

Leflunomida ou Teriflunomida Níveis de cálcio ionizado falsamente diminuídos



Leitura Rápida

A leflunomida e o seu metabolito ativo teriflunomida interferem com a análise laboratorial de determinação do cálcio ionizado, resultando potencialmente em níveis séricos falsamente diminuídos. Em caso de dúvida, deverá ser avaliada a concentração sérica de cálcio ajustada pela albumina total.

A leflunomida está indicada no tratamento de doentes adultos com artrite reumatoide ativa, como um "medicamento antirreumático modificador da doença" (MARMD) e na artrite psoriática ativa. In vivo, é rápida e quase completamente metabolizada em A77 1726 ou teriflunomida, o seu metabolito ativo que se presume ser responsável pelo efeito terapêutico. A teriflunomida inibe, de forma seletiva e reversível, a enzima mitocondrial di-hidro-orotato desidrogenase (DHO-DH) necessária para a síntese de novo da pirimidina nos processos de divisão/proliferação celular. Os medicamentos contendo teriflunomida estão indicados para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) surto-remissão. O mecanismo exato do efeito terapêutico da teriflunomida sobre a EM não é totalmente compreendido, mas será mediado pela diminuição do número de linfócitos

No âmbito das atividades de rotina em farmacovigilância, a Finlândia identificou um sinal (potencial problema) de segurança com base na notificação de um caso grave de um doente sob terapêutica com leflunomida que teve de receber repetidas perfusões de cálcio. A causa subjacente à hipocalcemia permanecia desconhecida até ao momento em que se verificou que os níveis de cálcio eram baixos devido a interferência laboratorial. Com efeito, os níveis de cálcio total e corrigidos pela albumina eram normais, ou seja, tratava-se de uma pseudo-hipocalcemia devida à interferência da leflunomida na determinação do cálcio ionizado.

Foram entretanto identificados 21 casos (com leflunomida) e 11 casos (com teriflunomida) de notificação de níveis de cálcio diminuídos. Nenhum destes casos (exceto seis de literatura reportados por Verhoeven *et al.*) relataram suspeita de interferência analítica, embora seja possível que uma tal interferência possa ter ocorrido em alguns¹.

Verhoeven *et al.* observaram este fenómeno em 6 doentes transplantados renais que foram tratados com leflunomida em *off-label* para a nefropatia associada ao Polyomavirus (PVAN), uma complicação grave após o transplante renal.¹ O mecanismo preciso de interferência da leflunomida ou teriflunomida não é claro, mas provavelmente estará relacionado com a ausência de uma membrana protetora de celofane no analisador de gases no sangue (*Rapidlab-1265*), o que promove o contacto direto entre a teriflunomida e o eletrodo seletivo de iões cálcio.

Para além daqueles autores, também Hubeek *et al.* descreveram na literatura a ocorrência de níveis de cálcio ionizado falsamente diminuídos em doentes tratados com teriflunomida,² também aqui provavelmente por um mecanismo dependente do tipo de analisador de gases no sangue.

Verhoeven *et al.* defendem a determinação da albumina sérica para ajustamento da concentração de cálcio nos doentes tratados com leflunomida, por forma a evitar erros de interpretação da homeostase do cálcio e um eventual tratamento desnecessário.

Tendo em consideração a informação disponível na base de dados europeia *EudraVigilance* e na literatura, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) recomenda a atualização da informação do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e do Folheto Informativo (FI) dos medicamentos que contêm teriflunomida e leflunomida na sua composição:³

FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. – Comissão de Avaliação de Medicamentos
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: infarmed@infarmed.pt

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

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades
nas páginas do Infarmed

no LinkedIn

e Twitter

Para novidades e publicações,
bastam trinta segundos do seu tempo:
registre-se aqui!

