Tos Y Congestion Jarabe, Lasa With Codeine, Narine Repetabs, Pharmafren, Pharmatusgrip, Reactine Cetirizine/Pseudoephedrine, Respidine Expectoant, Respidina, Stopcold, Rinobactil, Rino-Ebastel, Termalgin Cold, Vincigrip, Vincigrip Forte, Virlix Plus.

Informação para pacientes

- Não tome medicamentos que contenham pseudoefedrina se tiver pressão arterial muito alta (hipertensão) ou se ela não for controlada pela sua medicação.
- Não tome medicamentos que contenham pseudoefedrina se o tiver doença renal grave (aguda ou crônica) ou insuficiência renal.
- Deixe de utilizar o medicamento e procure um médico urgentemente se sentir dor de cabeça forte e repentina, náusea, vômito, confusão, convulsões e/ou alterações visuais.

Petição da Public Citizen Pedir à FDA por Avisos de Segurança Mais Fortes para Botox e Drogas Relacionadas

(*Public Citizen Petition Asks FDA for Stronger Safety Warnings for Botox and Related Drugs*)

Public Citizen, 12 de dezembro de 2023

<https://www.citizen.org/news/new-public-citizen-petition-asks-fda-for-stronger-safety-warnings-for-botox-and-related-drugs/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Tags: rótulos enganosos, botulismo devido ao Botox, botulismo iatrogênico, Public Citizen

A Petição Também Solicita a Remoção de Alegações Ilusórias do Botox/Rótulos de Cosméticos Botox

WASHINGTON, D.C. - A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) deve destacar prontamente o risco de botulismo nos rótulos de todos os sete medicamentos aprovados de Botox e relacionados, e remover as alegações promocionais ilusórias dos rótulos do Botox e do Botox Cosmetic, disse hoje a Public Citizen em uma petição à agência.

A petição pede que a advertência da tarja preta do Botox cosmético e terapêutico e dos medicamentos relacionados deixe claro que eles estão associados ao botulismo iatrogênico sistêmico e aos sintomas relacionados, mesmo quando usados nas doses recomendadas, no tratamento inicial ou subsequente (repetido). O botulismo iatrogênico é uma complicação do tratamento com Botox e medicamentos relacionados devido ao seu potencial de difusão e disseminação sistêmica além dos locais de injeção, resultando em paralisia ou fraqueza muscular progressiva, geralmente descendente.

“Nossa petição se baseia em evidências claras pós-comercialização que refutam a propaganda da indústria que alega que o Botox e os medicamentos relacionados são ‘sempre seguros’ e que nenhum caso ‘definitivo’ de botulismo ocorreu com as doses recomendadas”, disse Azza AbuDagga, Ph.D., pesquisadora de serviços de saúde do Public Citizen's Health Research Group.

O botulismo pode exigir a administração rápida de antitoxina botulínica para evitar a progressão da doença e consequências graves, incluindo paralisia muscular temporária, internação e até morte.

Usando dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da FDA (FAERS) de janeiro de 1989 a março de 2021, a Public

Citizen identificou 5.414 relatórios com “consequências graves” de tratamentos com Botox e com produtos relacionados — incluindo morte, eventos com risco de vida, internação ou sequelas. Em todos esses relatórios, o Botox ou um medicamento relacionado foi o único suspeito primário. Um documento de referência fornece mais informações sobre a petição da Public Citizen e a pesquisa na qual ela se baseia.

“Devido à natureza voluntária dos dados do FAERS, nossa análise provavelmente subestima a verdadeira extensão do problema”, disse AbuDagga.

Além de aviso de tarja preta reforçado, a petição pede à FDA que remova três declarações promocionais ilusórias dos rótulos do Botox e dos Cosméticos Botox. Essas declarações — que não aparecem em rótulos semelhantes em outros países, como o Canadá e o Reino Unido — afirmam que não ocorreram eventos adversos graves e definitivos relacionados à propagação distante do efeito da toxina com o uso das doses recomendadas desses medicamentos para certas indicações.

A petição de hoje se baseia em uma petição de 2008 da Public Citizen, que solicitou à FDA que exigisse a inclusão de um aviso de tarja preta no rótulo do Botox e de medicamentos relacionados com relação ao risco de disseminação distante da toxina, uma solicitação que a FDA aceitou em 2009.

“A FDA precisa implementar rapidamente nossas duas ações solicitadas para alertar o público em termos claros sobre o risco de botulismo associado ao uso de Botox e medicamentos relacionados”, disse AbuDagga. “Isso permitirá que os profissionais de saúde e os pacientes tomem decisões mais informadas sobre o perfil de risco e benefício desses fármacos amplamente utilizados.”

Reações Adversas

Amiodarona: doença pulmonar intersticial (*Amiodarone: interstitial lung disease*)

Prescrire International, 2023; 32 (254):302

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Em 2023, um centro regional de farmacovigilância francês relatou o caso de uma senhora de 80 anos que havia recebido amiodarona intravenosa em dose alta por 4 dias para tratar um episódio de fibrilação atrial, que ocorreu após um procedimento de substituição da válvula mitral (1). Três semanas depois do ocorrido, ela desenvolveu dispneia com hipóxia, atribuída a edema pulmonar agudo, associada a um segundo episódio de fibrilação atrial. A paciente recebeu novamente amiodarona em dose alta. A fibrilação atrial se resolveu, porém os problemas respiratórios persistiram, com o início de uma tosse seca. A radiografia de tórax mostrou opacificação pulmonar, interpretada como pneumonia infecciosa, e o tratamento com antibióticos foi iniciado. Os sintomas respiratórios pioraram. Uma tomografia do tórax mostrou imagens pulmonares em “vidro fosco”, indicativas de doença pulmonar intersticial. A amiodarona foi interrompida, mas o paciente morreu. O exame pós-morte confirmou a presença de fibrose pulmonar [1].

Doses altas de amiodarona são um fator de risco para doença pulmonar, que também pode ocorrer durante o tratamento de

manutenção com doses mais baixas. Por exemplo, um homem de 65 anos que tomava amiodarona em uma dose de 100 a 200 mg por dia há 15 meses apresentou tosse seca apirética, dispnéia aos esforços e hipoxemia. A biópsia pulmonar mostrou pneumonia organizativa. O quadro regrediu após a interrupção da amiodarona e o tratamento com corticosteróide. Cerca de dois anos depois, foi reintroduzida a amiodarona, os problemas retornaram e mais uma vez regrediram quando o medicamento foi retirado [2].

