

Inconsistências relacionadas às informações sobre interações medicamentosas na bula dos produtos

Traduzido por Leticia Nogueira Leite, MSc, PhD, com permissão do editor do título de WHO Pharmaceuticals NEWSLETTER, n. 4/2018, Zappacosta S, Watson S, Attalla M, Publicação Inconsistent labelling for drug interactions, p: 16-7, 2018.

Durante um rastreamento focado em interações, quatro combinações de reações adversas a medicamentos foram evidenciadas no Vigibase, uma base de dados global da Organização Mundial da Saúde. A série de casos para as combinações aqui relacionadas não são sinais *per se*; no entanto, revelam inconsistências nas informações sobre interações emitidas pelas agências Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), do Reino Unido, e European Medicines Agency (EMA), da União Europeia. As “inconsistências” referem-se a diferenças na informação fornecida por essas agências regulatórias, pois ou são incompletas ou contraditórias. A reação adversa devido às interações medicamento-medicamento foi considerada informada na bula quando mencionada em pelo menos uma das fontes de interações medicamentosas. Idealmente, as interações e reações adversas potenciais a medicamentos deveriam ser mencionadas para ambos os fármacos que interagem entre si, tanto na bula da agência regulatória americana quanto no resumo das características dos medicamentos do Reino Unido, se os medicamentos foram comercializados em ambos os países.

Metformina - ciprofloxacino / levofloxacino e hipoglicemia

A metformina é um agente antidiabético da classe das biguanidas. Acredita-se que não cause hipoglicemia em monoterapia, mas pode fazê-lo se combinado com outros medicamentos antidiabéticos orais ou insulina.¹ Ciprofloxacino e levofloxacino, ambos agentes antibacterianos do grupo de fluoroquinolonas, também não causam hipoglicemia quando administrados em monoterapia no tratamento de infecções bacterianas^{2,3}. Desde 10 de novembro de

2017, houve 32 relatos no VigiBase segundo os quais a metformina e o ciprofloxacino ou levofloxacino foram reportados como suspeitos de efeitos hipoglicêmicos. Os relatos apoiam o aviso do FDA sobre o risco potencial da interação entre agentes antidiabéticos e ciprofloxacino ou levofloxacino. Essas fluoroquinolonas podem intensificar a ação da metformina. O aviso está presente na bula do FDA para os agentes antibacterianos, mas não na bula da metformina^{1,2,3}. Ao observar o resumo das características do medicamento do Reino Unido, não há nenhuma menção à interação do ciprofloxacino

ou levofloxacino com a metformina. O aviso em relação à interação nos resumos das características dos medicamentos do Reino Unido está presente apenas para o levofloxacino^{4,5,6}.

Sertralina - quetiapina e síndrome serotoninérgica

A sertralina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), indicado para o tratamento de episódios depressivos, transtorno do pânico, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de ansiedade social e transtorno de estresse pós-traumático⁷. A quetiapina é um agente antipsicótico atípico com afinidade pelos receptores de serotonina e dopamina D1 e D2 no cérebro. É indicada para o tratamento da esquizofrenia, do transtorno bipolar e como um tratamento adicional em episódios depressivos maiores em pacientes com transtorno depressivo⁸. A sertralina pode causar a síndrome serotoninérgica (SS), uma condição potencialmente fatal, cujos sinais e sintomas podem incluir alterações do estado mental, convulsões e sintomas neuromusculares⁷. O desenvolvimento da síndrome neuroléptica maligna (SNM) também foi relatado com ISRS, incluindo o tratamento com sertralina. A SNM é caracterizada por sintomas semelhantes aos da SS, como estado mental alterado, rigidez muscular e tremor. Desde 10 de novembro de 2017, houve 29 relatos nos quais a sertralina e a quetiapina foram mencionadas como suspeitos em relação à SS, e 15 relatos para SNM. O risco de desenvolver a SS ou a SNM aumenta quando antipsicóticos tais como quetiapina são administrados a pacientes usando sertralina, conforme descrito no resumo de características do medicamento do Reino Unido para sertralina⁹. Também há relatos do antipsicótico quetiapina causar SNM¹⁰. Curiosamente, nenhuma menção a um risco aumentado de SS está presente em nenhuma das bulas da quetiapina, quando usada em combinação com a sertralina^{8,10}.

