



Editorial

A polémica que recentemente rodeou os anorexígenos fenfluramina e dexfenfluramina e que motivou o envio a todos os médicos, pelo Centro Nacional de Farmacovigilância, de um aviso sobre a suspensão da comercialização daqueles fármacos, vem agora esclarecida em maior pormenor neste número do BFV. Não há ainda certeza sobre como melhor orientar os doentes que tomaram estes medicamentos, mas as entidades americanas avançaram já com algumas recomendações provisórias. Dado tratar-se de fármacos para cuja prescrição os médicos se viram por vezes confrontados com uma grande "pressão social", o curso dos eventos poderá agora, sem alarmismos, constituir motivo de reflexão no âmbito da utilização racional dos medicamentos.

Ainda neste número, aborda-se o risco de arritmia ventricular secundário à interação medicamentosa entre o cisapride e fármacos de uso muito comum (como macrólidos, imidazóis ou anti-histamínicos) e relembra-se a lesão hepática como potencial reacção adversa não negligenciável de um outro fármaco de grande utilidade na prática clínica diária - a associação amoxicilina-ácido clavulânico. Salienta-se ainda o risco de alterações graves e irreversíveis dos campos visuais com o uso de vigabatrim, um fármaco de segunda linha no tratamento das epilepsias refractárias, mas também indicado como monoterapia no síndrome de West.

Cisapride: risco de arritmia

O cisapride é um fármaco procinético gastrointestinal. É utilizado principalmente na terapêutica da esofagite de refluxo, na abordagem sintomática da dispepsia e no alívio dos sintomas gástricos associados com a diabetes mellitus, a esclerose múltipla e a neuropatia autónoma. Na maioria destes casos os pacientes estão medicados com vários fármacos o que aumenta o potencial para interações medicamentosas¹.

O cisapride tem o potencial de **prolongar o intervalo QT** e causar **arritmias ventriculares** quando os pacientes estão medicados simultaneamente com fármacos que inibem a sua metabolização pelo citocromo P450 3A4, aumentando os níveis plasmáticos. Os fármacos implicados incluem imidazóis e macrólidos, nomeadamente o **fluconazol, miconazol, itraconazol, cetoconazol, eritromicina, tolandreomicina e claritromicina**². Estão descritos casos (alguns fatais) de prolongamento do intervalo QT, *torsade de pointes* e/ou fibrilhação ventricular associados a interações com um ou dois destes fármacos.

É de relembrar que existem situações da prática médica em que é relativamente fácil associar inadvertidamente os referidos fármacos. Por exemplo, a claritromicina é um dos antibióticos utilizados em esquemas amplamente aceites para a erradicação do *H. pylori* em doentes que podem estar previamente medicados com cisapride. Esta associação deve ser evitada.

Neste número

Editorial.....	1
Cisapride: Risco de arritmia	1
Doença valvular cardíaca e anorexígenos	2
Associação amoxicilina-ácido clavulânico e lesão hepática.....	3
Vigabatrim: alterações dos campos visuais	4
Fármacos em estudo	4

Assim, recomenda-se³ que:

– O cisapride **não** deve ser administrado com os antifúngicos e antibióticos nomeados acima (**imidazóis e macrólidos**).

– Devem ser considerados outros procinéticos nos doentes medicados com fármacos que prolonguem o intervalo QT (nomeadamente a **terfenadina, astemizol, quinidina e sotalol**), bem como nos pacientes com síndrome do QT congénito, ou com outras condições associadas ou que possam predispor ao prolongamento do intervalo QT.

– A dose máxima recomendada do cisapride não deve ser excedida (**40 mg/dia**).

UTILIZAÇÃO DO CISAPRIDE NAS CRIANÇAS

Em Portugal está licenciada a utilização do cisapride nas crianças, mesmo com menos de um ano de idade. A sua principal utilização neste grupo etário é na terapêutica do **refluxo gastrointestinal**. Estão descritos casos de **prolongamento do intervalo QT**, mesmo sem administração simultânea de outros fármacos. Foi sugerido que a relativa imaturidade do citocromo P450 nos recém-nascidos, particularmente nos pré-termo, poderia ser responsável por esta reacção adversa. O prolongamento do QT é **reversível** com a redução da dose ou a suspensão do fármaco⁴. Assim, a utilização do cisapride nos recém-nascidos, principalmente com **menos de 34 semanas de idade gestacional**, deve ser cuidadosamente ponderada e o fármaco utilizado **apenas se absolutamente necessário**. Não deve ser excedida a dose máxima recomendada. Deve ser efectuada **monitorização electrocardiográfica** até pelo menos 48 horas após o início da terapêutica.

