

CENTRUL DE CERCETĂRI PRIVIND INFORMAREA ASUPRA MEDICAMENTULUI

"Cunoaștere prin cercetare, informație obiectivă despre medicament"

CiM



Buletin de Farmacovigilență

Nr.3 / An2 (2011) / Trimestrul 3

Interacțiunile medicamentoase ale Acenocumarolului

Interacțiunea unor medicamente cu usturoiul (*Allium sativum* L.) și suplimentele alimentare pe bază de usturoi

Food and Drug Administration adaugă noi medicamente pe lista de supraveghere

Agenția Europeană a Medicamentului suspendă medicamentele cu administrare orală ce conțin bufloamedil

Specialitățile care conțin antihistaminice H1 de generație 1 și fenspiridă sunt contraindicate copiilor mai mici de 2 ani

Evaluarea riscului de cancer de vezică asociat cu administrarea cronică a Pioglitazonei

Prasugrel – reacții de hipersensibilitate

Yasmin, risc crescut de tromboembolism comparativ cu anticoncepționalele care conțin levonorgestrel

Contribuția pacienților la sistemul de raportare a reacțiilor adverse



Cuprins:

• Informații privind siguranța medicamentelor	1
Interacțiuni medicamentoase	1
- Interacțiunile medicamentoase ale Acenocumarolului	1
- Interacțiunea unor medicamente cu usturoiul (<i>Allium sativum</i> L.) și suplimentele alimentare pe bază de usturoi	3
Atenționări	5
- Food and Drug Administration adaugă noi medicamente pe lista de supraveghere	5
- Agenția Europeană a Medicamentului suspendă medicamentele cu administrare orală ce conțin buflomedil	6
- Specialitățile care conțin antihistaminice H1 de generație 1 și fenspiridă sunt contraindicate copiilor mai mici de 2 ani	6
- Evaluarea riscului de cancer de vezică asociat cu administrarea cronică a Pioglitazonei	7
- Prasugrel – reacții de hipersensibilitate	8
- Yasmin, risc crescut de tromboembolism comparativ cu anticoncepționalele care conțin levonorgestrel	9
• Educațional	10
Contribuția pacienților la sistemul de raportare a reacțiilor adverse	10
• Manifestări științifice viitoare	13
• Link-uri utile	13



Buletinul de Farmacovigilență apare trimestrial și constituie un material informativ și educațional în domeniul farmacovigilenței. Prin aceasta dorim să venim în sprijinul specialiștilor din domeniul sănătății, având ca scop final utilizarea rațională a medicamentelor în interesul sănătății pacienților.

Buletinul de Farmacovigilență poate fi accesat on-line la www.cim.umfcluj.ro

Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului are ca obiectiv principal „promovarea utilizării raționale a medicamentelor prin furnizarea informației despre medicament, informație științifică, obiectivă, actualizată, procesată și evaluată corect”.

Acest obiectiv este realizat prin:

- Publicarea și diseminarea de informații din domeniul medicamentului în rândul specialiștilor din domeniul sănătății și/sau a consumatorilor;
- Elaborarea de răspunsuri la întrebările legate de medicamente, adresate de către specialiștii din domeniul sănătății, folosind o bază de date și o sursă de referință de înaltă calitate;
- Inițierea și desfășurarea de programe educaționale și de cercetare în domeniul farmacovigilenței.

Informații privind siguranța medicamentelor

Interacțiuni medicamentoase

Interacțiunile medicamentoase ale Acenocumarolului

Anticoagulantele orale au fost introduse în terapie la sfârșitul anilor '40 având o utilizare largă și în zilele noastre. Dintre acestea, derivații de cumarină, warfarina și acenocumarolul sunt anticoagulantele orale cele mai utilizate, la noi în țară fiind autorizat doar acenocumarolul. Indicațiile acestor compuși medicamentoși includ prevenirea trombozei asociate fibrilației atriale, bolilor ischemice cerebro-vasculare și cardiace, bolilor arteriale periferice, tromboembolismului venos, tulburărilor cardiace valvulare și valve cardiace artificiale [1, 2].

Derivații de cumarină combină trei caracteristici din cauza cărora necesită atenție suplimentară la asocierea cu alte medicamente: (i) legare de proteinele plasmatiche în procent ridicat, (ii) metabolizare dependentă de citocromul P450 și (iii) indice terapeutic mic. Așadar, mecanismele

prin care acenocumarolul poate interacționa cu alte medicamente pot fi farmacocinetice și farmacodinamice și pot avea ca rezultat creșterea sau scăderea efectului anticoagulant [3].

Interacțiunile acenocumarolului cu alte medicamente se află în capul listei studiilor ce au avut ca subiect interacțiunile medicamentoase cu consecințe clinice [4, 5].

Lista completă a medicamentelor care interacționează cu acenocumarolul numără aproximativ 200 de compuși diferiți. Interacțiunile medicamentoase care se manifestă clinic însă, cu apariția de reacții adverse sunt în număr mai mic conform studiilor efectuate, și sunt listate în tabelul I.

Printre cele mai importante și mai des întâlnite interacțiuni medicamentoase cu consecințe clinice manifestate printr-o reacție adversă sunt cele dintre acenocumarol și antiinflamatoare nesteroidiene sau barbiturice, fibrați, carbamazepină, clopidogrel [4, 5]. Deși numai un număr limitat de interacțiuni medicamentoase au o semnificație clinică majoră, orice tratament poate prezenta riscul unei interacțiuni. Se recomandă ca orice medicament nou introdus în terapie să fie considerat "suspect" până când se stabilește profilul de siguranță al terapiei. Pentru aceasta este necesară supravegherea atentă și regulată a testelor de coagulare (timpul de protrombină TP, raportul INR – International Normalized Ratio) în cazul prescrierii oricărui tratament în combinație cu acenocumarol sau în cazul retragerii unui medicament din terapie [2].

Tabelul I. Acenocumarol - Interacțiuni medicamentoase semnificative clinic [1-5].