A identificação rápida do papel da amiodarona permite a interrupção imediata do medicamento, com ou sem tratamento com corticosteróides, com o objetivo de evitar a progressão para fibrose pulmonar com falha respiratória irreversível. Os resumos franceses das características do produto (SmPCs) para produtos que contêm amiodarona mencionam a doença pulmonar intersticial como um efeito adverso frequente. No entanto, nem os SmPCs nem os folhetos de informação ao paciente advertem sobre o perigo de reintroduzir o medicamento após a ocorrência de doença pulmonar intersticial associada à amiodarona [3].

NA PRÁTICA Essas observações ilustram os perigos de um diagnóstico impreciso e da reintrodução inadequada da amiodarona após um episódio inicial de doença pulmonar intersticial. É importante considerar o possível papel da amiodarona em pacientes com sintomas respiratórios, para que o medicamento possa ser descontinuado sem delongas. Também é importante informar os pacientes e os profissionais de saúde que poderiam prescrever o medicamento, para evitar qualquer exposição adicional.

Antiandrogênicos: distúrbios cognitivos (*Antiandrogens: cognitive disorders*)

Prescrire International, 2023; 32 (254):302

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Em 2023, uma revisão sistemática com metanálise identificou ensaios clínicos randomizados que relataram o início de transtornos cognitivos em pacientes com câncer de próstata tratados com um antiandrógeno não esteroide de segunda geração, como apalutamida (Erleada^o), darolutamida (Nubeqa^o) ou enzalutamida (Xtandi^o). Os quatro ensaios selecionados incluíram um total de 5267 pacientes. Em três ensaios, o tratamento antiandrogênico foi prescrito além da terapia de privação de andrógeno com um agonista do hormônio que libera gonadotrofina.

A duração do acompanhamento variou entre os ensaios, de 18 a 48 meses (1). Em comparação com o placebo, o risco de distúrbios cognitivos parece ser cerca de duas vezes maior em pacientes que tomam um antiandrógeno de segunda geração (intervalo de confiança de 95% 1,3-3,4, p=0,002) [1].

Dados derivados de meta-análises de ensaios clínicos e estudos epidemiológicos mostraram um aumento nos transtornos cognitivos em pacientes que fazem uso de vários tratamentos antiandrogênicos, principalmente após um período mais longo de exposição (2). O mecanismo é desconhecido, embora várias hipóteses tenham sido propostas. Dado o papel da testosterona no

Referências

1. CRPV d'Amiens "Toxicité pulmonaire de l'amiodarone, un effet indésirable fréquent pouvant survenir précocement" VigipharmAmiens March 2023: 6.
2. Tsai IL et al. "Variable radiographic and histologic presentations of amiodarone-related interstitial lung disease and the importance of avoiding re-exposure" *Respirol Case Rep* 2023; 11 (6) online: 6 pages.
3. ANSM "RCP + notice-Cordarone" 30 December 2021.

funcionamento neurológico e no comportamento, a deficiência androgênica poderia levar à disfunção cognitiva. Uma ação indireta dos antiandrógenos também foi sugerida, levando à depressão e a um aumento nos transtornos cerebrovasculares, que por si só podem levar a problemas cognitivos [2].

NA PRÁTICA Esses dados são consistentes com um maior risco de transtornos cognitivos em comum a todos os antiandrógenos. Para um determinado paciente, esse risco também depende da duração da exposição e de fatores individuais [2,3]. Isso deve ser levado em conta antes de se propor esse tipo de tratamento antiandrogênico.

Referências

- 1- Nowakowska MK et al. "Association of second-generation antiandrogens with cognitive and functional toxic effects in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis" + Suppl. *JAMA Oncol* May 2023; online: 19 pages.
- 2- Smith MR et al. "Side effects of androgen deprivation therapy" UpToDate. www.uptodate.com May 2023: 34 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Antiandrogènes non stéroïdiens de deuxième génération: enzalutamide, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Implantes contraceptivos contendo etonogestrel: mais casos de migração para a artéria pulmonar e gestações

(Contraceptive implants containing etonogestrel: more cases of migration to the pulmonary artery, and pregnancies)

Prescrire International 2023; 32 (252): 246

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Em 2022, a Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) publicou os resultados de uma pesquisa de farmacovigilância de implantes contraceptivos contendo etonogestrel (Nexplanon^o, Implanon^o), envolvendo migração para a artéria pulmonar, complicações relacionadas à remoção de implante (de meados de setembro de 2018 até dezembro de 2021) e gestações relatadas na França (de agosto de 2017 até dezembro de 2021) [1].

27 casos de migração do implante para a artéria pulmonar ou para seus ramos durante foram relatados nesse período, ou seja, 54 casos desde sua introdução no mercado [2]. Todos os casos tiveram consequências graves. A migração foi descoberta com mais frequência no momento da remoção do implante (67% dos casos), às vezes como resultado de sintomas clínicos (25% dos casos), como dor no peito, dispneia, pneumotórax ou taquicardia, ou às vezes porque o implante não podia mais ser palpado. Na metade dos casos, a migração do implante foi descoberta mais de

um ano após sua colocação. O resultado após a migração foi dado em 25 casos. Seis implantes foram removidos por via endovascular e três por toracotomia. O implante não pôde ser removido por via endovascular em 6 casos e por toracotomia em 1 caso. Em outros 8 casos, o implante foi mantido no local. Em cinco mulheres, a incorporação do implante no endotélio vascular impediu sua remoção. As consequências a longo prazo da falha em remover um implante migrado são desconhecidas.

Houve 7 casos de danos aos nervos relacionados à remoção, afetando principalmente o nervo mediano. Além disso, durante esse período, houve relatos de gestações ligadas a uma interação medicamentosa que reduziu a eficácia do etonogestrel: 4 com um medicamento que induz enzimas (carbamazepina, topiramato, rifampicina) e 1 com lamotrigina [2,3].

NA PRÁTICA É importante aconselhar as mulheres a palpar o local do implante regularmente (por exemplo, no início de cada mês) para conferir se o implante não tenha migrado e incentivá-las a consultar o médico sem delongas se ele não estiver palpável. Também é importante levar em conta o risco de gravidez como resultado de interações medicamentosas.