Tacrolimo - ácido micofenólico e aumento do nível plasmático

O tacrolimo e o ácido micofenólico são potentes agentes imunossupressores indicados para a profilaxia da rejeição aguda no transplante^{11,12}. O ácido micofenólico é indicado em combinação com ciclosporina e corticosteroides¹³. Desde 10 de novembro de 2017, houve 24 relatos no VigiBase em que o tacrolimo e o ácido micofenólico foram reportados como fármacos suspeitos em relação ao evento adverso “aumento do nível do fármaco”. No Reino Unido, o resumo das características do ácido micofenólico menciona que a exposição a ele pode aumentar quando administrado concomitantemente com tacrolimo (comparado com quando é administrado com ciclosporina)¹³. É também estabelecido nesse resumo que os médicos, ao notar o aumento da exposição ao ácido micofenólico, devem ajustar a dose desse medicamento, de acordo com a situação. No entanto, o resumo das características do medicamento tacrolimo não menciona essa interação¹⁴. Por outro lado, essa interação é informada pelo FDA para tacrolimo, mas não para o ácido micofenólico^{11,12}.

Ácido acetilsalicílico - dipiridamol e melena

O ácido acetilsalicílico (AAS) é amplamente usado em tratamentos esporádicos ou contínuos para várias indicações devido às suas ações analgésica, anti-inflamatória, antipirética e uricosúrica¹⁵. Dipiridamol, um inibidor da agregação plaquetária, é indicado como adjunto à anticoagulação oral na prevenção de complicações tromboembólicas pós-operatórias de substituição da válvula cardíaca¹⁶. Melena são fezes escuras, contendo produtos parcialmente digeridos de sangue, como resultado de hemorragia interna ou deglutição de sangue¹⁷. Nos Estados Unidos e na União Europeia, o AAS está disponível associado com o dipiridamol para a prevenção secundária de

acidente vascular encefálico isquêmico e para a profilaxia de tromboembolismo associado a válvulas protéticas cardíacas. O tratamento combinado inclui 25 mg de AAS com 200 mg de dipiridamol^{18,19}. Desde 10 de novembro de 2017, foram 30 relatos no VigiBase em que os medicamentos foram mencionados como suspeitos em relação à melena. O número de relatos aumenta para 85, ao adicionar o termo hemorragia gastrointestinal.

A bula americana para a associação AAS + dipiridamol menciona “risco aumentado de sangramento”¹⁹. Já o resumo de características do medicamento do Reino Unido, ao contrário, diz que a associação de AAS + dipiridamol não aumenta a incidência de eventos hemorrági-

cos, quando essas duas substâncias são combinadas.

No entanto, o resumo de características do AAS (75 mg) menciona que há aumento do risco de sangramento gastrointestinal, quando agentes antiplaquetários como dipiridamol são utilizados conjuntamente²⁰. Da mesma forma, a bula americana do AAS menciona o aumento do risco de sangramento ao utilizar AAS com anticoagulantes, mas sem menção específica de dipiridamol¹⁵. A inconsistência é reforçada quando se observa as bulas de dipiridamol: a bula americana não menciona o risco de sangramento e o resumo de características do medicamento do Reino Unido menciona que o uso concomitante com AAS não aumenta a risco de sangramento^{16,21}.

Referências

1. DailyMed: Product label for metformin. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=462198db-084d-4fb9-b5ca86a8bacc9284>
2. DailyMed: Product label for ciprofloxacin. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2e1addcf-6d5b-46c8-812b558fd847f005>
3. DailyMed: Product label for levofloxacin. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7d3f1001-b111-4038-82ada0465f8e854a>
4. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for metformin. [acesso em 2017 nov]. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32944>
5. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for ciprofloxacin. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20345>
6. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for levofloxacin. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25987>
7. DailyMed: Product label for sertraline. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=aed2b158-d1d1-4dcb8611-2324b2b75a37>
8. DailyMed: Product label for quetiapine. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=85bdb3a6-3129-4f8b-95b9-a7559d9b911c>
9. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for sertraline. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23920>
10. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for quetiapine. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27669>
11. DailyMed: Product label for mycophenolic acid. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dc24aa15-330c-4698-872f-159d7e582b4b>
12. DailyMed: Product label for tacrolimus. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=de2315b0-6344-43ac-9aea3e3b68d828e7>

13. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for mycophenolic acid. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/34264>
14. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for tacrolimus. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23205>
15. DailyMed: Product label for acetylsalicylic acid. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=eb29d6be-f095-44b2-b6ed7e4167b596f8>
16. DailyMed: Product label for dipyridamole. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=92e0cb56-8c06-46e2-a217-7213877f17d1>
17. Taber's Medical Dictionary Online (melena). [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://www.tabers.com/tabersonline/view/Tabers-Dictionary/765994/all/melena>
18. DailyMed: Product label for acetylsalicylic acid - dipyridamole. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=423dfd08-1e1b-43f7-ab83-166ec6111608>
19. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for acetylsalicylic acid - dipyridamole. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33532>
20. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for acetylsalicylic acid. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32936>
21. European Medicines Agency: Summary of Product Characteristics for dipyridamole. [acesso em 2017 nov]. Disponível em: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29639>