Medicament / Clasă terapeutică	Efect	Observații
Agenți citotoxici (ciclofosfamidă, fluorouracil, metotrexat)	Potențarea efectului anticoagulant; apariția hemoragiilor	Deseori poate fi necesară reducerea dozei de anticoagulant.
Amiodaronă	Potențarea efectului anticoagulant; apariția hemoragiilor	Efectele acestei interacțiuni pot apărea târziu și pot persista mult după retragerea amiodaronei.
Antidepresive triciclice și tetraciclice	Potențarea sau scăderea imprevizibilă a TP făcând dificilă menținerea anticoagulării	Se recomandă monitorizarea atentă. Mianserina și maprotilina par a nu interacționa.
Antiinflamatoare nesteroidiene	Există riscul de hemoragie datorită creșterii efectului hipoprotrombinemic al anticoagulantelor orale	Se recomandă administrarea cu prudență a AINS cu monitorizarea răspunsului la terapia anticoagulantă. Mecanismul probabil: eroziune gastrică, inhibarea funcției plachetare.
Aspirină și alți salicilați	Potențarea efectului anticoagulant; risc de 3-5 ori mai mare de apariție a hemoragiilor	Afectarea peretelui stomacal și creșterea timpului de protrombină (TP); apariția efectelor este întârziată.
Azitromicină	Potențarea efectului anticoagulant; severitate moderată	Poate duce la creșteri ale INR, hipoprotrombinemie și sângerări.

Barbiturice	Scăderea efectului anticoagulant	Necesită creșterea dozei de anticoagulant cu 30-60% pentru atingerea efectului anticoagulant.
Carbamazepină	Scăderea efectului anticoagulant	Doza de anticoagulant trebuie dublată.
Chinolone antibacteriene	Efecte rare însă imprevizibile de potențare cu apariția hemoragiilor	Monitorizarea efectelor terapiei anticoagulante la introducerea în terapie a ciprofloxacinei, levofloxacinei, norfloxacinei, ofloxacinei, acidului nalidixic.
Clopidogrel	Potențarea efectului anticoagulant cu risc crescut de sângerare	Se recomandă evitarea utilizării simultane; În cazul în care raportul beneficiu-risc este pozitiv, se recomandă monitorizarea atentă a PT/INR.
Contraceptive orale	Potențarea efectului anticoagulant în cazul acenocumarolului; severitate moderată	Evitarea administrării contraceptivelor orale dacă este posibil sau o ușoară ajustare a dozelor de anticoagulant.
Fibrați (bezafibrat, fenofibrat)	Potențarea efectului anticoagulant; risc de apariție a hemoragiilor	Se impune reducerea dozei de anticoagulant și monitorizarea TP și INR.
Fluconazol	Potențarea efectului anticoagulant; risc crescut de apariție a hemoragiilor	Apariția efectului: întârziată. Monitorizarea atentă a PT /INR cu eventuala retragere a fluconazolului sau cu ajustarea dozelor de anticoagulant.
Fluoxetină	Potențarea efectului anticoagulant; risc crescut de apariție a hemoragiilor	Apariția efectului: întârziată. Monitorizarea PT/INR pe timpul tratamentului cu fluoxetină.
Glucagon	Potențarea efectului anticoagulant	Risc crescut de apariție a hemoragiilor la administrare de glucagon în doze mai mari de 25mg mai mult de 2 zile; se impune monitorizarea PT și ajustarea dozei de anticoagulant.
Hormoni tiroidieni și antitiroidieni	Potențarea efectului anticoagulant; risc de apariție a hemoragiilor	Necesitatea reducerii dozei de anticoagulant pentru evitarea hipoprotrombinemiei și a sângerărilor.
Statine	Potențarea efectului anticoagulant; risc de apariție a hemoragiilor	Reducerea dozei de anticoagulant.
Metronidazol	Potențare marcată a efectului anticoagulant; risc crescut de apariție a hemoragiilor	Se impune reducerea dozei de anticoagulant până la jumătate.
Miconazol	Potențare marcată a efectului anticoagulant la administrare orală de miconazol; risc de apariție a hemoragiilor	S-a observat o creștere a INR la utilizare de miconazol capsule vaginale și cremă.
Omeprazol	Ușoară creștere a TP cu apariția hemoragiilor	Deși omeprazolul administrat în doze normale provoacă modificări ușoare ale răspunsului la terapia anticoagulantă, se recomandă o monitorizare mai atentă la începerea terapiei cu omeprazol.
Paracetamol	Creșterea TP cu riscul apariției hemoragiilor; creșterea incidenței de hemoragii gastrice	Administrarea regulată de doze crescute de paracetamol (peste 2500mg pe săptămână) duce la creșterea valorilor INR; Apariția efectelor: întârziată (1-2 săptămâni); Se impune ajustarea dozelor de anticoagulant sau retragerea paracetamolului.
Rifampicină	Scădere marcată a efectului anticoagulant la 5-7 zile de la introducerea rifampicinei în terapie	Doza de anticoagulant trebuie crescută (de 2 până la 3 ori).
Steroizi anabolizanți	Potențarea efectului anticoagulant; apariția hemoragiilor	Apariția efectelor la 2-3 zile de la asociere.
Sulfonamide (sulfametoxazol-/trimetoprim)	Potențarea efectului anticoagulant; risc de apariție a hemoragiilor	Se impune reducerea dozei de anticoagulant.
Tamoxifen	Potențarea marcată a efectului anticoagulant	Reducerea dozelor de anticoagulant (până la jumătate) pentru a evita apariția hemoragiilor.

Referințe bibliografice:

1. Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf* 1994;10(5):381-94.
2. Sebastian JL, Tresch DD. Use of anticoagulants in older patients. *Drugs&Aging* 2000;16(6):409-435.
3. Baxter K, editor. *Stockley's Drug Interactions*, 8th ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
4. Gagne JJ, Maio V, Rabinowitz C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in regione Emilia-Romagna, Italy. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:141-151.
5. Zhan C, Coreea de Araujo R, Bierman AS, Sangl J, Miller MR, Wickizer SW, Stryer D. Suboptimal prescribing in elderly outpatients: potentially harmful drug-drug and drug-disease combinations. *Journal Am Geriatr Soc* 2005;53:262-267.