RR

Referências Bibliográficas

1. Bedford TA, Rowbotham DJ. Cisapride - drug interactions of clinical significance. Drug Safety 1996; 15(3):167-75.
2. Dong JC. Drug-induced cardiac arrhythmias: incidence, prevention and management. Drug Safety 1997; 17(4):265-75.
3. Cisapride interaction with antifungals and antibiotics - arrhythmias. WHO ADP Newsletter 1996; 2:6.
4. Lupoglazoff JM, et al. Long QT syndrome under cisapride in neonates and infants. Arch Pediatr 1997; 4(6):509-14.

NOMES COMERCIAIS DE CISAPRIDE COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Aceleran®, Cismotil®, Coordilmax®, Dispepci®, Prepulsid®.

FICHA TÉCNICA **Director:** Dr. António Faria Vaz; **Editor:** Dr. Rui Pombal; **Corpo Redactorial:** Dr.ª Anabela Lima (AL), Dr.ª Cristina Rocha (CR), Prof.ª Doutora Cristina Sampaio (CS), Dr.ª Fátima Vaz (FV), Prof. Doutor Jorge Polónia (JP), Dr.ª M. Rosário Pereira Rosa (RR), Dr. Pedro Marques da Silva (MS), Dr.ª Regina Carmona (RC), Doutor Vasco Maria (VM); **Conselho Consultivo:** Prof. Doutor J. M. G. Toscano Rico; Prof. Doutor Frederico José Teixeira; Prof. Doutor J. M. Moreira Gonçalves; Prof. Doutor J. M. de Sousa Pinto; Dr. J. C. F. Marinho Falcão; Prof.ª Doutora Rosário Brito Correia Lobato; **Redacção e Administração:** INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, N.º 53, 1700 Lisboa, Tel. (01) 790 85 00, Fax. (01) 795 91 16, correio electrónico: infarmed@mail.telepac.pt.; **Execução Gráfica:** GRÁFICA MAIADOURO; **Depósito Legal** n.º 115699/97. **ISSN** 0873-7118. **Tiragem:** 30.000 exs.

Doença Valvular Cardíaca e Anorexígenos

A comercialização dos medicamentos contendo **fenfluramina** e **dexfenfluramina** foi suspensa pelas empresas detentoras das Autorizações no Mercado (AIM) em 15 de Setembro de 1997, por proposta das autoridades dos Estados Unidos. A razão para tal procedimento deveu-se ao aumento do número de notificações de doença valvular cardíaca em doentes medicados com aqueles produtos, isoladamente ou quando associados com a **fentermina**.

Este problema surgiu na sequência da publicação de um artigo no *New England Journal of Medicine*¹, em que se descreve a associação entre a administração concomitante de fenfluramina e de fentermina e doença valvular cardíaca².

Era já conhecida a associação entre os anorexígenos e a hipertensão pulmonar primária, situação que determinou uma alteração dos respectivos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) e dos Folhetos Informativos (FI) em toda a União Europeia, por proposta da Agência Europeia do Medicamento.

A análise do estudo recentemente publicado pelo Departamento de Saúde dos EUA³, revela o seguinte:

- das 144 notificações espontâneas recebidas, cento e treze preenchiam os critérios do estudo (existência de regurgitação aórtica documentada, de gravidade ligeira a moderada, e/ou de regurgitação mitral moderada a grave, depois da exposição a estes fármacos);

- oitenta e seis por cento dos casos ocorreram em mulheres;

- a idade média dos doentes era de 44 anos;

- a duração média do tratamento foi de 9 meses (extremos: 1 e 39 meses);

- setenta e sete por cento dos casos eram assintomáticos, mas 24% (27 casos) necessitaram de cirurgia valvular.

