

Trimestrul 1
Nr.1/An 5 (2014)



BULETIN DE FARMACOVIGILENȚĂ



Buletinul de Farmacovigilență

apare trimestrial și constituie un material informativ și educațional în domeniul farmacovigilenței. Prin acesta dorim să venim în sprijinul profesioniștilor din domeniul sănătății, având ca scop final utilizarea rațională a medicamentelor în interesul sănătății pacienților. Buletinul de Farmacovigilență poate fi accesat online la www.cim.umfcluj.ro

Cuprins

Potențiale interacțiuni între medicamente și sucul de portocale	2
Noi recomandări la administrarea zolpidemului	3
PRAC recomandă restricționarea utilizării domperidonului	4
Medicamentele Protelos® și Osseor® rămân în continuare pe piață	5
Prasugrel: risc crescut de hemoragie	6
Revizuirea prospectului pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen	7

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 profesioniștilor din domeniul sănătății și/sau a consumatorilor;
- Elaborarea de răspunsuri la întrebările legate de medicamente, adresate de către profesioniștii 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.

Potențiale interacțiuni între medicamente și sucul de portocale (*Citrus sinensis*)



Studii recente au evidențiat un efect inhibitor al sucului de portocale asupra efluxului medicamentelor mediat de glicoproteina P (P-gp). Un exemplu în acest sens este cel al unui studiu clinic în care sucul de portocale (800 ml, servit într-un interval de 195 minute) administrat cu o doză unică de pravastatină (10 mg) ca substrat P-gp a determinat o creștere cu 50% a AUC (aria de sub curba concentrației plasmatice în timp) a pravastatinei raportat la cazul administrării aceleiași substanțe cu apă [1]. Printre inhibitorii P-gp care au fost identificați în sucul de portocale se numără 3,3',4',5,6,7,8-heptametoxiflavona, tangeretina și nobiletina [2].

De asemenea, s-a observat că sucul de portocale, îndeosebi prin componentul naringină, este un inhibitor *in vitro* al activității transportorilor OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) [3]. În acest context, s-a raportat că absorbția glibenclamidului mediată de OATP-B a fost inhibată semnificativ *in vitro* de un suc de portocale de concentrație 5%, sugerând că sucul de portocale ar putea reduce absorbția intestinală a diferitelor substraturi OATP-B (exemple: digoxin, benzilpenicilină, hormoni conjugați) cu scăderea concentrației acestora în sânge [4]. Totodată, sucul de portocale a dovedit capacitatea de a reduce semnificativ (cu 22 până la 83%) expunerea sistemică la fexofenadină, atenolol și celiprolol. O scădere a AUC de până la 38% s-a observat și în cazul ciprofloxacinei și levofloxacinei administrate cu suc de portocale clasic sau fortifiat cu calciu. Aceste interacțiuni ar putea implica inhibarea OATP intestinal de către sucul de portocale, luând în considerare că fexofenadină, levofloxacina și celiprololul au fost evidențiate *in vitro* ca substraturi OATP [1].

În continuare, studii *in vivo* au dovedit absența unui efect inhibitor al diferitelor tipuri de suc de portocale asupra activității CYP3A4 [1]. Totuși, s-a demonstrat că sucul obținut din portocale de Sevilla poate afecta farmacocinetica substraturilor CYP3A4. Astfel, consumul a 240 ml din acest suc a determinat o creștere cu 76% a AUC a felodipinei (10 mg/zi), comparativ cu aportul sucului clasic de portocale. S-a emis ipoteza că la baza acestui efect stă inactivarea CYP3A4 intestinal sub acțiunea bergamotinei și 6',7'-dihidroxibergamotinei, flavonoide prezente în concentrații importante în portocalele de Sevilla [2].

Autorii studiilor anterior menționate subliniază importanța continuării cercetărilor privind interacțiunile dintre medicamente și sucul de portocale, cu scopul prevenirii unor consecințe clinice nedorite.

Asist. Dr. Anamaria

Cozma, Conf. Dr. Lorena

Filip, Prof. Dr. Doina

Miere

Referințe bibliografice:

1.Won CS et al. Curr Drug Metab 2010; 11(9):778-792.

2.Rodríguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J. Intech 2013; 1:1-34.