Medicamentos anti virais para hepatite C: arritmias e transtornos de condução cardíaca, mesmo após a suspensão do tratamento. (*Antiviral drugs for hepatitis C: arrhythmias and cardiac conduction disorders, even after treatment cessation*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 245

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Em 2022, uma equipe francesa publicou uma análise dos efeitos adversos cardíacos dos medicamentos antivirais de ação direta usados para tratar hepatite C. O estudo baseou-se em uma coorte francesa de adultos com hepatite C crônica que foram acompanhados em 32 departamentos hepatológicos hospitalares e em dados cardiovasculares do sistema nacional de dados de saúde francês (SNDS), que inclui dados de seguros de saúde e de internações [1].

8.148 pacientes foram inscritos, entre 2012 e 2015: 7.037 haviam iniciado o tratamento com antivirais de ação direta e 1.111 não haviam recebido tratamento algum. Suas principais características de linha de base eram semelhantes, exceto pelo fato de que uma proporção maior de pacientes apresentava fibrose hepática avançada no grupo que recebeu tratamento antiviral. A análise abrangeu 22.326 pacientes-ano de exposição a antivirais de ação direta e 12.905 pacientes-ano sem exposição. A da mediana duração do acompanhamento foi de aproximadamente 4,5 anos.

Em geral, o tratamento com antivirais de ação direta parece estar associado a uma maior incidência de eventos cardiovasculares, uma diferença que foi estatisticamente significativa para arritmias ou transtornos de condução cardíaca. Para 10.000 pacientes acompanhados por um ano, cerca de 65 desses distúrbios ocorreram naqueles expostos a antivirais de ação direta, em comparação com 40 na ausência de exposição. Nesse estudo, a razão de risco ajustada (aHR) em comparação com a ausência de exposição a antivirais foi de aproximadamente 1,5, com um intervalo de confiança de 95% (95CI) de 1.0 a 2.0. Os transtornos pareciam ser sustentados, inclusive após a suspensão do tratamento, com pouquíssima alteração na aHR após 1, 2 ou 3 anos de acompanhamento.

Canabidiol: eventuais sérios efeitos adversos e múltiplas interações medicamentosas

(*Cannabidiol: sometimes serious adverse effects, and multiple drug interactions*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 244

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

- O canabidiol (CBD), um canabinoide, está naturalmente presente na cannabis. O canabidiol é usado como antiepiléptico. Alguns produtos que contêm CBD são vendidos sem o status regulatório de medicamentos e, às vezes, também contêm outros canabinóides.

Referências

- 1- ANSM “Nom du dossier: Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Nexplanon (étonogestrel)” Comité Scientifique Permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise Séance du 28 juin 2022.
- 2- Prescrire Rédaction “Implants contraceptifs à based’étonogestrel: les données françaises” *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 755.
- 3- Prescrire Rédaction “Implants contraceptifs: migration dans l’artère pulmonaire (suite)” *Rev Prescrire* 2020; 40 (435): 25.

O risco de arritmias ou de transtornos de condução cardíaca foi observado principalmente com combinações de antivirais de ação direta contendo sofosbuvir (comercializado isoladamente como Sovaldi^o e em combinação com outros antivirais como Epclusa^o, Harvoni^o e Vosevi^o). Em 65% dos casos, os transtornos consistiram em fibrilação ou flutter atrial, ou bloqueio atrioventricular total.

Em 2015, foram relatados casos de bradicardia grave e transtornos de condução cardíaca com tratamento contendo sofosbuvir, que ameaçavam à vida, inicialmente no contexto de uma interação medicamentosa com amiodarona (Cordarone^o). Depois, em 2016, foram publicados relatos detalhados de bradicardia que resultaram na colocação de marca-passo, mesmo sem uma interação medicamentosa com a amiodarona [2,3].

NA PRÁTICA Pacientes expostos a antivirais de ação direta como tratamento para a hepatite C devem ter monitoramento clínico e eletrocardiográfico regular, inclusive após a suspensão do tratamento, especialmente se a combinação de medicamentos incluir o sofosbuvir ou se outros fatores de risco estiverem presentes, em particular o uso de amiodarona ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca ou apresentam risco de arritmia ou de transtornos de condução.

Referências

- 1- Lam L et al. “Impact of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C on cardiovascular diseases and extrahepatic cancers” *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2022; online: 10 pages.
- 2- Prescrire Editorial Staff “Sofosbuvir + amiodarone: bradycardia and conduction disturbances” *Prescrire Int* 2015; 24 (166): 294-295.
- 3- Prescrire Editorial Staff “Sofosbuvir: bradycardia” *Prescrire Int* 2016; 25 (172): 154.

O canabidiol atua em vários receptores no sistema nervoso central. De acordo com estudos in vitro, os efeitos antiepilépticos do canabidiol parecem estar ligados a uma ação via receptores que regulam a concentração intracelular de cálcio e a excitação dos neurônios. Em contraste com algumas substâncias psicoativas presentes na cannabis, como o tetrahydrocannabinol

(THC), o canabidiol e seus metabólitos parecem ter pouca afinidade com os receptores canabinóides [1-3].

Algumas características do metabolismo do canabidiol.

O canabidiol é um substrato das isoenzimas CYP3A4 e CYP2C19 do citocromo P450. Ele também é metabolizado via glucuronidação pelas enzimas UDP-glucuronosiltransferase (UGT) (UGT1A7, UGT1A9 e UGT2B7) [4,5].

A meia-vida de eliminação do plasma do canabidiol é de aproximadamente 60 horas. A eliminação renal é mínima (4,5). Dados *in vitro* sugerem que o canabidiol também é um inibidor das isoenzimas do citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, e um inibidor das enzimas de glucuronidação UGT1A9 e de UGT2B7 [4,5].

Também foi sugerido que o canabidiol inibe a proteína P-glyco, uma proteína transportadora (4,5). Já que o metabolismo do canabidiol é principalmente hepático, doses mais baixas devem ser usadas quando a função hepática estiver prejudicada, de forma a evitar uma overdose [4,5].

Perfil de efeitos adversos do canabidiol.

O perfil de efeitos adversos do canabidiol consiste principalmente em:

- transtornos neuropsiquiátricos: fraqueza, mal-estar, fadiga, sonolência, insônia, agressão, raiva, agitação, pensamentos suicidas;
- lesão hepatocelular dependente da dose;
- diarreia, diminuição do apetite, perda de peso;
- infecções, incluindo pneumonia e infecções do sistema urinário;
- erupção na pele;
- anemia;
- aumento dos níveis de creatinina no sangue;
- aumento na salivação;
- retenção urinária [1-5].