Dos doentes em que se identificaram valvulopatias⁴:

- em todos eles foi identificada ecocardiograficamente uma morfologia valvular invulgar e regurgitação;

- ambos os lados (direito e esquerdo) estavam envolvidos;

- uma pequena percentagem tinha também hipertensão pulmonar;

- a prevalência de lesões valvulares nas pessoas expostas era muito superior à esperada na população geral.

Face aos dados até agora conhecidos, o Departamento de Saúde dos EUA elaborou, em colaboração com outras entidades idóneas, um conjunto de **recomendações provisórias** (até que estudos complementares permitam um maior esclarecimento deste assunto).

Assim:

1. Todos os **indivíduos expostos** a qualquer um daqueles fármacos devem ser submetidos a um **exame médico**, pelo seu médico assistente, no sentido de se excluir patologia cárdio-pulmonar.

2. Em todos os indivíduos em que se detectem **sinais ou sintomas sugestivos** de doença valvular cardíaca, deve ser realizada uma **avaliação ecocardiográfica**.

3. Muito embora seja desconhecida a importância da regurgitação valvular assintomática nos doentes expostos, bem como o risco de desenvolvimento de endocardite bacteriana nestes doentes, deve ser ponderada a realização de uma avaliação ecocardiográfica antes de qualquer intervenção invasiva em que seja aconselhada a profilaxia da endocardite.

4. Dada a prevalência de regurgitação na população geral, cabem apenas na actual definição de valvulopatias induzidas por estes fármacos, a **regurgitação aórtica e/ou mitral moderada a grave**, baseadas nos critérios publicados^{5,6}.

Ao Centro Nacional de Farmacovigilância não foram reportados, até ao momento, casos de valvulopatias induzidas por estes fármacos. Caso detecte algum, envie-nos por favor essa informação, pois ela é preciosa para a avaliação e caracterização do risco destes fármacos.

A. Faria Vaz

Referências bibliográficas

1. Connolly HM, *et al.* Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337:581-8.
2. Valvular heart disease linked to fenfluramine and phentermine. *Reactions* 1997; 660:2.
3. Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine. *MMWR* 1997; 46(45):1061-6.
4. Fenfluramine and dexfenfluramine withdrawn because of cardiac effects. *Drug Ther Perspect* 1997; 10(10):14-6.
5. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:952-9.
6. Helmcke F, *et al.* Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987; 75:175-83.

ANOREXIGENOS MENCIONADOS ACIMA COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL E RESPECTIVOS NOMES COMERCIAIS:
dexfenfluramina (Isomeride®; Obedial®);
fenfluramina (Miniphage®).

NB: A comercialização de todos estes fármacos foi suspensa desde Setembro de 1997. A fentermina não chegou a ser comercializada em Portugal.

Associação Amoxicilina-Ácido Clavulânico e Lesão Hepática

A associação amoxicilina-ácido clavulânico está indicada no tratamento das infecções bacterianas causadas por estirpes produtoras de beta-lactamase resistentes à amoxicilina localizadas, nomeadamente, ao tracto respiratório (superior e inferior), tracto urinário, pele e tecidos moles.

CASOS DE LESÃO HEPÁTICA

Desde a comercialização desta associação, no final dos anos 80, começaram a ser descritos diversos casos de lesão hepática atribuída à utilização deste medicamento^{1,4}. As manifestações compreendem desde elevações ligeiras e reversíveis dos enzimas hepáticos, até quadros de colestase grave e prolongada^{2,3}, incluindo alguns casos de lesão dos ductos biliares⁵. Foram também descritos casos de hepatite granulomatosa⁶ e de insuficiência hepática aguda⁷. A ocorrência de morte como consequência da lesão hepática tem sido descrita muito raramente. Um aspecto digno de nota é o facto de, em alguns casos, os primeiros sintomas de lesão hepática poderem ocorrer várias semanas (até seis) após a suspensão da terapêutica³.

A hepatotoxicidade induzida por esta associação medicamentosa tem sido atribuída ao ácido clavulânico, com base no facto de a frequência de lesão hepática ser superior à observada para a amoxicilina isolada e de a lesão ser predominantemente de tipo colestático, enquanto que com a amoxicilina é de tipo hepatocelular. A descrição recente de um caso de lesão hepática do mesmo tipo, atribuída à associação tircacilina-ácido clavulânico⁸, constitui um argumento adicional a favor daquela hipótese.