AC Drd. Camelia Bucșa



Interacțiunea unor medicamente cu usturoiul (*Allium sativum* L.) și suplimentele alimentare pe bază de usturoi

Este recunoscut faptul că, în ultimii ani, tot mai mulți pacienți apelează la medicina naturistă. Un studiu desfășurat în Statele Unite ale Americii, pe o perioadă de opt ani, a evidențiat faptul că 18% dintre adulții chestionați își administrau produse naturiste concomitent cu medicamentele prescrise de către medic. Conform unui studiu australian, estimările privind utilizarea concomitentă a medicinei complementare și alternative cu medicina alopată au fost de 39% în rândul pacienților care apelează la medicina chineză [1]. Suplimentele alimentare pe bază de usturoi (*Allium sativum* L.), reprezentate de cele mai multe ori de capsulele cu extract uleios de usturoi, se numără

printre produsele naturiste cel mai frecvent cumpărate de către pacienți, îndeosebi datorită utilizării lor în tratamentul hipercolesterolemiei. Totodată, le sunt recunoscute numeroase alte activități biologice:

- activitate antimicrobiană: antiparazitară, antifungică, antibacteriană, antivirală;
- activitate antioxidantă;
- activități anticarcinogenice și antimutagenice;
- efecte legate de afecțiuni cardiovasculare: efect antihipertensiv, efect de prevenire a hiperglicemiei, efect antiagregant plachetar;
- activitate imunomodulatoare [2].

Compușii bioactivi majori din usturoi sunt cei pe bază de sulf - aliina, allicina, diallil disulfidul, diallil sulfidul, S-alil-cisteina, precum și saponinele [3].

O serie de cercetări indică faptul că usturoiul poate potența efectul anticoagulantelor de tipul warfarinei, dar și al aspirinei, existând risc de hemoragie. Astfel, s-au raportat cazurile a doi pacienți care au prezentat niveluri crescute de INR (Raport Normalizat Internațional, reprezentând un test standardizat de măsurare al răspunsului pacientului la tratamentul cu anticoagulante orale), ca urmare a utilizării concomitente a usturoiului și warfarinei. Studii in vitro au demonstrat că uleiul de usturoi inhibă agregarea plachetară indusă de o serie de agenți de agregare, dar rezultatele studiilor clinice care evaluează efectul usturoiului asupra funcției plachetare sunt contradictorii. Un studiu dublu-orb, placebo-controlat, efectuat pe 14 bărbați, a evidențiat faptul că usturoiul nu are un efect semnificativ asupra agregării plachetare. În cazul altor cercetări, ingestia constantă a unor cantități mari de usturoi a inhibat agregarea plachetară, iar consumul uleiului esențial de usturoi a produs inhibarea agregării plachetare la șase adulți sănătoși. Prin urmare, pacienții aflați sub terapie cu anticoagulante, în special warfarină, trebuie avertizați cu privire la posibilul risc de hemoragie în cazul consumului concomitent de usturoi sau al administrării concomitente a unui supliment pe bază de usturoi [4].

Numeroase studii desfășurate au încercat să elucideze mecanismele care stau la baza interacțiunii usturoiului cu medicamentele. Rezultatele unui experiment in vitro, utilizând extracte de *Allium sativum* la o concentrație de 25 mg/ml, au evidențiat proprietăți de inhibare a enzimei CYP3A4. În cadrul aceluiași studiu, testul ATP-azei a arătat că extractele de usturoi inhibă activitatea glicoproteinei P [5].

Un alt mecanism cunoscut are la bază efectul de stimulare exercitat de diallil disulfid

asupra enzimelor de faza a II-a, la nivelul tractului intestinal. O cercetare in vivo pe șobolani a indicat proprietăți de inducție a activității enzimelor chinon-reductază și glutatión S-transferază. Ambele enzime sunt considerate chemoprotectoare față de carcinogeni chimici, dar în special glutatión S-transferaza dezactivează medicamente antitumorale [3].

În cadrul unui studiu randomizat, efectuat pe 12 voluntari sănătoși, acestora li s-au administrat 500 mg extract uleios de usturoi, de trei ori pe zi, timp de 28 de zile, precum și doze unice de cafeină 100 mg, midazolam 8 mg, clorzoxazonă 500 mg și debrisoquină 5 mg, ca medicamente-test pentru evaluarea activității enzimelor CYP1A2, CYP3A4, CYP2E1 și CYP2D6. Uleiul de usturoi a scăzut cu 39% raportul seric 6hidroxiclorzoxazonă/clorzoxazonă, sugerând astfel inhibarea CYP2E1. Acest studiu clinic a fost repetat ulterior, tot pe voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 60 și 76 ani, cărora li s-au administrat aceleași medicamente-test înainte și după administrarea suplimentului cu ulei de usturoi, de trei ori pe zi, timp de 28 de zile. Și în acest caz, rezultatele au indicat o scădere importantă a raportului 6-hidroxiclorzoxazonă/clorzoxazonă (cu 22%), fără o influență semnificativă asupra parametrilor farmacocinetici ai midazolamului, cafeinei și debrisoquinei [6].

Într-un studiu desfășurat pe 10 voluntari sănătoși, subiecților li s-a administrat câte un comprimat pe bază de usturoi (conținând 4,64 mg allicină și 11,2 mg aliină), de două ori pe zi, timp de 21 de zile, împreună cu o doză de 1200 mg de saquinavir (antiretroviral utilizat în terapia HIV și substrat al glicoproteinei P și al CYP3A4), de trei ori pe zi, în ultimele 3 zile de administrare a suplimentului pe bază de usturoi. După o perioadă de 10 zile, în care preparatul cu usturoi nu s-a administrat, s-a administrat din nou saquinavir, timp de 3 zile, în aceeași doză. Rezultatele au indicat faptul că în prima fază a experimentului, suplimentul alimentar pe bază de usturoi a afectat farmacocinetica saquinavirului, prin scăderea concentrației plasmatiche maxime cu 54% (de la 1190 la 542 mg/ml). După perioada în care suplimentul cu usturoi nu s-a administrat, C_{max} a saquinavirului a revenit la 61% din valoarea inițială [7].

Luând în considerare cercetările prezentate anterior, până la obținerea unor informații mai exacte, este recomandabil ca pacienții care urmează tratamente cu medicamente substrat ale CYP2E1, CYP3A4 și glicoproteinei P să fie consiliați să evite administrarea concomitentă a

suplimentelor alimentare pe bază de usturoi, respectiv să evite ingestia unor cantități mari de usturoi. De asemenea, având în vedere efectele antihipertensive și de prevenire ale hiperglicemiei pe care usturoiul le posedă, aceeași recomandare trebuie făcută și pacienților care urmează o terapie antihipertensivă sau antidiabetică.

