

Esmya® (acetato de ulipristal) Minimização do risco de lesões hepáticas graves



Leitura Rápida

Foram implementadas novas medidas de minimização do risco de reações adversas hepáticas graves com Esmya® (sobre Ulipristal consultar também os números anteriores do Boletim: [jul-2018](#); [fev-2018](#); [out-2017](#); [out-2016](#); [3.ºtrim-2014](#); [4.ºtrim-2013](#)).

O acetato de ulipristal é um modulador seletivo sintético, oralmente ativo, do recetor da progesterona, caracterizado por um efeito antagonista parcial da progesterona específica do tecido. Exerce uma ação direta sobre os miomas, reduzindo o seu tamanho através da inibição da proliferação das células e da indução de apoptose.

O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) finalizou uma revisão de segurança do medicamento Esmya®, em que foi avaliado o risco de toxicidade hepática, após a tomada de conhecimento de três casos de lesão hepática grave conducentes a transplante.

Da análise de todos os dados disponíveis à data, e após consulta de diversos peritos *ad hoc*, considera-se plausível uma associação causal entre ulipristal e lesão hepática grave. Tendo em conta a gravidade destas reações e que a amplitude dos benefícios do ulipristal varia consoante a situação clínica, o PRAC considerou que o uso de Esmya® deve ser limitado, pelo que as suas indicações terapêuticas foram revistas:

- No tratamento intermitente de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva, Esmya® apenas deve ser usado **quando** estas **não** forem **elegíveis para cirurgia**.
- No contexto pré-operatório, Esmya® apenas deve ser utilizado num **único ciclo de tratamento** (até 3 meses de tratamento).
- Esmya® passa a ser **contraindicado** em doentes com **afeção hepática** subjacente;
- Antes de cada **ciclo de tratamento** deverá ser realizado um teste de função hepática e aquele não deve ser iniciado se os níveis de enzimas hepáticas forem > 2 vezes o limite superior de normalidade (LSN).
- Os testes de função hepática devem ser realizados **uma vez por mês** durante os primeiros dois ciclos de tratamento e **duas a quatro semanas após a interrupção** do tratamento.
- O tratamento deve ser interrompido nas doentes cujos níveis de **transaminases** sejam **> 3 x LSN**.
- As **doentes** devem ser **alertadas** para a necessidade de estarem atentas a sinais e sintomas de lesão hepática e a interromper o tratamento e consultar o médico no caso do seu surgimento.

Estas medidas foram ainda divulgadas através de Comunicações Dirigidas aos Profissionais de Saúde, também disponíveis no *site* do INFARMED, I.P. em:

http://app7.infarmed.pt/infomed/downloadMatEduc.php?filename=Esmya/DHPC_Esmya_versao_final_26-07-2018.pdf

http://app7.infarmed.pt/infomed/downloadMatEduc.php?filename=Esmya/Esmya_5mg_Art._20_DHPC_PT.PDF

Sílvia Duarte

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Severiano, Ana Sofia Martins, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Fernanda Marques, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Miguel Antunes, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Lenalidomida

risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)



Leitura Rápida

Estão descritos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes sob terapêutica com lenalidomida. Aqueles casos ocorreram entre vários meses a vários anos depois do início do tratamento em doentes que tomavam concomitantemente dexametasona ou com tratamento anterior com outras quimioterapias imunossupressoras (sobre Lenalidomida consultar também os números anteriores do Boletim: [nov-2016](#); [4.º trim-2011](#)).

A lenalidomida é um medicamento imunomodulador com as seguintes indicações terapêuticas:

- *Mieloma múltiplo – Em monoterapia, no tratamento de manutenção de doentes adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado que foram submetidos a transplante autólogo de células estaminais. Em terapêutica combinada é indicado para o tratamento de doentes adultos não elegíveis para transplante, com mieloma múltiplo sem tratamento anterior. Em combinação com a dexametasona, é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos um tratamento anterior.*
- *Síndromes mielodisplásicas – Indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com anemia dependente de transfusão causada por síndromes mielodisplásicas de baixo risco ou de risco intermédio, associadas a uma anomalia citogenética por deleção de 5q isolada, quando outras opções terapêuticas são insuficientes ou inadequadas.*
- *Linfoma de células do manto – Indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com linfoma das células do manto em recidiva ou refratário.*

A LMP é uma doença cerebral rara e grave causada pela reativação do vírus JC (John Cunningham). Este vírus encontra-se frequentemente na população geral, causando LMP apenas quando o sistema imunitário se encontra debilitado.