Assim como com outros antiepilépticos, o uso do canabidiol pode ser seguido por uma agravação da frequência e da gravidade das convulsões (incluindo status epilepticus) ou pelo surgimento de novos tipos de convulsões no paciente (4,5). A ideação e o comportamento suicidas foram relatados em pacientes que tomam antiepilépticos em várias circunstâncias clínicas. Como ocorre com a maioria dos antiepilépticos, a suspensão do canabidiol pode levar a um aumento na frequência das convulsões e do status epilepticus [4,5].

Durante a gravidez.

Em estudos com animais, o canabidiol demonstrou fetotoxicidade, levando ao aumento da mortalidade fetal, à

redução do peso no nascimento e às seguintes consequências a longo prazo: diminuição do crescimento, atraso na maturação sexual, transtornos neurocomportamentais e transtornos reprodutivos. Os dados sobre mulheres grávidas são demasiadamente escassos para descartar o risco de malformações e transtornos do desenvolvimento neuropsicológico a longo prazo [5]. No segundo e no terceiro trimestres da gravidez e no nascimento, o feto e depois o neonato são expostos aos efeitos adversos do canabidiol.

Amamentação.

Existem demasiadamente poucos dados sobre a presença do canabidiol ou de seus metabólitos no leite materno para poder avaliar as consequências para a criança amamentada ou para a produção de leite [5].

Interações medicamentosas.

O canabidiol carrega o risco de um grande número de interações medicamentosas, às vezes com efeitos adversos sérios. O uso concomitante de um medicamento que tenha efeitos adversos semelhantes aumenta o risco de ocorrência desses efeitos. No caso do canabidiol, isso se refere principalmente a medicamentos que também apresentam risco de lesão hepática, distúrbios de saúde mental ou de anemia.

As interações medicamentosas farmacocinéticas estão ligadas à ação inibitória do canabidiol em várias isoenzimas do citocromo P450, efeitos inibitórios na glucuronidação e, possivelmente, também no transportador P-glicoproteína. O canabidiol pode, assim, levar a uma overdose de medicamentos que são substratos desses sistemas e a uma subdosagem com esses mesmos medicamentos quando for suspenso. As consequências clínicas dessas alterações nos níveis dos medicamentos são particularmente preocupantes quando os medicamentos afetados têm um índice terapêutico restrito. Além disso, os inibidores do citocromo P450 e os inibidores da glucuronidação podem levar a um acúmulo de canabidiol e a sintomas de overdose [1-5].

Referências

- 1- Prescrire Editorial Staff “Cannabidiol (Epidyolex^o) in epilepsy associated with tuberous sclerosis complex” *Prescrire Int* 2022; 31 (242): 264- 265.
- 2- Prescrire Editorial Staff “Cannabidiol (Epidyolex^o) in certain severe forms of childhood epilepsy: an option to consider, but liver function must be monitored” *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 205-207.
- 3- “Cannabidiol”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 5 April 2023.
- 4- European Commission “SmPC-Epidyolex” 26 June
- 5- US FDA “Full prescribing information-Epidyolex” February 2022.

Carbamazepina: diplopia (*Carbamazepine: diplopia*)

Prescrire International 2023; 32 (253): 274

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Em 2023, a agência regulatória de medicamentos da Malásia relatou o caso de um homem de 49 anos de idade com epilepsia, tratado com carbamazepina (Tegretol^o ou outras marcas) desde 2016, que havia apresentado repetidos episódios de diplopia. Em 2020, ele relatou 8 ou 9 episódios de diplopia em um mês e, em

2022, após um aumento em sua dose diária, ele relatou cerca de 15 episódios desse tipo por mês (1). Após uma redução em sua dose diária, o problema se resolveu.

Em o início de 2023, o centro de farmacovigilância da Malásia havia recebido 69 relatos de efeitos adversos oculares atribuídos à carbamazepina, incluindo 6 casos de diplopia [1].

No final de 2022, o banco de dados de farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde incluía 3.000 casos de efeitos adversos oculares atribuídos à carbamazepina, incluindo 785 casos de diplopia [1].

Os sumários franceses das características do produto (RCMs) para medicamentos contendo carbamazepina de 2023 afirmam que a diplopia é um efeito adverso comum e que é dependente da dose. Para pacientes tratados com carbamazepina, o risco de desenvolvimento de diplopia é aumentado pelo uso concomitante de medicamentos que aumentam os níveis plasmáticos de carbamazepina, em particular medicamentos que inibem a isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 [2,3].

A diplopia é um distúrbio visual no qual duas imagens de um mesmo objeto são vistas simultaneamente (visão dupla). Ela é causada pelo desalinhamento das imagens percebidas por cada olho, devido a um distúrbio da motilidade ocular. O efeito

desaparece quando somente um olho estiver aberto [4]. É um efeito adverso comum de muitos medicamentos, e particularmente dos antiepilépticos [5].

NA PRÁTICA É importante informar aos pacientes que a diplopia geralmente se desenvolve durante o tratamento com carbamazepina após o aumento da dose ou após a introdução de um medicamento que faz com que a carbamazepina se acumule no corpo, e que ela é resolvida com a redução da dose. Também é importante enfatizar que é perigoso dirigir com diplopia.

Referências

- 1- Malaysian National Pharmaceutical Regulatory Agency “Reminder on the risk of diplopia with high dose and prolonged use of carbamazepine” MADRAC Bulletin 2023; 41: 5-6.
- 2- ANSM “RCP-Tegretol” 1 February 2023.
- 3- Prescrire Rédaction “carbamazépine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
- 4- Bienfang DC et al. “Overview of diplopia” UpToDate. www.uptodate.com accessed May 2023: 13 pages.
- 5- “ADR Checker – diplopia”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 20 June 2023: 16 pages.

Clindamicina: queimaduras na mucosa (*Clindamycin: mucosal burns*)

Prescrire International 2023; 32 (254): 303

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

No começo de 2023, um centro regional Francês de farmacovigilância relatou um caso de esofagite em um paciente de 64 anos que estava tomando clindamicina via oral, um antibiótico, para uma infecção óssea. Três dias após o início do tratamento, ele teve uma sensação de queimação no estômago que piorou após as refeições. A endoscopia revelou esofagite no terço de meio do esôfago, hérnia de hiato e gastrite. Após substituir a clindamicina oral por uma formulação injetável e iniciar um inibidor da bomba de prótons, os problemas regrediram dentro de 8 dias [1].