Referințe bibliografice:

1. Jun Tze S, Mohd Baidi B, Hooi Hoon A, Yu Hoe L. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract* 2006;12:236-241.
2. Corzo-Martinez M, Corzo N, Villamiel M. Biological properties of onions and garlic. *Trends Food Sci Technol* 2007;18:609-625.
3. Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res* 2010;62:207-227.
4. Chavez ML, Jordan MA, Chavez PI. Evidence-based drug-herbal interactions. *Life Sci* 2006;78:2146-2157.
5. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci* 2001;4(2):176-184.
6. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005;22:525-539.
7. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:234-238.

Farm. Drd. Anamaria Cozma



Atenționări

Food and Drug Administration adaugă noi medicamente pe lista de supraveghere

Food and Drug Administration (FDA) adaugă noi medicamente pe lista medicamentelor aflate sub monitorizare, din cauza unor posibile riscuri serioase sau noilor informații de siguranță identificate prin intermediul Sistemului de Raportare Spontană a Evenimentelor Adverse (**Adverse Event Reporting System - AERS**) din cadrul agenției.

Lista trimestrială conține nouă medicamente, monitorizate pentru a identifica dacă sunt relaționate cu riscurile posibile raportate prin AERS în perioada 1 octombrie 2010 – 31 decembrie 2010. Dacă după evaluarea suplimentară, FDA determină o asocieră între medicament și risc, vor fi puse în aplicare măsuri precum modificarea prospectului, dezvoltarea unei Strategii de Evaluare și Diminuare a Riscului (Risk Evaluation and Mitigation Strategy

(REMS)) sau colectarea de informații adiționale privind riscul asociat. Prezența unui medicament în această listă nu certifică existența riscului, de aceea medicii nu trebuie să înceteze prescrierea acestor medicamente și nici pacienții nu trebuie să înceteze administrarea acestora.

Medicamentele prezentate în tabel au fost autorizate la nivel european prin procedura centralizată de autorizare și sunt disponibile și pe piața din România.

Pentru lista completă a medicamentelor aflate sub supraveghere, puteți accesa site-ul oficial FDA la adresa:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm249657.htm>

Tabel I. Lista medicamentelor aflate sub supravegherea FDA.

DCI (Denumire comercială, Producător)	Riscuri potențiale
Clorhidrat de dronedaronă (Multaq, Sanofi-Aventis)	Insuficiență hepatică
Produce cu fenofibrat	Scădere paradoxală a HDL-colesterolului
Golimumab (Simponi, Centocor Ortho Biotech)	Reacții de hipersensibilitate și anafilaxie
Clorhidrat de oxycodonă – tablete cu eliberare controlată (Oxycontin, formulare nouă, Purdue Pharma)	Sufocare și obstrucție gastrointestinală
Clorhidrat de sevelamer (Renagel, Genzyme)	Sufocare (obstrucție esofagiană)

Farm. Rezident Irina Cazacu



Agencia Europeană a Medicamentului suspendă medicamentele cu administrare orală ce conțin bufloamedil

Agencia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) suspendă formele farmaceutice cu administrare orală care conțin bufloamedil, în urma recomandărilor Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) din cadrul agenției. Beneficiile acestor medicamente nu depășesc riscurile asupra pacienților. Formele farmaceutice injectabile sunt în curs de evaluare de către CHMP, urmând a fi formulată o opinie și în privința acestora la sfârșitul procesului de evaluare.

Bufloamedilul este utilizat la pacienții cu boală arterială ocluzivă periferică de stadiul II, fiind un agent vasoactiv ce crește fluxul sanguin periferic.

CHMP, în urma examinării datelor existente privind utilizarea bufloamedilului, a constatat existența unor riscuri potențiale neurologice (convulsii, status epilepticus) și cardiace (accelerarea ritmului cardiac, infarct miocardic) grave la pacienții cărora li se administrează forma orală a medicamentului, riscuri prezente în special în caz de supradozare accidentală sau intenționată a medicamentului și în cazul utilizării fără ajustarea dozelor la pacienții cu afectare renală. Chiar dacă în unele state ale Uniunii Europene s-au luat măsuri de reducere a riscurilor, a continuat raportarea reacțiilor adverse grave. De aceea, CHMP a concluzionat că beneficiile administrării formelor farmaceutice cu bufloamedil pe cale orală nu depășesc riscurile și recomandă suspendarea acestor medicamente în Uniunea Europeană.

Recomandări pentru medici prescriptori:

- Întreruperea prescrierii formelor farmaceutice orale cu bufloamedil;
- Scăderea riscului de apariție a bolii arteriale ocluzive periferice prin managementul corect al unor boli precum diabetul zaharat și hipertensiunea arterială.

Farm. Rezident Irina Cazacu

Specialitățile care conțin antihistaminice H1 de generație 1 și fenspiridă sunt contraindicate copiilor mai mici de 2 ani

Reevaluarea de către AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a medicamentelor indicate în tratamentul tusei și afecțiunilor bronșice la copiii mai mici de doi ani a condus la contraindicarea specialităților mucolitice (acetilcisteină, carbocisteină), mucofluidificantelor (benzoat de meglumină) și a helcidinei la copiii mai mici de doi ani. Continuarea acestei reevaluări a determinat AFSSAPS să decidă contraindicarea specialităților cu antihistaminice H1 de primă generație cum ar fi fenotiazinele (prometazina, alimemazina și oxomemazina), clorfeniramina, precum și fenspirida, utilizate în tratamentul tusei.

Analiza datelor de eficacitate și de farmacovigilență a pus în evidență faptul că, pe de o parte aceste medicamente nu au demonstrat o eficacitate acceptabilă, iar pe de altă parte, faptul că au fost asociate cu complicații neuropsihice (convulsii, agitație) și deprimare respiratorie în cazul utilizării la copiii mai mici de doi ani. AFSSAPS scoate în evidență importanța descurajării automedicației și încurajează medicii să reamintească părinților să nu utilizeze astfel de medicamente la copiii mai mici de doi ani doar pentru că le au în casă, deoarece modul de utilizare a medicamentelor diferă în funcție de vârstă.