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Um estudo de caso-controlo realizado na Austrália por Thompson e col.⁹ e incidindo sobre 34 casos de colestase atribuída à associação amoxicilina-ácido clavulânico, identificou como factores de risco o sexo masculino, a idade superior a 55 anos e a duração da terapêutica para além de 14 dias.

Um outro estudo realizado no Reino Unido por Garcia Rodriguez e col.¹⁰ incidiu sobre uma coorte de 93.433 prescrições de amoxicilina-ácido clavulânico, tendo identificado 21 casos de lesão hepática em que três quartos eram de tipo colestático. Simultaneamente, foram estudadas 360.333 prescrições de amoxicilina isolada em que foram identificados 14 casos de lesão hepática, predominantemente de tipo hepatocelular. O risco relativo (RR) calculado para a associação amoxicilina-ácido clavulânico *versus* amoxicilina isolada foi de 8,4 (com intervalo de confiança a 95% de 3,6 a 20,8).

FACTORES DE RISCO

Da análise dos casos clínicos descritos e dos resultados dos estudos epidemiológicos realizados, pode concluir-se que o sexo masculino, a idade superior a 60 anos e uma duração do tratamento superior a 14 dias, constituem factores de risco de lesão hepática associada à utilização desta associação medicamentosa. Também a ocorrência de duas

ou mais prescrições consecutivas com um curto intervalo de tempo parece constituir um factor de risco significativo. Os dados dos estudos epidemiológicos permitiram também confirmar que a lesão hepática pode ocorrer até várias semanas após a suspensão da terapêutica.

Conclusões

- A frequência calculada de **lesão hepática** atribuída à associação amoxicilina-ácido clavulânico, se bem que significativamente superior à da amoxicilina isolada, continua a ser **muito baixa, não justificando a reavaliação** da razão benefício-risco.
- O **risco** de ocorrência de lesão hepática parece ser **superior no sexo masculino** e nos doentes **idosos**.
- A duração do tratamento deve ser adequada à indicação terapêutica e **não deverá exceder os 14 dias**, limite acima do qual o risco é significativamente superior.
- **Quando** estiver indicado um período de tratamento superior a 14 dias deverá ser feita a **monitorização cuidada da função hepática**.
- Os **sintomas e sinais de lesão hepática** ocorrem habitualmente **durante** o tratamento, mas num número significativo de casos podem surgir apenas **algumas semanas após** a suspensão da terapêutica.
- As manifestações hepáticas são **em geral reversíveis** com o afastamento do fármaco, pelo que a terapêutica deverá ser imediatamente suspensa se surgirem sinais de lesão hepática.

VM

Referências bibliográficas:

1. Reddy, *et al.* Amoxicillin-clavulanate potassium-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1989; 96:1135-41.
2. Wong, *et al.* Augmentin-induced jaundice. *Med J Aust* 1991; 154:698-701.
3. Larrey, *et al.* Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992; 33:368-71.
4. Riley, *et al.* Focal destructive cholangiopathy associated with amoxicillin-clavulanic acid (augmentin). *J Hepatol* 1995; 23:278-82.
5. Hautekeete, *et al.* Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995; 22:71-7.
6. Silvain, *et al.* Granulomatous hepatitis due to combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 1992; 37:150-2.
7. Hebbard, *et al.* Augmentin-induced jaundice with a fatal outcome. *Med J Aust* 1992; 156:285-6.
8. Sweet, *et al.* Intrahepatic cholestasis due to tircacillin-clavulanate. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:675-6.
9. Thompson, *et al.* Risk factors for the development of amoxicillin-clavulanic acid associated jaundice. *Med J Aust* 1995; 162:638-40.
10. Rodriguez, *et al.* Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; 156:1327-32.

ASSOCIAÇÕES DE AMOXICILINA COM ÁCIDO CLAVULÂNICO COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL E RESPECTIVOS NOMES COMERCIAIS: Amoclan®; Amoclavam®; Amoxicilina-ácido clavulânico® genérico; Amplamox Plus®; Augmentin®; Betamox®; Clavamox®; Clavepen®; Clavex®; Clavix®; Moxipen Composto®; Noprilan®; Penilan®.