Em novembro de 2017, durante as atividades de rotina de farmacovigilância, a Agência Europeia do Medicamento (EMA), detetou diversos casos de LMP associados ao uso de lenalidomida.

Considerando os casos do *EudraVigilance* (base de dados europeia de notificações de reações adversas a medicamentos) e a literatura científica¹⁻⁶, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) concordou em maio de 2018 que o titular de AIM do medicamento Revlimid® submetesse a seguinte alteração aos textos de RCM (secção 4.4):

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), incluindo casos fatais, em doentes a receberem lenalidomida. A LMP foi notificada a partir de vários meses até vários anos após o início do tratamento com lenalidomida. Os casos ocorreram normalmente em doentes que tomavam concomitantemente dexametasona ou com tratamento anterior com outras quimioterapias imunossupressoras. Os médicos devem monitorizar os doentes em intervalos regulares e considerar a possibilidade de LMP em doentes que apresentem sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos, ou o agravamento dos mesmos no diagnóstico diferencial. Os doentes também devem ser aconselhados a informar os companheiros ou cuidadores sobre o seu tratamento, uma vez que podem aperceber-se de sintomas de que o doente não tenha consciência.

A avaliação para despiste de LMP deve basear-se num exame neurológico, na imagem de ressonância magnética do cérebro e na análise do líquido cefalorraquidiano, para deteção do ADN do vírus JC (JCV), através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou da biópsia cerebral com pesquisa de JCV. Um resultado de PCR negativo para a presença de JCV não exclui a possibilidade de LMP. Poderá ser necessário o acompanhamento e a avaliação adicional, caso não seja possível estabelecer um diagnóstico alternativo.

Se houver suspeita de LMP, o tratamento com lenalidomida deve ser suspenso até ter sido excluída a existência de LMP. Se se confirmar a LMP, a lenalidomida deve ser descontinuada.

Márcia Silva

Referências

- ¹ Brigo F et al. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Lymphoma*. 2017 Oct;58(10):2514-2515.
- ² Akiyama M et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2010 Jul;92(1):186-9.
- ³ Yokokawa K et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci*. 2016 Sep 15;368:304-6.
- ⁴ Willert CB et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Ugeskr Laeger*; 2014 Dec 1;176(49).
- ⁵ Mentzer D et al. Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):927-33.
- ⁶ Segec A et al. Strategy in Regulatory Decision-Making for Management of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(5):502-5.

Prevenção de Erros de Medicação

Tall Man Lettering



O método de inserção de letras maiúsculas (TML – Tall Man Lettering) é o mais eficaz para a redução de erros de medicação look-alike, mas requer uma estratégia global de implementação.

Os erros de medicação relacionados com a embalagem ou rotulagem de medicamentos são um importante problema na prestação de cuidados de saúde. A sua notificação, sempre que associados a uma RAM, é fundamental para o melhor conhecimento do perfil de segurança de qualquer medicamento. Dos erros de medicação, são particularmente conhecidos e frequentes os erros associados aos **medicamentos look-alike sound-alike (LASA)**, cujo nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto é semelhante a outro(s). Estima-se que estes medicamentos LASA podem estar associados a cerca de **15-25%** de todos os erros de medicação.¹

São conhecidas diversas metodologias de minimização do risco de trocas erróneas entre estes medicamentos, como o método de escrita do nome com algumas letras maiúsculas (**Tall Man Lettering – TML**).

Exemplos de Tall Man Lettering

hidRALAzina versus hidrOXIzina

aDRENALina versus aTROPina

Outro exemplo é o método dos **códigos de cores**, em que cada classe terapêutica é associada a uma cor diferente e exclusiva.

Em Portugal, a Direção-Geral da Saúde publicou a **Norma n.º 020/2014**, atualizada a 14/12/2015, com as recomendações nacionais para a prevenção de erros de medicação relacionados com medicamentos LASA nas instituições prestadoras de cuidados de saúde, incluindo uma lista detalhada dos medicamentos LASA existentes em Portugal e as regras do método de TML.²

Recentemente, Lamerné-Beld *et al*³ fizeram a revisão dos métodos de prevenção de erros de medicação relacionados com os medicamentos *look-alike* (LA) publicados na literatura, incluindo o método de TML e o método dos códigos de cores. A análise centrou-se em 16 estudos, dos quais onze avaliavam a eficácia da utilização do método de TML e dois a eficácia do método dos códigos de cores.