Pentru a veni în sprijinul medicilor prescriptori, AFSSAPS a pregătit un material informativ asupra modalităților de tratament ale tusei acute la copiii mai mici de doi ani, material care poate fi descărcat de la următoarea adresă: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ecf657dfe8941419fcb04a733964f792.pdf

Pentru informații suplimentare vă rugăm să accesați pagina web a AFSSAPS: <http://www.afssaps.fr/>

Farm. Drd. Cristina Pop

Evaluarea riscului de cancer de vezică asociat cu administrarea cronică a Pioglitazonei

Pioglitazona este un antidiabetic oral din clasa agonistilor selectivi pe receptorul nuclear PPAR-Gamma (receptor gamma activator al proliferării peroxizomale). Printre efectele mediate de acest mecanism se pot enumera:

- scăderea rezistenței la insulină în țesutul adipos, mușchi striati, ficat;
- creșterea transportului glucozei în mușchi și țesutul adipos, prin creșterea sintezei și translocării de forme specifice ale proteinelor transportoare ale glucozei;
- activarea genelor care reglează metabolismul acizilor grași liberi în țesuturile periferice.

Pioglitazona este un antidiabetic oral de rezervă, ce poate fi indicat în caz de eșec sau intoleranță la metformin, sau poate fi asociat terapiei cu metformin sau cu derivați de sulfoniluree, când monoterapia nu conduce la rezultate satisfăcătoare. Pioglitazona se poate asocia și cu insulina.

Pioglitazona a fost autorizată prin procedură europeană centralizată în anul 2000. Pe piața din România sunt autorizate momentan specialitățile: Actos®, Glustin® (pioglitazonă), Competact®, Glubrava® (asociere fixă pioglitazonă și metformin) și Tandemact® (asociere fixă pioglitazonă și glimepirid).

În vederea investigării semnalelor referitoare la un posibil risc de cancer vezical asociat administrării pioglitazonei, în luna martie 2011, Comitetul EMA (European Medicines Agency) pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use=CHMP) a declanșat o evaluare la nivel european a medicamentelor care conțin această substanță medicamentoasă [1].

Agenția Franceză a Medicamentului, în colaborare cu Casa de Asigurări de Sănătate din Franța (Caisse National d'Assurance Maladie) a lansat în aprilie 2011 un studiu retrospectiv, de tip cohortă, care urmărește pacienții diabetici sub tratament cu antidiabetice orale [2]. Este cel mai vast studiu realizat pe acest subiect. Obiectivul principal este de a preciza dacă la acești pacienți există o legătură între expunerea la pioglitazonă și riscul crescut de cancer vezical. În studiu a fost inclus un lot de 1.491.060 pacienți diabetici, cu vârste

cuprinse între 40 și 79 de ani, cărora li s-au administrat antidiabetice orale în perioada 2006-2009 [3]. Dintre aceștia, 155.535 au fost tratați cu pioglitazonă. Concluziile acestui studiu arată o creștere a riscului apariției cancerului vezical după utilizarea cronică a pioglitazonei. Această creștere prezintă o relație doză-efect, fiind direct proporțională cu doza zilnică utilizată și cu durata de utilizare [3].

În baza rezultatelor acestui studiu, în data de 9 iunie 2011, autoritățile sanitare franceze au decis retragerea de la comercializare a tuturor produselor care conțin pioglitazonă, considerând că balanța beneficiu-risc înclină în defavoarea menținerii pe piață a acesteia [4].

Cu prilejul întrunirii sale din 20-24 iunie 2011, CHMP a discutat rezultatele studiului retrospectiv de tip cohortă referitor la asocierea tratamentului cu pioglitazonă cu apariția cancerului de vezică urinară, desfășurat în Franța și impactul potențial al studiului asupra utilizării acestor medicamente pe teritoriul întregii Uniuni Europene. Comitetul a considerat că studiul francez a întărit semnalul unui risc ușor crescut de cancer de vezică urinară. Totuși, Comitetul a considerat că studiul a prezentat câteva limitări metodologice, care limitează puterea evidenței furnizate de aceste date epidemiologice. Aceste date vor trebui evaluate în contextul informațiilor globale disponibile [5,6].

În prezent, în vederea evaluării raportului beneficiu/risc al acestei substanțe, CHMP analizează toate datele relevante publicate, inclusiv pe cele din studiile farmacoepidemiologice, datele non-clinice și clinice precum și rapoartele post-autorizare, în care sunt semnalate cazuri de cancer vezical. De asemenea, se va lua în considerare și opinia formulată de Grupul de Consultanță Științifică pentru Diabet/Endocrinologie cu privire la rolul pioglitazonei în tratamentul diabetului [6].

Comitetul a convenit că, în acest stadiu, există încă numeroase aspecte care trebuie soluționate înainte de a putea face recomandări asupra utilizării viitoare a acestor medicamente. Opinia finală privind raportul beneficiu/risc în cazul utilizării pioglitazonei va fi formulată de către comitet la sfârșitul lunii iulie 2011 [6].

Referințe bibliografice

1. European Medicines Agency. Review of pioglitazone-containing medicines started [online]. 2011 March 16 [cited 2011 June 16]. Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001225.jsp&murl=menu_s/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Lettre aux professionnels de santé: Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques (Actos, Competact) [online]. 2011 April [cited 2011 June 16]. Available from: URL: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mise-en-garde-de-l-Afssaps-sur-l-utilisation-de-la-pioglitazone-en-traitement-chronique-chez-les-patients-diabetiques-Actos-R-Competact-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI [online]. 2011 April 7 [cited 2011 June 17]. Available from: URL: http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Suspension de l'utilisation des médicaments contenant de la pioglitazone (Actos, Competact) [online]. 2011 June 9 [cited 2011 June 16]. Available from: URL: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-resume/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communiqué>
5. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale. Comunicat de presă EMA referitor la stadiul actual al evaluării la nivel european a medicamentelor care conțin pioglitazonă, evaluare aflată în curs de desfășurare. Suspendarea utilizării acestor medicamente în Franța pe fondul continuării evaluării pe întregul teritoriu al Uniunii Europene [online]. 2011 June 9 [Cited 2011 June 16]. Available from: URL: http://www.anm.ro/anmdm/_/COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20de%20presa%20EMA%20referitor%20la%20stadiul%20actual%20al%20reevaluării%20europene%20in%20desfasurare%20a%20medicamentelor%20continand%20pioglitazona.doc
6. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale. Comunicatul de presă EMA referitor la stadiul actual al reevaluării în curs de desfășurare a raportului risc/beneficiu al medicamentelor care conțin pioglitazonă. 2011 June 23 [Cited 2011 July 7]. Available from: URL: http://www.anm.ro/anmdm/_/COMUNICATE%20DE%20PRESA/Comunicat%20de%20presa%20EMA%20referitor%20la%20stadiul%20actual%20al%20reevaluării%20raportului%20risc-beneficiu%20al%20medicamentelor%20care%20contin%20pioglitazona.doc

Farm. Drd. Cătălin Aranicu
Conf. Dr. Mariana Palage

Prasugrel – reacții de hipersensibilitate

Prasugrel este substanța medicamentoasă din produsul Efient® comprimate filmate a 5 respectiv 20 mg [1,2].