Vigabatrim: Alterações dos Campos Visuais

O vigabatrim é um fármaco antiepiléptico indicado no tratamento da epilepsia não satisfatoriamente controlada por outros antiepilépticos. Está ainda indicado como monoterapia no Síndrome de West.

No British Medical Journal de 97.01.18 (vol. 314, pág. 180-1) foram publicados três casos de redução grave, persistente e irreversível dos campos visuais, associada à terapêutica com vigabatrim.

Na sequência desta publicação foi encetada, a nível europeu, uma avaliação das reacções adversas visuais associadas à terapêutica com vigabatrim, tendo sido encontrados vários casos de **alteração dos campos visuais** (ocorridos **entre 1 mês e 6 anos após** o início da terapêutica), bem como casos raros de **distúrbios da retina, nevríte e atrofia óptica**. No entanto, foi difícil nalguns casos o estabelecimento duma relação causal entre estas reacções adversas e o vigabatrim, dado que os doentes faziam terapêutica concomitante com outros antiepilépticos.

Com base na avaliação de todos os dados disponíveis e no relatório elaborado pelas entidades competentes do Reino Unido, concluiu-se, ao nível do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância do Comité de Especialidades Farmacêuticas da União Europeia, que a associação entre o vigabatrim e as alterações dos campos visuais deverá continuar a ser investigada, de modo a que se possa estabelecer ou eliminar uma eventual relação causal. Entretanto, dadas a gravidade e a aparente irreversibilidade da redução dos campos visuais referida, aquele Grupo de Trabalho considerou ser necessário introduzir as informações seguintes no Resumo das Características do Medicamento (RCM):

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Foram descritos casos raros de alterações dos campos visuais e de distúrbios da retina (tais como atrofia periférica da retina) e casos muito raros de nevríte ou atrofia óptica.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Foram descritos casos de alteração dos campos visuais em doentes em terapêutica com vigabatrim. O início da reacção variou entre um mês e vários anos após o início do tratamento. Em muitos casos, as alterações dos campos visuais persistiram mesmo após a interrupção do tratamento.

Deverão ser realizados testes dos campos visuais antes do início da terapêutica com vigabatrim e, posteriormente, durante as consultas de rotina dos doentes em terapêutica com este fármaco. Os doentes devem ser instruídos a informar o seu médico sobre o aparecimento de qualquer problema visual de novo. Em caso de aparecimento de sintomas visuais, o doente deverá ser referenciado a um oftalmologista para uma avaliação aprofundada, devendo considerar-se a possibilidade da interrupção do tratamento.

Estas alterações do RCM estão já em vias de implementação em Portugal. Este produto continuará em monitorização pelo Centro Nacional de Farmacovigilância pelo que, se tiver conhecimento de reacções semelhantes às descritas ou outras, agradecemos que as notifique.

AL

NOME COMERCIAL DE **VIGABATRIM** COM AIM (AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO) EM PORTUGAL: Sabril®.

Fármacos em Estudo*

• amoxicilina + ácido clavulânico • anestésicos halogenados • anfotericina B • anorexígenos • anti-histamínicos não sedativos • bromocriptina • cânfora • cetorolac • cisapride • clorofórmio • contraceptivos orais • di-hidropiridinas de curta duração • droperidol • 2-etoxietanol • fenolftaleína • ferro • fluoroquinolonas • G-CSF (filgrastim, lenograstim, molgramostim) • glipizida • ibopamina • IECA • inibidores da protease • insulina • interferão β -1b • iotrolan • irinotecan • meloxicam • mibe-fradil • minociclina • nicotina • nucleosidos (análogos) • olanzapina • pancreatina • paracetamol • pemolina • piroxicam • selegilina • tamoxifeno • tamsulosina • terapêutica hormonal de substituição • ticlopidina • tramadol • vacina anti-difteria, tétano e tosse convulsa - DTP Berna • **vigabatrim** • zafirlukast

* Em destaque os fármacos abordados neste número. A lista corresponde aos fármacos que se encontram presentemente a ser alvo especial de estudo (monitorização/informação) por parte do Centro Nacional de Farmacovigilância. Aqueles fármacos, no entanto, **não** correspondem necessariamente a produtos com problemas que venham a implicar alguma alteração nos respectivos Resumos das Características do Medicamentos (RCM) ou nas Autorizações de Introdução no Mercado (AIM).