



Laboratórios Pfizer, Lda.

28 de Julho de 2010

Ref.: R/523/10/Reg

Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde sobre Acontecimentos Adversos Hepáticos de Voriconazol

Exmo.(a) Senhor/a Doutor/a,

A Pfizer comprometeu-se com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a desenvolver iniciativas educacionais dirigidas aos médicos europeus, tendo em conta o aumento do número de notificações de acontecimentos adversos hepáticos que ocorrem em doentes tratados com voriconazol (Vfend®). Esta comunicação destina-se a relembrar os médicos prescritores sobre os riscos de lesão hepática e fornecer orientações no controlo destes doentes.

O conteúdo desta comunicação foi revisto de forma independente pelo Doutor William W Hope, Senior Clinical Lecturer, da Universidade de Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, no Reino Unido.

1. Qual é a incidência de efeitos hepáticos observada com voriconazol?

O voriconazol é um triazol da nova geração e um agente de primeira linha para o tratamento da aspergilose invasiva e outras infeções fúngicas invasivas^{1,2}. Desde a sua autorização de introdução no mercado na Europa, em 2002², foi recolhida uma extensa experiência clínica, onde se identificou que o voriconazol pode causar um padrão misto de alterações nos testes da função hepática³. Um estudo de farmacovigilância realizado em França entre 2002 e 2005 sugere que a maioria dos doentes com valores elevados dos testes da função hepática, resultantes da administração de voriconazol, são assintomáticos⁴. Com menor frequência, podem observar-se manifestações mais graves, tais como: hepatite clínica, colestase e falência hepática fulminante. Podem ocorrer reacções hepáticas tanto em doentes com situações clínicas graves subjacentes como em doentes sem outros factores de risco identificáveis. A maioria das alterações dos testes da função hepática resolveu-se sem necessidade de intervenção e independentemente da continuação, interrupção ou alteração da dose do voriconazol².

Nos ensaios clínicos do voriconazol a incidência global de alterações clinicamente significativas das transaminases foi de 13,4% (200/1493) dos indivíduos tratados com voriconazol. As alterações dos testes de função hepática podem estar associadas a concentrações e/ou doses plasmáticas mais elevadas². Uma análise retrospectiva de dados de 10 estudos terapêuticos de fase II e III não encontrou relação estatisticamente significativa entre as concentrações plasmáticas de voriconazol e as alterações da alanina aminotransferase (ALT), mas foram identificadas associações estatisticamente significativas entre as concentrações plasmáticas de voriconazol e a concentração de aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e o aumento da bilirrubina⁵.

2. Qual é o mecanismo da disfunção hepática induzida pelo voriconazol?

O mecanismo preciso da lesão hepática induzida por triazóis não é conhecido. O padrão observado inclui lesão colestatia hepatocelular mista, lesão hepatocelular ou lesão colestatia³.



Laboratórios Pfizer, Lda.

3. Como deve ser monitorizada a hepatotoxicidade nos doentes tratados com voriconazol e qual a abordagem correcta nestes casos?

Os valores dos testes da função hepática devem ser determinados no início da terapêutica com voriconazol em todos os doentes, incluindo as crianças. Além disso, os doentes que desenvolvam alterações nos valores dos testes da função hepática, enquanto estão a ser tratados com voriconazol, devem ser monitorizados regularmente em relação a esses testes². A frequência da monitorização depende do contexto clínico. O controlo dos doentes deve incluir a avaliação laboratorial de lesão hepática – particularmente os testes da função hepática e a bilirrubina. A descontinuação do voriconazol deve ser fortemente considerada para doentes com sinais e sintomas clínicos consistentes com lesão hepática induzida por voriconazol².

Devem ser tidas também em consideração outras potenciais causas de elevação dos valores dos testes da função hepática, incluindo medicação concomitante e outras situações frequentemente presentes em doentes tratados com voriconazol (por exemplo, doença de enxerto *versus* hospedeiro)²:

As elevações de ALT, AST e ALP ou bilirrubina podem ser indicativas de hepatotoxicidade induzida por fármacos se⁶:

- a lesão hepática é evidente após o início da utilização do fármaco⁶;
- as reacções de hepatotoxicidade com voriconazol são frequentemente observadas nos primeiros 10 dias de tratamento³;
- estão excluídas outras causas de doença hepática subjacente⁶;
- há reincidência de elevação dos valores dos testes da função hepática com a exposição repetida ao fármaco⁶.

Não é necessário ajuste posológico em doentes com lesão hepática aguda, que se manifesta por valores elevados nos testes da função hepática (ALT, AST), mas os testes da função hepática devem ser continuamente monitorizados de modo a que elevações posteriores sejam detectadas. Em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B) tratados com voriconazol recomenda-se que seja utilizado o regime de dose de carga padrão, contudo a dose de manutenção deve ser reduzida para metade. Voriconazol não foi estudado em doentes com cirrose hepática crónica grave (Child-Pugh C)² devendo apenas ser usado, nestes casos, se os potenciais benefícios superarem os riscos e as consequências da lesão hepática induzida por fármacos².

4. Contacto para Notificação

Caso observe qualquer suspeita de reacção adversa após utilização deste medicamento, notifique o Infarmed e/ou os Laboratórios Pfizer, através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.
Direcção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53
1749-004 Lisboa
Telefone: 21 798 71 40
Fax: 21 798 73 97

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Telefone: 21 423 5500
Fax: 21 421 8900

5. Onde posso encontrar mais informações sobre voriconazol e o controlo adequado dos doentes?

Pode encontrar o resumo das características do medicamento voriconazol no *site* da EMA em <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Caso necessite de mais informações e materiais, por favor contacte a Unidade de Informação Médica dos Laboratórios Pfizer (214235500).

Com os nossos melhores cumprimentos,

José Aleixo Dias
Director Médico



Referências

1. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, available at <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.antifungaltherapy.pdf>, accessed 16 December 2009.
2. European summary of product characteristics, 2009, available at <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>, accessed 16 December 2009.
3. Song JC, Deresinski S. Hepatotoxicity of antifungal agents. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:170–7.
4. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007;41:755–63.
5. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentration and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006;46:235–43.
6. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731–9.