3.Farkas D, Greenblatt DJ. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008; 4:381-393.

4.Satoh H et al. Drug Metab Dispos 2005; 33:518-523.

Noi recomandări pentru reducerea riscului de scădere a capacității de a conduce vehicule și a capacității de concentrare după utilizarea de zolpidem

Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului din cadrul EMA a finalizat evaluarea produselor medicamentoase ce conțin zolpidem, utilizate în tratamentul pe termen scurt al insomniei.

Evaluarea zolpidemului a fost inițiată în urma unor rapoarte referitoare la afectarea capacității de a conduce vehicule și la accidente în trafic în dimineața de după administrarea zolpidemului. Se cunoaște faptul că zolpidemul poate cauza somnolență și reflexe întârziate după administrare, ceea ce poate conduce la un risc crescut de accidente în trafic, iar informațiile din cadrul rezumatului caracteristicilor produselor cu zolpidem atenționau asupra acestui risc. Cu toate acestea s-a considerat necesară o reevaluare a datelor existente și informațiilor suplimentare referitoare la beneficiile și riscurile asociate zolpidemului.

Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului (PRAC), în urma evaluării efectuate, recomandă modificarea informațiilor despre produs din autorizația de punere pe piață, cu sublinierea suplimentară a riscului de afectare a capacității de a conduce vehicule și riscului de vigilență scăzută și cu întărirea atenționărilor și precauțiilor menite să minimizeze aceste riscuri. Suplimentar, PRAC recomandă:

- Doza zilnică de zolpidem rămâne cea de 10 mg și această doză nu trebuie depășită;
- Pacienții trebuie să utilizeze cea mai mică doză eficientă, într-o singură administrare înainte de a merge la culcare și administrarea nu trebuie repetată pe timpul nopții;
- În cazul pacienților vârstnici și a celor cu afectare hepatică doza zilnică recomandată rămâne cea de 5 mg pe zi;
- Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să efectueze alte activități ce necesită stare de vigilență, decât dacă au trecut 8 ore de la administrarea zolpidemului;
- Zolpidem nu trebuie administrat cu alte medicamente ce au efect deprimant asupra sistemului nervos central;
- În timpul terapiei cu zolpidem trebuie evitat consumul de alcool sau de alte substanțe cu efect asupra funcției cognitive.

CS III Dr. Andreea Farcaș

Referințe:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002037.jsp&mid=WC01ac058004d5c1

PRAC recomandă restricționarea utilizării domperidonului

Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului (PRAC) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului (EMA), a reevaluat datele din studii clinice, rapoarte de reacții adverse, date experimentale și alte informații externe referitoare la medicamentele care conțin domperidon.

Domperidonul este un medicament autorizat prin procedură națională în țările membre UE, pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor de diferite etiologii, dar și pentru balonări, disconfort și pirozis. Forma injectabilă a acestui medicament a fost retrasă de pe piață în 1985 datorită efectelor adverse la nivel cardiac. Tot datorită unor efecte adverse grave la nivel cardiac (prelungirea intervalului QT) domperidonul a fost evaluat de Comitetul pentru Farmacovigilență al EMA în 2011, iar informațiile referitoare la produs au fost actualizate atunci cu recomandarea ca domperidonul să fie utilizat cu precauție în cazul pacienților cardiaci. Deoarece cazurile de efecte adverse la nivel cardiac au continuat să apară, PRAC a reevaluat domperidonul concluzionând că utilizarea acestuia este asociată cu creșterea ușoară a riscului de efecte adverse la nivel cardiac care ar putea pune în pericol viața pacientului. În continuare însă, beneficiile domperidonului depășesc riscurile și se recomandă următoarele măsuri:

- Doza recomandată de domperidon să nu depășească 3x10mg/zi în cazul adulților și copiilor cu greutatea mai mare de 35kg (comprimate sau supozitoare);
- Doza recomandată de domperidon în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea mai mică de 35kg să fie de 0,25mg/kg corp de maximum 3 ori pe zi;
- În ambalajul produsului cu formulare lichidă să existe dispozitive de măsurare precisă a lichidului;
- Medicamentul nu ar trebui să fie folosit pe o perioadă mai lungă de o săptămână;
- Domperidon nu ar trebui să mai fie utilizat pentru balonări și pirozis;
- Domperidon nu ar trebui administrat pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, celor care prezintă tulburări de activitate electrică cardiacă sau de ritm cardiac sau celor care prezintă risc crescut pentru aceste tulburări;
- Domperidon nu ar trebui utilizat împreună cu alte medicamente care ar putea avea efecte similare la nivel cardiac sau medicamente care scad eliminarea domperidonului crescând astfel riscul de efecte adverse;
- Comprimatele de domperidon care conțin o doză de 20mg, supozitoarele de 10mg și de 60mg precum și combinațiile cu cinarizină ar trebui retrase de pe piață;
- Efectuarea de studii suplimentare privitoare la eficacitatea domperidonului la copii și eficacitatea supozitoarelor.

Farm. Dr. Camelia Bucșa

Referințe:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/03/news_detail_002039.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Medicamentele Protelos® și Osseor® rămân în continuare pe piața farmaceutică

Medicamentele Protelos® și Osseor® conțin ranelat de stronțiu și au fost autorizate în Uniunea Europeană în anul 2004 pentru tratamentul osteoporozei la femeile în perioada postmenopauză pentru a reduce riscul de fractură de șold sau de coloană vertebrală. În anul 2012, autorizația a fost extinsă și pentru tratamentul osteoporozei la bărbații cu risc crescut de fracturi.

În martie 2012, Agenția Europeană a Medicamentului (EMA = European Medicines Agency) a emis recomandarea ca medicamentele să nu fie folosite la pacienții cu tromboze sau istoric de tromboze și nici la pacienții imobilizați. Totodată au fost incluse în Rezumatele Caracteristicilor Produselor avertizări privind riscul de reacții adverse cutanate grave.

În aprilie 2013, EMA a restricționat utilizarea acestor medicamente și la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare și recomandă utilizarea doar la femei în perioada postmenopauză și bărbați cu osteoporoză severă cu risc crescut de fracturi.

În ianuarie 2014, Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului din cadrul EMA a recomandat suspendarea utilizării medicamentelor ce conțin ranelat de stronțiu în tratamentul osteoporozei din cauza riscului crescut de afectare cardiacă severă, urmând ca opinia finală privind această recomandare să fie acordată de Comitetul pentru Produse Medicinale de Uz Uman (CHMP) din cadrul agenției.

La data de 21 februarie 2014, EMA recomandă menținerea autorizației pentru aceste medicamente, dar cu mai multe restricții la utilizare. Decizia se bazează pe analiza datelor studiilor randomizate pe aproximativ 7.500 femei în perioada postmenopauză cu osteoporoză. Rezultatele au arătat un risc crescut de infarct miocardic (1.7 versus 1.1%) și un risc crescut de evenimente tromboembolice (1.9 versus 1.3%) la utilizarea ranelatului de stronțiu în comparație cu placebo. Datele disponibile nu au sugerat un risc cardiovascular crescut pentru pacienții fără istoric de afectare cardiacă ischemică, boală arterială periferică sau afectare cerebrovasculară, sau la cei fără hipertensiune arterială necontrolată. Rezultatele privind eficacitatea arată beneficii ale medicamentului în prevenirea fracturilor, inclusiv la pacienții cu risc înalt.

Recomandările pentru profesioniștii din domeniul sănătății includ:

- Medicamentele Protelos® și Osseor® trebuie utilizate doar în tratamentul osteoporozei severe la femeile în perioada postmenopauză cu risc înalt de fracturi, pentru care tratamentul cu alte produse medicamentoase aprobate pentru tratamentul osteoporozei nu a fost posibil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.
- Aceste medicamente nu trebuie utilizate la pacienții cu afectare cardiacă ischemică, boală arterială periferică sau la cei cu hipertensiune arterială necontrolată, în prezent sau în antecedente, iar dacă pacienții dezvoltă aceste afecțiuni în timpul tratamentului, acesta trebuie oprit.
- Trebuie stabilită balanța beneficiu-risc în cazul fiecărui pacient înainte de prescrierea medicamentelor, iar riscul cardiovascular trebuie evaluat înainte de începerea tratamentului și în mod regulat la fiecare 6-12 luni.
- Pacienții aflați în prezent sub tratament cu Protelos® sau Osseor® necesită reevaluare.