Leflunomida ou Teriflunomida

Níveis de cálcio ionizado falsamente diminuídos



Resumo das características do medicamento

4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Interferência com a determinação dos níveis de cálcio ionizado

A medição dos níveis de cálcio ionizado poderá apresentar valores falsamente diminuídos durante o tratamento com leflunomida e/ou teriflunomida (o metabolito ativo da leflunomida), dependendo do tipo de analisador de cálcio ionizado utilizado (por exemplo, analisador de gases no sangue). Por conseguinte, é necessário questionar a plausibilidade dos níveis diminuídos de cálcio ionizado observados nos doentes com tratamento com leflunomida ou teriflunomida. Em caso de medições dúbias, é recomendado determinar a concentração sérica de cálcio ajustada pela albumina total.

Elsa de Fátima Costa

Referências

¹ Verhoeven Y et al. Falsely decreased ionized calcium levels in kidney transplant recipients with polyomavirus-associated nephropathy treated with leflunomide. *Transpl Int.* 2015 Jul;28(7):874-5.

² Hubeek I et al. Falsely decreased ionized calcium results due to analytical interference by teriflunomide, the active metabolite of leflunomide (Arava®). *Clin Chem Lab Med.* 2012 Feb 10;50(4):755-6.

³ PRAC recommendations on safety signals – Adopted at the 3-6 April 2017 PRAC meeting: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/05/WC500226577.pdf

Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no **Infomed**



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil Mylan (emtricitabina + tenofovir)	<p>Materiais educativos dirigidos aos profissionais de saúde</p> <p>Brochura educativa para os médicos prescritores sobre a PrEP – 1.ª versão</p> <p>Lista de verificação para os médicos prescritores sobre a PrEP – 1.ª versão</p> <p>Para médicos das especialidades de infecciologia, medicina interna e gastroenterologia.</p> <p>Materiais educativos dirigidos ao público</p> <p>Cartão de memória – 1.ª versão</p> <p>Brochura educativa para indivíduos em risco sobre a PrEP – 1.ª versão</p> <p>Publicados a 31-08-2017</p>
Exjade (desferasirox)	<p>Materiais educativos dirigidos aos profissionais de saúde</p> <p>Guia para o profissional de saúde – 3.ª versão</p> <p>Carta a comunicar a disponibilização da nova formulação, nova posologia e novo método de administração - risco de erro de medicação – 1.ª versão</p> <p>Para médicos imuno-hemoterapeutas, hematologistas e pediatras.</p> <p>Carta a comunicar a disponibilização da nova formulação nova posologia e novo método de administração - risco de erro de medicação – 1.ª versão</p> <p>Para farmacêuticos hospitalares e de farmácias comunitárias.</p> <p>Carta adicional dirigida aos profissionais de saúde a comunicar a descontinuação dos comprimidos dispersíveis de Exjade – 1.ª versão</p> <p>Para médicos imuno-hemoterapeutas, hematologistas, pediatras e farmacêuticos hospitalares e de farmácias comunitárias.</p> <p>Materiais educativos dirigidos ao público</p> <p>Guia para o doente – 3.ª versão</p> <p>Publicados a 10-08-2017</p>