Outro relato foi publicado em 2021 sobre um homem de 66 anos que havia recebido uma prescrição de clindamicina após um procedimento odontológico. Depois de engolir uma cápsula de 300 mg de clindamicina, ele sentiu que estava presa em sua garganta. Ele sentiu uma dor intensa na garganta, além de rouquidão. Ele tossiu e bebeu água por cerca de uma hora e conseguiu tossir uma pequena quantidade da cápsula de clindamicina. A endoscopia gastrointestinal superior, juntamente com a laringoscopia, revelou uma inflamação da mucosa com ulceração em vários níveis da laringe e da faringe. A repetição da laringoscopia dois meses depois mostrou que as lesões haviam regredido [2].

A ulceração do esôfago e a esofagite são efeitos adversos bastante conhecidos da clindamicina oral (1). O contato direto e prolongado com a mucosa do esôfago causa queimaduras relacionadas ao seu pH ácido. Os fatores que predisõem o

desenvolvimento dessas lesões incluem a ingestão de clindamicina com uma quantidade insuficiente de líquido, ou logo antes de deitar, e a redução do peristaltismo esofágico, às vezes associada a medicamentos como benzodiazepínicos. O contato prolongado com a laringe após a aspiração também é uma possibilidade a se considerar [1-3].

Outros medicamentos apresentam risco de ulceração esofágica por contato direto com a mucosa, por exemplo, bisfosfonatos, tetraciclina (particularmente doxiciclina), anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), comprimidos de cloreto de potássio, dabigatran (Pradaxa[®]) e ferro [3].

NA PRÁTICA É importante informar os pacientes sobre como tomar a clindamicina por via oral e pedir que procurem ajuda médica sem delongas se sentirem dor retroesternal ou disfagia. Isso se torna ainda mais importante porque, a partir de meados de 2023, o folheto informativo do paciente para a clindamicina dá muito pouca importância a essa questão, ao contrário do folheto da doxiciclina, por exemplo.

Referências

- 1- CRPV de Tours “Ulcérations œsophagiennes et clindamycine” Les actualités en pharmacovigilance 2023; (122): 3.
- 2- Rutt AL and Wang CE “Reaction to clindamycin causing laryngitis and esophagitis” Ear Nose Throat J 2021; 100 (6): 437-438.
- 3- Prescrire Rédaction “Fiche E6c. Ulcérations œsophagiennes médicamenteuses par contact direct” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Dupilumabe, tralokinumabe: distúrbios na córnea (*Dupilumab, tralokinumab: corneal disorders*)*Prescrire International* 2023; 32 (253): 273Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Em 2022, a Agência Britânica de Regulamentação de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) publicou uma análise de relatos de distúrbios da córnea relacionados ao dupilumabe (Dupixent^o). O dupilumabe, um imunossupressor, é um anticorpo monoclonal dirigido contra os receptores de interleucina-4 e -13. Suas indicações autorizadas incluem certas formas de eczema atópico ou de asma [1].

Até 7 de setembro de 2022, foram identificados 479 relatos de transtornos oculares atribuídos ao dupilumabe. 111 desses casos foram considerados graves. A ceratite ulcerativa foi observada em 5 casos, incluindo 2 com perfuração da córnea. 18 relatos diziam respeito a crianças de 6 a 17 anos de idade [1].

Os distúrbios oculares são efeitos adversos bastante conhecidos do dupilumabe [2]. O Sumário Europeu das Características do Produto (“SmPC, The European summary of product characteristics”) para o Dupixent^o menciona conjuntivite alérgica, blefarite, prurido ocular, secura nos olhos e ceratite [3].

Até o começo de setembro de 2022, a MHRA não havia recebido nenhum relato de transtornos oculares atribuídos ao tralokinumabe (Adtralza^o), um anticorpo imunossupressor direcionado contra a interleucina-13, autorizado desde 2021 para

eczema atópico e cujo mecanismo de ação é semelhante ao do dupilumabe (2-4). O SmPC europeu para Adtralza^o menciona conjuntivite alérgica e ceratite, com uma frequência semelhante à observada no dupilumabe [3].

NA PRÁTICA Os transtornos oculares que ocorrem em pacientes expostos ao dupilumabe merecem atenção especial, pois foram relatados casos graves de perfuração da córnea. Os efeitos adversos do tralokinumabe são menos conhecidos devido à menor experiência de uso. No entanto, considerando seus mecanismos de ação semelhantes, é melhor presumir que ambos os medicamentos apresentam os mesmos riscos. É importante informar os pacientes sobre esses riscos e incentivá-los a consultar o médico sem delongas caso ocorra dor ou desconforto ocular.

Referências

- 1- MHRA “Dupilumab (Dupixent): risk of ocular adverse reactions and need for prompt management” Drug Safety Update 2022; 16 (4): 2-8.
- 2- Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
- 3- European Commission “SmPC-Dupilumab” 19 December 2022 + “SmPC-Adtralza” 19 October 2022.
- 4- Prescrire Editorial Staff “Tralokinumab (Adtralza^o) in atopic dermatitis in adults” Prescrire Int 2022; 31 (239): 183-184.

Erenumabe e outros inibidores de CGRP: alopecia (*Erenumab and other CGRP inhibitors: alopecia*)*Prescrire International* 2023; 32 (253): 27Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Em 2023, uma equipe dos EUA publicou dois relatos detalhados de alopecia em pacientes que haviam sido expostos a um ou mais anticorpos monoclonais anti-CGRP para a prevenção de crises de enxaqueca. Duas mulheres, com 69 e 33 anos de idade, que estavam recebendo erenumabe subcutâneo (Aimovig^o) em uma dose de 70 mg por mês, notaram uma queda de cabelo 3 meses e 2 semanas, respectivamente, após o começo da exposição, além de afinamento dos cabelos. Em ambos os casos, os problemas foram resolvidos após a suspensão do erenumabe. Em um caso, houve recorrência da alopecia 3 semanas após o começo do fremanezumabe (Ajovy^o), outro inibidor de CGRP [1].