Prasugrel este o tienopiridină de generația a III-a, care alături de clopidogrel și ticlopidină acționează ca inhibitor al activării și agregării plachetare. Este un antagonist specific și ireversibil al receptorului P2Y12 purinergic, ce este activat de ADP. Cei trei compuși sunt pro-drug-uri ce necesită biotransformări înainte de a-și manifesta efectul. Biodisponibilitatea superioară a prasugrelului este explicată de necesitatea unei singure etape de metabolizare la nivel hepatic, sub influența izoenzimelor CYP450, pentru formarea componentei active. Aceasta se leagă covalent și ireversibil de grupa tiolică a cisteinei, prezentă în structura receptorului. În cazul celorlalți doi compuși, pentru transformarea în componenta activă sunt necesare 2 etape de metabolizare la nivel hepatic. Polimorfismul sistemului enzimatic explică și diferențele individuale de răspuns terapeutic. În cazul prasugrelului efectul se instalează în 1-2 ore după administrarea orală [2,3].

Coadministrarea aspirinei este indicată pentru prevenirea afecțiunilor aterotrombotice, în cazul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST - angină instabilă, infarct miocardic - care urmează să fie supuși unei angioplastii coronariene [2].

Reacțiile adverse semnalate în prospectul de prezentare al EMA sunt: anemii, apariția de hematoame, epistaxis, hemoragii gastrointestinale, înroșirea pielii, hematurie. Totodată este menționat faptul că nu se administrează la pacienții cu sensibilitate la această substanță medicamentoasă [2].

Au fost înregistrate și cazuri de hemoragii, ceea ce a impus precauții în administrarea la pacienții cu hemoragii cerebrale, cu vârstă peste 75 de ani și cu o greutate corporală sub 60 kg.

Studiile post marketing au evidențiat apariția unor cazuri grave de hipersensibilitate, care în unele situații au condus la angioedem. Se estimează că prasugrelul a fost administrat la aproximativ 727.000 pacienți, iar nouă dintre aceștia au prezentat reacții de hipersensibilitate grave. În unele situații reacția adversă a apărut la pacienții cu istoric de hipersensibilitate la clopidogrel, cărora

li s-a înlocuit produsul cu prasugrel, la alții însă, o astfel de sensibilitate nu a fost raportată până în acel moment. Mecanismul prin care prasugrelul determină apariția angioedemului nu este încă cunoscut. Apariția simptomelor poate avea loc imediat sau pe parcursul a câtorva ore de la administrarea produsului, iar în unele cazuri după 5-10 zile de la administrare. În acest context se impune o bună informare a medicilor care prescriu această substanță medicamentoasă, dar și a pacienților [2].

Informarea corpului medical:

- Medicii care prescriu acest medicament trebuie să fie avertizați asupra riscului de apariție a hipersensibilității la prasugrel, iar aceștia trebuie să monitorizeze toți pacienții aflați sub terapie cu această substanță medicamentoasă;
- Pacienții vor fi informați asupra riscului de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv a angioedemului;
- Orice reacție adversă datorată prasugrelului trebuie raportată.

Atenționarea pacienților:

- Pacienții trebuie să informeze medicul dacă prezintă simptome ce ar putea sugera o reacție de hipersensibilitate sau o reacție alergică: edem al feței, gâtului, limbii, buzelor, înroșirea pielii cu mâncărime, sau o respirație rapidă și scurtă.

Referințe bibliografice:

1. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
2. Drug Safety Update May 2011 vol 4, issue 10. Prasugrel: rare but serious hypersensitivity reactions. 2011 May [Cited 2011 June 16]. Available from URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con117355.pdf>
3. Carlos Felipe Barrera-Ramírez, Luis Ramón Pineda-Pompa, and Carlos E. Guzmán-Rodríguez. On the Metabolism of Prasugrel. Rev Esp Cardiol 2011

Conf. Dr. Mariana Palage
Farm. Drd. Cătălin Aranicu



Yasmin®, risc crescut de tromboembolism comparativ cu anticoncepționalele care conțin levonorgestrel

Yasmin® este un contraceptiv oral combinat (COC) de primă generație care conține drospirenonă ca și componentă progestativă. Studiile epidemiologice au arătat că riscul apariției trombozei venoase profunde (TVP) în rândul femeilor care folosesc COC cu drospirenonă este mai mare decât în cazul celor care folosesc COC cu levonorgestrel (considerate a fi de generația a doua) și la fel de mare ca în cazul celor care folosesc COC cu desogestrel sau gestoden (considerate a fi de generația a treia).

Yasmin® a fost autorizat în anul 2000 și începând cu punerea sa pe piață s-au adunat informații cu privire la riscul apariției TVP.

Rezultatele a două studii prospective de tip cohortă au arătat că nu există diferențe între riscul apariției TVP la Yasmin® și alte COC cu levonorgestrel sau alt progestativ asociat. Cu toate acestea, în 2009, două studii, unul de tip cohortă efectuat în Danemarca și un altul de tip caz-control efectuat în Olanda, au arătat că COC cu drospirenonă au un risc mai mare de apariție a TVP comparativ cu COC care conțin levonorgestrel. Alte studii publicate recent, unul care a folosit baza de date US PharMEtrics și celălalt baza de date UK General Practice Research, au avut aceleași rezultate ca și studiile făcute în Danemarca și Olanda. Deși toate studiile epidemiologice au anumite limitări, rezultatele disponibile până în momentul de față arată că COC cu drospirenonă au un risc mai mare de apariție a TVP comparativ cu cele care conțin levonorgestrel, sugerându-se chiar că riscul este asemănător celor care conțin desogestrel sau gestoden.