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed



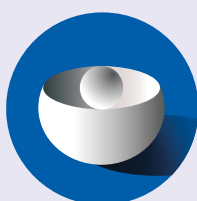
Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Iclusig (ponatinib)	Materiais educacionais dirigidos aos profissionais de saúde Brochura do Profissional de Saúde Para médicos hematologistas, hemato-oncologistas, farmacêuticos hospitalares chefes, farmacêuticos da área de oncologia e investigadores em ensaios com ponatinib. Publicado a 31-08-2017
Keytruda (pembrolizumab)	Materiais educacionais dirigidos aos profissionais de saúde Brochura de Perguntas Frequentes para os Profissionais de Saúde – 4.ª versão Para médicos oncologistas, dermatologistas, pneumologistas, hematologistas, bem como para enfermeiros chefes de hospital de dia envolvidos no tratamento do melanoma avançado, cancro de pulmão e linfoma de Hodgkin e para diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares. Materiais educacionais dirigidos ao público Brochura de Informação para o Doente – 4.ª versão Cartão de alerta para o Doente – 4.ª versão Publicado a 31-08-2017
Soliris (eculizumab)	Materiais educacionais dirigidos aos profissionais de saúde Certificado de revacinação – 2.ª versão Certificado de vacinação – 4.ª versão Para médicos prescritores envolvidos no tratamento com Soliris. Guia do médico para prescrição de Soliris (eculizumab) a doentes com Hemoglobínúria paroxística noturna (HPN) – 5.ª versão Para hematologistas envolvidos no tratamento com Soliris. Guia do médico para prescrição de Soliris (eculizumab) a doentes com Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) – 5.ª versão Para nefrologistas envolvidos no tratamento com Soliris. Materiais educacionais dirigidos ao público Brochura informativa Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) para Doente/ Pais / Cuidadores de Doentes – 5.ª versão Brochura informativa Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa) para Doente / Pais / Cuidadores de Doentes – 4.ª versão Cartão de Informação de Segurança do Doente – 3.ª versão Cartão de segurança do doente (Bebés/Crianças Pequenas) – 1.ª versão Publicados a 16-08-2017
Tenofovir disoproxil Mylan (tenofovir)	Materiais educacionais dirigidos aos profissionais de saúde Recomendações de monitorização renal e gestão dos riscos ósseos em adolescentes com Hepatite B crónica a tomar Tenofovir disoproxil Mylan e posologia nesta população Recomendações de monitorização renal e gestão dos riscos ósseos em adolescentes infetados com VIH a tomar Tenofovir disoproxil Mylan e posologia nesta população Para médicos infeciologistas, internistas, gastroenterologistas e pediatras. Recomendações sobre controlo renal e ajuste posológico em doentes adultos com Hepatite B crónica a tomar Tenofovir disoproxil Mylan Para médicos infeciologistas, internistas e gastroenterologistas. Publicados a 31-08-2017

Materiais Educacionais publicados na ficha do medicamento no Infomed



Medicamento (DCI)	Clique nas hiperligações para consultar
Tenofovir disoproxil Zentiva (tenofovir)	Materiais educacionais dirigidos aos profissionais de saúde Orientações no tratamento de adolescentes com infeção pelo VIH-1 e/ou VHB – 1.ª versão Para médicos infeciologistas, internistas, gastroenterologistas e pediatras. Recomendações sobre o compromisso renal e ajuste posológico em doentes adultos com infeção pelo VIH e/ou com Hepatite B crónica – 1.ª versão Régua de Cálculo da Depuração da Creatinina Para médicos infeciologistas, internistas e gastroenterologistas. Publicados a 1-08-2017

Compilado por Rita Dias



EUROPEAN
MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

A EMA (Agência Europeia do Medicamento) está a promover um **inquérito** para melhor compreender o nível de conhecimento dos processos para notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) e o modo como essas reações são notificadas por doentes/consumidores e profissionais de saúde.

Os resultados serão analisados pela EMA e será disponibilizado à Comissão Europeia (DG SANTE) um relatório contendo informação agregada, o qual será posteriormente divulgado ao público.

Este inquérito, disponível em português, tem 10 perguntas e levará aproximadamente 5 a 10 minutos do seu tempo a responder. Da experiência do Boletim, pode inclusivamente ser preenchido em 3 ou 4 minutos.

Participe também! Basta clicar [aqui](#).

O que significam?



AIM Autorização de Introdução no Mercado – em inglês **MA** *Marketing Authorisation*

EMA Agência Europeia do Medicamento – do inglês *European Medicines Agency*

FI Folheto Informativo – em inglês *PIL Patient Information Leaflet*

PRAC Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (da EMA) – do inglês *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

RAM Reação Adversa a Medicamentos – em inglês **ADR** *Adverse Drug Reaction*

RCM Resumo das Características do Medicamento – em inglês **SmPC** *Summary of Product Characteristics*