Em 2022, um estudo usando o banco de dados de farmacovigilância pública dos EUA, o FAERS, mostrou que a proporção de relatos que mencionavam alopecia era 4 vezes maior para medicamentos da classe dos inibidores de CGRP do que para todos os outros medicamentos no banco de dados. Uma proporção maior de relatos de alopecia foi observada com cada inibidor de CGRP: 5 vezes maior com fremanezumabe, 4 vezes maior com erenumabe ou com galcanezumabe (Emgality^o) e 2 vezes maior com eptinezumabe (Vyepiti^o) (diferenças estatisticamente significativas) [2,3].

Adicionalmente, 26 casos de alopecia foram relatados em 2022 ao sistema de farmacovigilância dos EUA com rimegepant (Vydua^o), um antagonista de via oral do receptor de CGRP, para o qual há um histórico mais curto de uso [1].

A vasoconstrição induzida por esses medicamentos foi postulada como o mecanismo pelo qual eles causam a alopecia.

NA PRÁTICA Quando um paciente em tratamento com um inibidor de CGRP se queixa de queda ou de afinamento dos cabelos, o papel do medicamento deve ser considerado ao escolher, junto com o paciente, a profilaxia mais adequada para a enxaqueca.

Referências

- 1- Ruiz M et al. “Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review” Cephalalgia 2023, 43 (2) (online): 8 pages.
- 2- Woods RH “Alopecia signals associated with calcitonin gene-related peptide inhibitors in the treatment or prophylaxis of migraine: A pharmacovigilance study” Pharmacotherapy 2022; 42: 758-767.
- 3- Prescrire Rédaction “Anti-CGRP: érenumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Isoniazida: mania (*Isoniazid: mania*)*Prescrire International* 2023; 32 (252): 245Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Uma equipe portuguesa publicou um relatório detalhado do caso de um paciente de 46 anos, sem histórico de doença psiquiátrica, que recebeu isoniazida na dose de 300 mg por dia, antes de iniciar o tratamento imunossupressor com etanercept (Enbrel® ou outras marcas) para espondilite anquilosante, já que ele tinha histórico de tuberculose [1].

Três semanas depois, surgiu um transtorno do tipo maníaco, do qual o paciente não tinha conhecimento. Os sintomas incluíam irritabilidade, agitação psicomotora, atividade sem propósito, euforia, labilidade do humor, logorreia, ideação grandiosa e messiânica, desinibição, agressividade verbal, insônia total, gastos excessivos de dinheiro e planos extravagantes para o futuro. Após uma semana, a condição levou à internação [1].

Os sintomas foram gradualmente resolvidos após a suspensão da isoniazida e o tratamento adequado. O paciente recebeu alta da internação no 34º dia e não teve nenhuma recorrência nos seis meses subsequentes.

A mania tem sido observada com a isoniazida desde sua introdução no tratamento da tuberculose na década de 1950. Os sintomas podem aparecer meses após começar a tomar

isoniazida. Após a suspensão do medicamento, eles demoram cerca de dois meses, em média, para desaparecer.

A isoniazida e seu derivado iproniazida (ainda autorizado na França para a depressão) são inibidores da monoamina oxidase. Essa inibição leva a um aumento na concentração de neurotransmissores de monoamina no cérebro por meio da redução do catabolismo da noradrenalina, da serotonina e, em menor proporção, da dopamina [2].

NA PRÁTICA Os pacientes que estão começando o tratamento com isoniazida devem ser informados de que existe um risco de transtornos maníacos. Os sintomas devem ser explicados a eles, e eles devem ser incentivados a informar as pessoas ao seu redor. Os pacientes com transtorno bipolar são particularmente suscetíveis a esse risco.

Referências

- 1- Carvalho Boavista Samouco AI and Pimenta Alves S “Isoniazid-induced mania and the history of antidepressant drugs: Case report and literature review” *Bipolar Disorders* 2022; 4 pages.
- 2- Prescrire Rédaction “Isoniazide” and “Antidépresseurs IMAO: moclobémide, iproniazide” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Metotrexato: ulceração cutânea como sinal de overdose (*Methotrexate: cutaneous ulceration as a sign of overdose*)*Prescrire International* 2023; 32 (252): 246Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Em 2022, uma equipe de dermatologistas dos EUA realizou uma revisão sistemática de relatos de casos publicados e de séries de casos de ulceração cutânea atribuída ao metotrexato, um medicamento citotóxico antifolato usado em doses baixas como imunossupressor em uma série de doenças autoimunes. A ulceração oral não foi procurada especificamente [1,2].

114 relatos foram identificados. Os pacientes em questão tinham, em média, 61 anos de idade. O metotrexato foi usado principalmente para psoríase (70% dos casos), artrite reumatoide (18%) e micoses fungóides (6%). 14 pacientes morreram durante o mês subsequente ao começo da ulceração cutânea ou durante o período subsequente de internação.

Os tipos de ulcerações cutâneas observados incluíram necrose epidérmica (35%), erosões localizadas em placas psoriáticas (33%), ulceração localizada (17%) e erosões de dobras na pele (20%). Em cerca de 30% dos casos, a exposição ao metotrexato tinha durado menos de 1 mês [1].

As doses de metotrexato usadas variaram entre 5 mg e 150 mg semanais. De acordo com os resumos franceses das características do produto (SmPCs), a dose recomendada para doenças autoimunes é de cerca de 5 mg a 20 mg semanais [3].

A maioria dos pacientes apresentava um maior risco de toxicidade do metotrexato devido à insuficiência renal (38% dos

casos) ou à administração concomitante de um anti-inflamatório não esteroide com risco de lesão renal (28% dos casos). Uma overdose de metotrexato ligada a um erro de dosagem esteve envolvida em 30% dos pacientes, e o uso de outro medicamento antifolato, como o cotrimoxazol, em 4% dos pacientes. A ausência de suplementação de ácido fólico foi observada em 89% dos casos.

Outros sinais de toxicidade do metotrexato foram observados com frequência: 72% dos pacientes apresentaram anemia, 61% trombocitopenia, 59% leucopenia e 40% pancitopenia.

NA PRÁTICA É importante incentivar os pacientes que estão tomando metotrexato a relatarem qualquer ulceração cutânea, pois esse é um sinal de advertência de overdose. Para evitar a overdose, deve-se tomar cuidado para assegurar que não haja erro de dosagem, a função renal deve ser verificada regularmente e a dosagem ajustada de acordo, e o risco de interações medicamentosas deve ser levado em conta.

Referências

- 1- Berna R et al. “Methotrexate cutaneous ulcerations: A systematic review of cases” *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 449-457.
- 2- Prescrire Rédaction “Méthotrexate” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
- 3- ANSM “RCP-Imeth” 5 April 2022.