Asist. Univ. Irina Cazacu

Referințe:

European Medicines Agency. Press release (21/02/2014). European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. Articol disponibil la adresa: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_quality_updates/2014/02/WC5012975.pdf

European Medicines Agency. Press release (10/01/2014). PRAC recommends suspending use of Protelos/Osseor. Articol disponibil la adresa: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/01/WC5012975.pdf

European Medicines Agency. Press release (26/04/2013). Recommendation to restrict the use of Protelos / Osseor (strontium ranelate). Articol disponibil la adresa: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC50124207.pdf

European Medicines Agency. Press release (16/03/2012). European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos / Osseor, but recommends new contraindications and revised warnings. Articol disponibil la adresa: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/03/WC50124206.pdf

Prasugrel: risc crescut de hemoragie – recomandare legată de momentul administrării dozei de încărcare

Asist. Univ. Cătălin
Araniciu

Prasugrel este o tienopiridină de generația a III-a, care acționează ca inhibitor al activării și agregării plachetare. Este un antagonist specific și ireversibil al receptorului P2Y12 purinergic, ce este activat de ADP. Prasugrel este condiționat sub formă de comprimate filmate a 5 respectiv 20 mg, în produsul Efient®.

Prasugrelul se administrează împreună cu aspirina, fiind indicat pentru prevenirea afecțiunilor aterotrombotice, în cazul pacienților diagnosticați cu angină instabilă sau cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST, care urmează să fie supuși unei angioplastii coronariene. Tratamentul cu prasugrel presupune o doză unică de inițiere de 60 mg, urmată de un tratament de întreținere cu doze zilnice de 10 mg sau 5 mg. Se recomandă continuarea tratamentului până la un an, dacă nu există alte recomandări clinice.

Momentul optim de administrare a dozei de încărcare a fost stabilit recent prin studiul ACCOAST. Acest studiu a fost realizat pe un număr de aproximativ 4000 de pacienți care au suferit un infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST și s-a urmărit momentul optim de administrare a dozei de încărcare. Studiul a evaluat diferențele între grupul de pacienți care a primit 60 mg prasugrel, în momentul efectuării intervenției coronariene percutanate (ICP), și grupul la care doza de încărcare a fost divizată astfel: 30 mg înainte de angiografia coronariană și alte 30 mg la momentul ICP. Rezultatele studiului au relevat existența unui risc mai crescut de hemoragie în cazul pacienților tratați cu o doză de încărcare divizată. Acest mod de administrare nu a adus beneficii suplimentare care să fie folosite ca argumente în favoarea administrării de doze divizate.

Ca urmare a acestor date, se recomandă administrarea dozei unice de încărcare de 60 mg, la momentul intervenției coronariene percutanate, în cazul în care angiografia coronariană se efectuează într-un interval de 48 de ore de la internarea pacientului. De asemenea, doza de întreținere trebuie redusă la 5 mg, pentru pacienții peste 75 de ani și pentru cei cu masă corporală sub 65 kg.

Referințe:

Prasugrel(Efient): increased risk of bleeding – advice on timing of loading dose. MHRA. Drug Safety Update: Volume 7, Issue 6, January 2014. Accesat online la data de 16 Februarie 2014 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/cran3749c.pdf>

Montelascot G for the ACCOAST Trial Investigators. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2013; 369 (11):999-1010.

Revizuirea prospectului pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen

Asist. Univ. Drd. Stinziana
Cetean

Kogenate Bayer și Helixate NexGen sunt medicamente care conțin factorul VIII de coagulare uman (octocog alfa) obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant, fiind indicate în tratamentul hemofiliei de tip A. Acestea au fost autorizate în Uniunea Europeană în anul 2000. În urma publicării unui studiu (RODIN/PedNet), Agenția Europeană a Medicamentului prin Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului și Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman, a reevaluat frecvența dezvoltării inhibitorilor factorilor de coagulare la utilizarea acestor medicamente.