Riscul de apariție a TVP în timpul folosirii contraceptivului Yasmin® rămâne foarte mic, mai mic decât riscul de apariție a TVP asociat sarcinii. Se atenționează medicii prescriptori asupra anumitor aspecte:

- Prescrierea oricărui COC se face cu precauție la femeile cu IMC > 30 sau la cele care au un risc crescut de apariție a TVP;
- COC cu levonorgestrel sunt cele mai sigure dintre toate COC și au cel mai mic risc trombotic, astfel pot fi recomandate femeilor care încep o metodă de contracepție sau vor să o schimbe;

- Prescrierea anticoncepționalelor se face ținând cont de particularitățile fiecărei paciente;
- Nu există motive de întrerupere a tratamentului la femeile care iau COC cu drospirenonă sau alte COC pe baza acestor descoperiri.

Pentru mai multe informații puteți consulta:

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con120237.pdf>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm211766.htm>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf

Farm. Rezident Sînziana Cetean

Vă reamintim că orice efect advers la medicamente poate fi raportat fie direct la Agenția Națională a Medicamentului prin intermediul formularului special de raportare, fie prin intermediul formularului de raportare existent pe pagina web a Centrului de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului pe adresa www.ccim.umfcluj.ro.



Educațional

Contribuția pacienților la sistemul de raportare a reacțiilor adverse

Sistemele de raportare spontană (SRS) reprezintă metoda principală de colectare a informației referitoare la siguranța medicamentelor după autorizarea acestora pentru punere pe piață. Sistemele de raportare spontană permit medicilor, și mai nou tot în mai multe țări, farmaciștilor și pacienților să raporteze reacțiile adverse suspectate unui centru de farmacovigilență. Atribuția centrelor de farmacovigilență este de a colecta și analiza rapoartele de reacții adverse la medicamente primite și de a informa atât compania farmaceutică producătoare cât și publicul larg de apariția unui potențial risc atunci când baza de date în care reacțiile adverse sunt stocate generează un semnal. Utilizarea sistemelor de raportare spontană permite monitorizarea tuturor medicamentelor de pe piață, pe întreaga durată a existenței lor, fără a presupune costuri ridicate. Principala limitare a acestor sisteme o reprezintă nivelul scăzut de raportare.

Până nu demult, medicii erau singurii care puteau să raporteze reacții adverse în cadrul sistemului de raportare spontană, considerându-se că sunt cei mai în măsură să aprecieze dacă un anumit simptom este cauzat de patologia pacientului sau de un medicament. Acest lucru era argumentat de faptul că, acceptând raportări doar de la medici, se va putea asigura informație de calitate, evitându-se astfel raportarea asocierilor întâmplătoare, nerelaționate cu medicamentele. Studiile au demonstrat însă, că până la 57% din reacțiile adverse ce apar la pacienții tratați în ambulator nu sunt recunoscute de către medici la internarea pacienților și că nivelul de raportare a reacțiilor adverse de către profesioniștii din domeniul sănătății este scăzut [1, 2].

Astfel că, în ultimii ani, s-a pus în discuție contribuția pacienților la sistemul de raportare a reacțiilor adverse. Unul dintre argumentele care a susținut necesitatea introducerii raportării de către pacienți, este nivelul scăzut al raportărilor întâlnit în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății. Alt argument în favoarea raportării reacțiilor adverse

direct de către pacienți este posibilitatea detectării mai timpurii a reacțiilor adverse sau a detectării acelor reacții adverse care scapă atenției medicului [3, 4]. Pe de altă parte, faptul că pacienții ar trebui să poată raporta reacțiile adverse ale medicamentelor, este perfect justificat deoarece ei sunt cei care experimentează aceste evenimente adverse la utilizarea medicamentelor. Raportarea reacțiilor adverse de către specialiștii din domeniul sănătății constituie de fapt o interpretare a descrierii unor simptome, descriere furnizată de către pacienți, însoțită de teste diagnostice obiective. A fost însă subliniat, chiar de către pacienți, faptul că, din diferite motive, medicii de multe ori nu raportează mai departe către centrele de farmacovigilență reacțiile adverse descrise de către aceștia [5]. Acest lucru poate fi explicat prin diferența de percepție dintre medici și pacienți, a naturii, severității și gravității reacțiilor adverse.

Medicii raportează de cele mai multe ori reacții adverse severe și/sau grave, iar pacienții raportează reacții adverse mai puțin grave însă supărătoare, care le afectează calitatea vieții și care pot duce la non-aderență la tratament, reacții ce trec în general neobservate de către medicul curant în cazul în care pacientul nu le menționează. Un studiu recent a demonstrat că profesioniștii din domeniul medical au considerat că anticoagulantele sunt medicamentele cel mai frecvent asociate cu un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse, iar pacienții au considerat că hipnoinductoarele, anxioliticele și antidepresivele sunt medicamentele cel mai frecvent implicate în apariția reacțiilor adverse [4]. Date suplimentare, care să confirme această opinie a pacienților, vin din evaluarea reacțiilor adverse din cadrul sistemelor ce permit raportarea de către pacienți, implementate în Olanda, Danemarca și Suedia, unde printre cele mai frecvente reacții adverse raportate de către aceștia se numără cele la antidepresive [6].

Pacienții pot oferi informații despre reacțiile adverse ale medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (OTC-uri), despre a căror utilizare medicul poate să nu fie informat, cazul automedicației. De asemenea pacienții pot oferi în timp util informații despre reacțiile adverse ale medicamentelor nou autorizate dacă autoritățile sau profesioniștii din domeniul medical, printr-o bună comunicare, atenționează pacienții de eventualele riscuri și îi consiliază să își monitorizeze cu atenție răspunsul la tratamentul cu un anumit medicament. Deoarece reacțiile

adverse pot afecta calitatea vieții, preocuparea în ceea ce privește siguranța unui medicament este și a pacientului, deci acesta poate fi un partener în cadrul activității de farmacovigilență [7]. În ceea ce privește principalele două motive de îngrijorare exprimate, referitoare la calitatea și acuratețea rapoartelor de reacții adverse completate de pacienți, Van Grootheest și colaboratorii au afirmat că în ceea ce privește calitatea, acestea nu diferă de rapoartele medicilor. Aceștia argumentează prin faptul că, informația dintr-un raport dă calitatea acestuia și pentru a face un raport util, este nevoie de un minim de informație care, dacă este corespunzător cerută, va exista în respectivul raport [8]. În ceea ce privește acuratețea, a fost demonstrat că pacienții sunt capabili să diferențieze simptomele unei afecțiuni de care suferă de posibilele reacții adverse la un medicament din terapie [9].