Misoprostol e gravidez: malformações (*Misoprostol and pregnancy: malformations*)

Prescrire International 2023; 32 (252): 247

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

O misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E1, é autorizado na França e em outros países, em combinação com a mifepristona, para a terminação médica da gravidez [1,2].

A Agência Francesa de Produtos de Saúde (ANSM) analisou os relatos de gravidez que persiste apesar do uso de misoprostol para aborto voluntário, registrados no banco de dados nacional de farmacovigilância da França entre fevereiro de 2019 e fevereiro de 2022 [2]. Foram identificados 47 desses casos. Malformações nos membros e no sistema nervoso central, com uma possível ligação com o uso de misoprostol, foram descritas em 8 desses casos. Também houve dois casos de morte fetal intrauterina (sem fornecer mais detalhes), um caso de cisto do sistema nervoso central e um de estenose pilórica. Como a presença de malformações pode muito bem ter influenciado a decisão de relatar esses abortos medicamentosos fracassados, o risco de malformações não pode ser estimado de forma confiável a partir dessas observações.

Malformações maiores são um risco conhecido da exposição ao misoprostol no começo da gravidez, em particular: defeitos nos

nervos cranianos, especialmente anormalidades do sexto e sétimo nervos cranianos característicos da síndrome de Möbius, e vários defeitos dos membros [1,2].

NA PRÁTICA O aborto medicamentoso, baseado no uso de mifepristona e misoprostol, às vezes falha. Quando a gravidez continua, o bebê corre um alto risco de malformações graves devido à sua exposição ao misoprostol. Esse é um motivo convincente para uma consulta de acompanhamento após o aborto medicamentoso, para garantir que a gravidez foi terminada com sucesso. Se a terminação falhar, confiar em exames de ultrassom para monitorar o bebê exposto é arriscado, pois defeitos nos nervos cranianos são difíceis de detectar [1].

Referências

- 1- Prescrire Editorial Staff “Misoprostol and pregnancy: risk of malformations” *Prescrire Int* 2008; 17 (94): 65-66.
- 2- ANSM “Misoprostol conséquence des échecs d’interruption de grossesse - Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement Compte rendu de la séance du 21 juin 2022”: 8-9.

Omega-3. Medicamentos com ésteres etílicos de ácidos ômega-3: aumento do risco de fibrilação atrial dependente da dose em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular

(Medicamentos con ésteres etílicos de ácidos omega-3: aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular)

AEMPS

Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano, novembro de 2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-noviembre-de-2023/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

Os medicamentos que contêm ésteres etílicos do ácido ômega-3 são indicados para a redução dos níveis de triglicérides (hipertrigliceridemia) quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas resultarem inadequadas.

Revisões sistemáticas e meta-análises de ensaios clínicos controlados e randomizados mostraram um aumento dependente da dose do risco de fibrilação atrial em pacientes com patologia cardiovascular ou fatores de risco cardiovascular tratados com

medicamentos de ésteres etílicos de ácido ômega-3 em comparação com placebo.

Os profissionais de saúde aconselharão os pacientes a procurarem atendimento médico caso experimentem sintomas sugestivos de fibrilação atrial.

Se for confirmada a fibrilação atrial, deve-se suspender o tratamento com esses medicamentos permanentemente.

Tianeptina. A FDA adverte os consumidores a não comprarem produtos de tianeptina devido aos riscos graves, enquanto os legisladores pedem “ação imediata”. (*La FDA alerta a consumidores a no comprar productos con tianeptina por sus graves riesgos, mientras legisladores piden una “acción inmediata”*)

CNN, 25 de janeiro de 2024

<https://cnnespanol.cnn.com/2024/01/25/fda-consumidores-productos-tianeptina-graves-riesgos-legisladores-trax/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância* 2024;1(3)

A FDA adverte os consumidores a não comprarem ou usarem produtos que contenham tianeptina devido a que seguem recebendo relatos de efeitos adversos graves, inclusive morte, relacionados com a substância.

Alguns legisladores pediram ao comissário da FDA, Dr. Robert Califf, que tomasse medidas imediatas sobre o uso de produtos à

base de tianeptina, argumentando que é necessária uma pesquisa maior sobre seus efeitos.

De acordo com a FDA, esse antidepressivo é prescrito na Europa, Ásia e América Latina para tratar o transtorno depressivo mais grave. No entanto, seu uso não foi aprovado nos Estados Unidos, e os produtos de tianeptina são frequentemente vendidos

ilegalmente na Internet e em postos de gasolina, lojas de vape e tabacarias.

Nos Estados Unidos, os produtos de tianeptina são frequentemente comercializados como suplementos alimentares que podem melhorar a função cerebral e tratar doenças como ansiedade, depressão, dor e transtorno por uso de opióides, segundo a FDA.

Algumas pessoas usam a tianeptina como alternativa aos opióides ou para o autotratamento de ansiedade ou de depressão, segundo a FDA. Os efeitos colaterais podem incluir agitação, sonolência, confusão, transpiração, taquicardia, pressão alta, náusea, vômito, respiração lenta ou depressão respiratória, coma e morte.

A agência emitiu um alerta sobre os produtos de tianeptina - incluindo os vendidos sob o nome de Neptune's Fix- em novembro. Em uma atualização publicada na terça-feira, a FDA pediu aos consumidores que não usassem ou comprassem nenhum produto contendo tianeptina e disse que o uso desses produtos sob o nome Neptune's Fix está associado a “relatos de efeitos adversos graves”, incluindo convulsões, perda de consciência e morte.

“A agência está investigando ativamente os relatos de efeitos adversos em conjunto com os departamentos de saúde estaduais e locais”, disse a FDA. “Esses produtos podem interagir, de forma potencialmente fatal, com outros medicamentos que o consumidor possa estar tomando.”

“A Neptune Resources, LLC concordou em fazer a retirada voluntária de todos os lotes de Neptune's Fix Elixir, Neptune's Fix Extra Strength Elixir e Neptune's Fix Tablets”, disse a agência. Em janeiro, a agência enviou uma carta a lojas de conveniência, postos de gasolina e outras organizações, aconselhando-as a pararem de vender produtos contendo tianeptina.

A Neptune Resources não respondeu à solicitação de comentário sobre seus produtos.