Studiul RODIN/PedNet a fost unul de tip cohortă care a cuprins 574 de copii (născuți în perioada 01.01.2000-01.01.2010) cu hemofilie de tip A, netratați anterior. S-a evaluat comparativ frecvența apariției inhibitorilor factorilor de coagulare la utilizarea produșilor obținuți prin tehnologia ADN-ului recombinant cu cea a produșilor derivați din plasmă. A fost necesar un studiu de mare amploare dat fiind faptul că profilaxia sângerărilor la pacienții hemofilici este foarte importantă, rezultatele studiilor anterioare fiind contradictorii. Unele studii sugerau faptul că medicamentele care conțin factorul VIII obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant prezintă un potențial imunogen mai ridicat decât derivații de plasmă. Rezultatele studiului RODIN/PedNet au arătat că nu există o diferență semnificativă între cele două clase de medicamente în ceea ce privește frecvența apariției inhibitorilor factorilor de coagulare.

În urma analizei datelor furnizate de acest studiu, dar și a datelor existente în literatură legate de frecvența apariției inhibitorilor factorilor de coagulare la pacienții netratați anterior cu factori de coagulare, Comitetul de Farmacovigilență pentru Evaluarea Riscului a concluzionat că utilizarea medicamentelor Kogenate Bayer și Helixate NexGen nu prezintă un risc crescut de apariție a inhibitorilor, comparativ cu alte medicamente. Această decizie a fost agreată și de către Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman. În concluzie, beneficiile terapiei cu Kogenate Bayer și Helixate NexGen depășesc riscurile. Au fost emise și câteva informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

- Medicamentele Kogenate Bayer și Helixate NexGen pot fi utilizate în continuare conform indicațiilor din prospect;
- Măsurile de minimalizare a riscurilor existente sunt considerate adecvate și trebuie puse în practică în continuare.

Prospectul medicamentelor va fi actualizat cu rezultatele studiului RODIN/PedNet frecvența apariției inhibitorilor factorilor de coagulare la pacienții netratați anterior va fi catalogată ca și reacție adversă "foarte frecventă" conform evidențelor recente.

Referințe:

- Prasugrel(Efient): increased risk of bleeding – advice on timing of loading dose. MHRA. Drug Safety Update: Volume 7, Issue 6, January 2014. Accesat online la data de 16 Februarie 2014 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/can30749c.pdf>
- Montelascot G for the ACCOAST Trial Investigators. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2013; 369 (11):999-1010.

Manifestări științifice viitoare

3-4 aprilie 2014 – ISOP mid-year training course 2014, Zagreb, Croatia

5-8 Aprilie 2014 – ISPE Mid Year Training, Rotterdam, Olanda

5-7 iunie 2014 – 1st ISOP-UMC training course, Manila, Philippines

Link-uri utile

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale www.anm.ro

Ministerul Sănătății www.ms.ro

Agenția Europeană a Medicamentului www.ema.europa.eu

European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance www.encepp.eu

Societatea Internațională de Farmacovigilență www.isoponline.org

Societatea Internațională de Farmacoepidemiologie www.pharmacoeppi.org

Food and Drug Administration www.fda.gov

Echipa de redacție

CENTRUL DE CERCETĂRI PRIVIND INFORMAREA ASUPRA MEDICAMENTULUI

Redactor Șef

Prof. Dr. Marius Bojiță

Consiliul redacțional/științific

Prof. Dr. Cristina Mogoșan

Prof. Dr. Mariana Palage

Șef lucrări Dr. Oliviu Voștinaru

Echipa redacțională

CS III Dr. Andreea Farcaș

Farm. Dr. Camelia Bucșa

Asist.Univ. Drd. Irina Cazacu

Asist.Univ. Drd. Cristina Pop

Asist.Univ. Dr. Anamaria Cozma

Asist.Univ. Drd. Cătălin Araniciu

Asist.Univ. Drd. Sînziana Cetean

Echipa CCIM mulțumește domnului farmacist Andrei Florea pentru sprijinul acordat în machetarea acestui buletin.

Editura Medicală

Buletin de Farmacovigilență (online) ISSN 2069-1270

Buletin de Farmacovigilență (print) ISSN 2069-1262

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 o reacție adversă” pe site-ul CCIM www.cim.umfcluj.ro

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

Tel/fax: 0264 430368

e-mail: cim@umfcluj.ro

www.cim.umfcluj.ro