Apesar de se tratarem de estudos efetuados em contexto de laboratório social e não em ambiente real, estando assim ausentes fenómenos bem conhecidos como desencadeantes de erros de medicação, como o *stress* ou a elevada carga laboral, ainda assim recolheram bastantes evidências de confirmação do **método de TML** como **consistentemente eficaz** na redução dos erros de medicação.

O **método de codificação por cores** revelou-se de **eficácia inconsistente**, o que também pode dever-se à pouca representatividade das amostras estudadas. De qualquer forma, este método tem sido questionado pelo facto de estar limitado às cores recomendadas nas normas internacionais, como é o caso da norma ISO 26825:2008, o que não permite distinguir dois medicamentos LA da mesma classe terapêutica, bem como pela elevada prevalência mundial de daltonismo (estimada em 8% para os homens e 0,4% para as mulheres)⁴. No entanto, é o método mais utilizado em anestesiologia no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia.⁵

Ainda assim, e talvez mais relevante, foi o facto de o estudo de Lamerné-Beld *et al*³ também chamar a atenção para a falta de uma estratégia integrada de implementação do método de TML em toda a cadeia de funcionamento da organização de saúde, sendo fundamental indicar claramente quais os medicamentos LA a abranger e assegurar que todos os envolvidos no projeto estão devidamente informados dos objetivos pretendidos. Num outro estudo são assinaladas diferenças significativas nos resultados dependendo do facto de os participantes saberem, ou não, que o estudo se destinava à prevenção de erros de medicação.⁵

Nesta matéria, como em tantas outras do domínio da saúde, a dificuldade não está na identificação do problema ou da sua resolução, mas em como implementar de forma estruturada e consistente uma estratégia de redução dos erros de medicação.

Miguel Antunes

Referências

- ¹ Ciociano N, Bagnasco L. Look alike/sound alike drugs: a literature review on causes and solutions. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36(2):233-42.
- ² Direção-Geral da Saúde. Norma da DGS n.º 020/2014: medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes. Lisboa: DGS; 2014.
- ³ Lamerné-Beld KHM, et al K. A systematic literature review on strategies to avoid look-alike errors of labels. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 (74) 985-993. doi: 10.1007/s00228-018-2471-z.
- ⁴ Spalding JA. Colour vision deficiency in the medical profession. *Br J Gen Pract*. 1999; 49 (443):469-475.
- ⁵ Filik R, et al. Labeling of medicines and patient safety: evaluating methods of reducing drug name confusion. *Hum Factors*. 2006; 48(1):39-47.

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
Ácido Micofenólico ou Micofenolato de Mofetil Ácido Micofenólico Accord Ácido Micofenólico Teva CellCept Micofenolato de Mofetil Accord Micofenolato de Mofetil Aristo Mycophenolate Mofetil Teva Myfenax Myfortic	Médicos: diretores dos serviços de nefrologia, urologia, gastroenterologia, cardiologia, cirurgia, cirurgia cardiotorácica, cirurgia geral, hematologia, reumatologia, medicina interna, pneumologia, neurologia e ginecologia e obstetrícia, de todos os hospitais; diretores clínicos de todos os hospitais. Farmacêuticos: diretores dos serviços farmacêuticos de todos os hospitais.	Guia para o profissional de saúde sobre risco de teratogenicidade. Questionário de gravidez de seguimento
	Doentes: para ser entregue pelo médico.	Informação sobre os riscos para o bebé em gestação 06/09/2018

Compilado por Fernanda Marques

O que significam?



AIM	Autorização de Introdução no Mercado – em inglês MA <i>Marketing Authorisation</i>
EMA	Agência Europeia do Medicamento – do inglês <i>European Medicines Agency</i>
FI	Folheto Informativo – em inglês <i>PIL Patient Information Leaflet</i>
PRAC	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
RAM	Reação Adversa a Medicamentos – em inglês ADR <i>Adverse Drug Reaction</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento – em inglês SPC ou SmPC <i>Summary of Product Characteristics</i>