Em uma carta enviada na quinta-feira à FDA, os representantes Jeff Jackson, democrata da Carolina do Norte, e Rich McCormick, republicano da Geórgia, perguntaram à agência se ela está trabalhando com a Administração de Combate às Drogas sobre a possibilidade de adicionar a tianeptina a uma lista de drogas sob a Lei de Substâncias Controladas.

“A necessidade urgente de ação da FDA em relação à tianeptina não pode ser exagerada”, diz a carta. “É vital apoiar iniciativas legislativas ou administrativas que fortaleçam a supervisão da FDA e ofereçam aos estados maior capacidade de proteger nossas comunidades dos perigos impostos por substâncias como a tianeptina.”

Entre 1º de janeiro de 2019 e 31 de dezembro de 2023, foram relatadas cerca de 1.100 “exposições humanas” envolvendo a tianeptina, disse Maggie Maloney, representante dos America's Poison Centers (Centros de Intoxicação dos EUA), em um comunicado publicado na quarta-feira. Quase 400 exposições

foram registradas em 2023, com o número de casos aumentando a cada ano desde 2019.

“A maioria dos casos relatados de exposição à tianeptina envolveram adultos que usaram intencionalmente a substância para se drogar”, disse.

Nos últimos anos, pelo menos duas mortes envolvendo produtos de tianeptina comercializados como suplementos dietéticos foram relatadas para a FDA, de acordo com dados do Sistema de Relato de Eventos Adversos do Centro de Segurança Alimentar e Nutrição Aplicada da agência, que recebe e monitora relatos de eventos adversos ou reclamações sobre alimentos, suplementos dietéticos ou cosméticos.

A agência começou a receber relatos de eventos adversos relacionados a produtos de tianeptina em 2015. Desde então, os consumidores relataram 35 eventos adversos relacionados a produtos de tianeptina, segundo o que mostram os dados. Só em 2022, foram relatados 15 casos.

O Dr. Caleb Alexander, professor de epidemiologia e medicina do Centro Johns Hopkins para Segurança e Eficácia de Medicamentos, diz que a tianeptina é coloquialmente conhecida como “heroína de posto de gasolina” porque oferece efeitos que imitam os dos opióides, como euforia e sedação.

A droga também é usada de forma não autorizada em outros países para tratar a dor crônica, acrescentou Alexander.

A facilidade da obtenção nos Estados Unidos coloca as pessoas que lutam contra o vício em um risco especialmente alto, disse ele.

“Seguimos no meio de uma epidemia de opióides neste país”, disse ele. “É um produto que claramente tem um potencial de abuso não trivial, e o fato de estar disponível no posto de gasolina mais próximo, eu acho, deveria te fazer parar para pensar.”

Os efeitos clínicos do abuso e da abstinência da tianeptina podem imitar os da toxicidade e da abstinência dos opióides, segundo os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA.

Os produtos que alegam incluir tianeptina não são seguros para consumo porque não são regulados pela FDA e podem não conter a droga, disse Alexander. Mesmo os produtos legítimos que contêm tianeptina não devem ser confiáveis só porque o fármaco foi aprovado para uso no exterior, disse.

“A potência, a dosagem e a forma como é usada quando vendida sem receita em postos de gasolina e lojas de conveniência podem ser muito diferentes”, acrescentou. “Cabe à FDA e a outros parceiros garantir que as empresas apresentem evidências que demonstrem a segurança deste produto.”

Os profissionais de saúde e os consumidores são encorajados a relatarem efeitos adversos ou efeitos colaterais envolvendo a tianeptina ao Programa de Relato de Eventos Adversos e Informações de Segurança MedWatch da FDA.

Precauções

Hidroxicloroquina no primeiro trimestre da gravidez: um aumento nas malformações

(Hydroxychloroquine in the first trimester of pregnancy: an increase in malformations)

Prescrire International 2023; 32 (253): 274

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Farmacovigilância 2024;1(3)*

Um estudo usando bancos de dados de utilização de serviços de saúde dos EUA, publicado em 2021, avaliou o risco de malformações em bebês expostos no útero à hidroxicloroquina (Plaquenil^o ou outras marcas) durante o primeiro trimestre da gravidez [1].

Um total de 2.045 mulheres expostas à hidroxicloroquina durante o primeiro trimestre de gravidez foi comparada a cerca de 3 milhões de mulheres grávidas não expostas.

Entre as mulheres expostas à hidroxicloroquina durante o primeiro trimestre da gravidez, cerca de 25% foram expostas durante 30 dias ou menos e 40% durante mais de 60 dias.

A incidência de malformações foi de aproximadamente 5,5% em bebês expostos em comparação com 3,5% em bebês não expostos. Após o ajuste para vários fatores de conflito, incluindo o diagnóstico de distúrbios reumáticos crônicos (cujo tratamento ou exacerbações podem ter possíveis efeitos prejudiciais durante a gravidez) e medicamentos concomitantes, o risco relativo estimado de malformações em mulheres expostas à hidroxicloroquina durante o primeiro trimestre de gravidez foi de 1,26 (intervalo de confiança de 95% 1,04-1,53) [1].

A análise por tipo de malformação, embora imprecisa devido ao pequeno número de casos, mostrou um risco duas vezes maior de

malformações do trato urinário e um risco quatro vezes maior de fissuras orais em bebês expostos. O risco de malformações respiratórias parece ser quase duas vezes maior, mas essa diferença não é estatisticamente significativa. Entre os 112 bebês com malformações, 12 tinham mais de um defeito, mas não foram encontradas combinações específicas de malformações [1].

Somente bebês nascidos vivos foram incluídos nesse estudo. A exclusão de abortos e bebês que nasceram mortos pode ter levado a uma subestimação do risco de malformações relacionadas à exposição à hidroxicloroquina.

NA PRÁTICA Esses dados indicam que se deve ter cuidado ao usar a hidroxicloroquina para tratar um distúrbio reumático inflamatório crônico em uma mulher que esteja grávida ou que possa ficar grávida. Quando seu uso não for baseado em dados convincentes, como no tratamento ou prevenção da covid-19, não é justificável correr esse risco [2].

Referências

- 1- Huybrechts KF et al. "Hydroxy- chloroquine early in pregnancy and risk of birth defects" *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224 (3): 22 pages.
- 2- Prescrire Editorial Staff "Hydroxychloroquine in covid-19: no proven efficacy, including in less severe forms of the disease" published online at english. prescrire.org July 2020: 2 pages.