Au fost propuse astfel diferite sisteme și metode care să permită pacienților să raporteze evenimente adverse ce le asociază cu administrarea unui medicament, sisteme care să permită identificarea și caracterizarea reacțiilor adverse noi, sau a celor ce apar cu o frecvență crescută, fiind percepute ca supărătoare/ neplăcute pentru pacienți și care pot duce la non-aderență la tratament.

În Danemarca, Marea Britanie, Statele Unite și în Canada sistemul utilizat este unul de raportare directă către centrele de farmacovigilență, sistem în care pacienții pot raporta fie telefonic, fie pe un formular electronic prin internet, fie pe hârtie prin poștă. În Danemarca formularul de raportare pentru pacienți este același cu cel utilizat de către personalul medical. În Australia sistemul este unul indirect, în care pacienții raportează telefonic către centre specializate, operate de farmaciști, iar aceștia raportează mai departe. În Suedia raportarea se face tot în mod indirect, către un centru condus de către o organizație de pacienți (KILEN), iar în Olanda pacienții pot raporta utilizând ambele metode (raportare directă sau indirectă) [5].

În România, Centrul Național de Farmacovigilență din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), cu atribuții în primirea și evaluarea tuturor datelor de farmacovigilență, "trebuie să desfășoare toate activitățile adecvate de farmacovigilență, inclusiv ... facilitarea raportării corespunzătoare a reacțiilor adverse de către pacienți direct către ANM sau prin

intermediul organizațiilor de pacienți sau al personalului medical, în concordanță cu cerințele sistemului național de farmacovigilență” [10].

La Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului pacienții pot de asemenea raporta un eveniment advers suspectat, prin formular online, pe site-ul centrului www.cim.umfcluj.ro (la rubrica “Raportează un efect advers!”). Personalul centrului va transmite în regim de urgență și maximă confidențialitate către ANMDM toate reacțiile adverse grave raportate de către pacienți.

Utilizarea medicamentelor într-un mod rațional și sigur de către pacienți constituie scopul final al întregii activități de farmacovigilență. Prin raportarea evenimentelor adverse direct de către pacienți se poate ajunge la o mai bună înțelegere a experiențelor ce pot constitui reacții adverse la un medicament, iar eficiența sistemelor de farmacovigilență ar putea fi crescută prin compensarea efectelor nivelului scăzut de raportare întâlnit în rândul personalului medical. Succesul sistemului de raportare spontană a reacțiilor adverse depinde însă de participarea activă a tuturor celor care raportează.

Referințe bibliografice:

1. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S et al. Lack of Awareness of Community-Acquired Adverse Drug Reactions Upon Hospital Admission, *Drug Saf* 2003; 26 (5): 353-362
2. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *Drug Saf* 2006; 29 (5): 385-396
3. Fernandopulle RBM, Weerasuriya K. What Can Consumer Adverse Drug Reporting Add to Existing Health Professional-Based Systems? Focus on the Developing World. *Drug Saf* 2003; 26 (4): 219-225
4. Bongard V, Menard-Tache S, Bagheri H, Kabiri K, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 433-436
5. Blekinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63 (2): 148-156
6. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands. Three Years of Experience. *Drug Saf* 2008; 31 (6): 515-524
7. Van Grootheest K, de Jong-van den Berg L. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3(4): 363-368
8. Van Grootheest K, de Graaf L, de Jong-van den Berg L. Consumer Adverse Drug Reaction Reporting. A New Step in Pharmacovigilance? *Drug Saf* 2003; 26 (4): 211-217
9. Fisher S, Bryant SG. Postmarketing-surveillance: Accuracy of patient drug attribution judgments. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 102-107
10. Agenția Națională a Medicamentului. Buletin informativ

2008; An. 10, Nr. 1(37), trim. I. HOTĂRÂREA Nr. 24/28.09.2007 referitoare la aprobarea Ghidului privind procedura care trebuie urmată de către autoritățile competente în desfășurarea activității de farmacovigilență

CS Dr. Andreea Farcaș



MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE VIITOARE

- **14-17 August 2011** - 27th ICPE: International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. Chicago, USA.
<http://www.pharmacoepi.org/meetings/27thconf/index.cfm>
- **2-8 Septembrie 2011** - 71st International Congress of FIP. Hyderabad, India
<http://www.fip.org/hyderabad2011/>
- **11-13 Octombrie 2011** - Effective communications in pharmacovigilance. Accra, Ghana.
<http://www.who-umc.org/>
- **26-28 Octombrie 2011** - IsoP Annual Meeting "Next stop: Istanbul - Bridging the continents!". Istanbul, Turcia.
<http://www.isoponline.org/>
- **28-30 Octombrie 2011** - The 6th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (ACPE); Annual Meeting of the Committee of Pharmacoepidemiology of Chinese Pharmaceutical Association (AMCP-CPA). Beijing, China.
<http://www.acpe-beijing.org/>

LINK-URI UTILE

Agenția Națională a Medicamentului	www.anm.ro
Ministerul Sănătății	www.ms.ro
Agenția Europeană a Medicamentului	www.ema.europa.eu
ENCePP	www.encepp.eu
Societatea Internațională de Farmacovigilență	www.isoponline.org
Societatea Internațională de Farmacoepidemiologie	www.pharmacoepi.org
FDA	www.fda.gov

Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului:

- vă stă la dispoziție cu informații obiective despre medicamente pe adresa de e-mail cim@umfcluj.ro sau la rubrica "Adresează o întrebare" de pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro

- încurajează raportarea de reacții adverse la rubrica "Raportează un efect advers!" pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro



Echipa de redacție

Redactor șef

Prof. Dr. Marius Bojiță

Consiliul redacțional/ științific

Conf. Dr. Cristina Mogoșan

Conf. Dr. Mariana Palage

Șef lucrări Dr. Oliviu Voștinaru

Echipa redacțională

CS Dr. Andreea Farcaș

AC Drd. Camelia Bucșa

Farm. Drd. Cristina Pop

Farm. Drd. Anamaria Cozma

Farm. Drd. Cătălin Araniciu

Farm. rezident Irina Cazacu

Farm. rezident Sînziana Cetean



CENTRUL DE CERCETĂRI PRIVIND INFORMAREA ASUPRA MEDICAMENTULUI

Str. Louis Pasteur Nr. 6 / 400349 / Cluj-Napoca

tel/fax: 0264 430368

e-mail: cim@umfcluj.ro

www.cim.umfcluj.ro