

# Farmacovigilenta

## Definitie

Farmacovigilenta reprezinta totalitatea activitatilor de detectare, evaluare, inregistrare, validare si prevenire a reactiilor adverse la produsele medicamentoase si suplimentele nutritive.

## Obiectivele farmacovigilentei

1. Detectarea precoce a reactiilor adverse si a interactiunilor medicamentoase;
2. Monitorizarea frecventei RA cunoscute;
3. Identificarea factorilor de risc si a mecanismelor care stau la baza reactiilor adverse;
4. Analiza si difuzarea informatiilor necesare prescrierii corecte si reglementarii circulatiei produselor medicamentoase;
5. Utilizarea rationala si in siguranta a produselor medicamentatoase;
6. Evaluarea si comunicarea raportului beneficiu/risc pentru toate produsele existente pe piata;
7. Stabilirea legaturilor de cauzalitate intre M si reactiile adverse produse de el;
8. Inregistrarea unui efect eventual favorabil sau neasteptat al unui medicament de ex: efectul analgezic din nevralgia de trigemen al medicatiei antidepresive sau antiepileptice; efectul antiagregant plachetar al aspirinei cunoscuta de fapt pentru efectele antiinflamator, analgezic, antipiretic;
9. Luarea unor masuri de preventie a aparitiei altor efecte adverse

## Conditii necesare realizarii obiectivelor farmacovigilentei

Obiectivul principal al farmacovigilentei este de a **reduce frecventa si gravitatea efectelor adverse ale medicamentelor** care necesita conditii ce implica cunoasterea proprietatilor medicamentelor si ale particularitatilor pacientului.

1. **Calitatea medicamentelor.** Este certificata de APP (autorizatia de punere pe piata) eliberata de ANM in urma dosarului care cuprinde studii ale M si evaluari ale caracteristicilor produsului. Informatiile referitoare la produs trebuie sa se regaseasca in prospectul M care-l insoteste si care trebuie sa cuprinda inclusiv posibilele reactii adverse cunoscute si contraindicatiile produsului.

### 2. Cunoasterea M

Personalul medico-farmaceutic care manipuleaza M in sensul prescrierii lor si eliberarii trebuie sa fie foarte bine informat si avertizat cu privire la efecte adverse pentru a evita anumite asocieri sau administrari la pacientii cu eventuale patologii asociate. Persoanele care manipuleaza medicamentele: farmacistii, asistentii medicali, trebuie sa detina informatii exacte despre M si sa le furnizeze de fiecare data cand sunt cerute;

### 3. Cunoasterea pacientului

Stabilirea corecta a diagnosticului unui pacient nu este garantia unei terapii bune lipsite de efecte adverse, dar un diagnostic eronat pus poate sta la baza unei scheme de tratament necorespunzatoare si chiar periculoasa. De asemenea un diagnostic

corect stabilit nu este suficient daca pacientul nu este privit in ansamblu sau cu eventuale particularitati genetice, cu patologii asociate (IR, IH, IC), in contextul varstei sale sau in anumite situatii clinice fiziologice (sarcina, alaptare);

## **Metodele de studiu in farmacovigilenta**

1. **Metoda spontana (extensiva)** consta din raportari voluntare, individuale facute de personalul medico-farmaceutic. Marea Britanie a introdus acest sistem de raportare in 1964 (Yellow card)

Poarta denumirea de farmacovigilenta extensiva si are obligatia de a:

- nota efectele adverse postmedicamentoase;
- evalua conditiile lor de aparitie.

Modalitatea de transmitere a datelor se face prin completarea fiselor de farmacovigilenta. Toate datele sunt centralizate de Centrul National de Farmacovigilenta care transmite informatiile Centrului International de Farmacovigilenta. Acesta transmite la fiecare 3 luni un raport catre toate statele membre care contine:

- toate reactiile adverse prezumtive care au aparut de la raportul precedent;
- efecte adverse medicamentoase semnalate pentru prima data;
- lista de reactii adverse fatale si a malformatiilor congenitale;
- eventuale decizii de retragere a unor M din terapeutica si a celor cu precautii in administrare.

Dezavantajele farmacovigilentei extensive:

- nu aduce precizari legate de mecanismul de productie al efectului medicamentos respectiv;
- nu evidentiaza legatura de cauzalitate intre efectul advers aparut si M utilizat sau asocierea unor M.

## **2. Metoda intensiva**

Are drept scop studierea aspectelor de farmacovigilenta in timp si spatiu ce permit **culegerea sistematica** a datelor din spitale.

In farmacovigilenta intensiva interesul este centrat pe:

- bolnav;
- medicament;
- tipul de efect advers.

- a. **Farmacovigilenta centrata pe bolnav:** consta in relatarea sistematica a tuturor efectelor adverse aparute la un numar de bolnavi (cu aceeasi afectiune) pe o anumita perioada de timp avand drept scop:

- stabilirea gravitatii si frecventei efectelor adverse;
- depistarea pacientilor cu o anumita sensibilitate particulara pe grupe de varsta sau sex.

- b. **Farmacovigilenta centrata pe medicament:** se vor nota toate efectele adverse aparute la toti bolnavii luati in studiu sau aflati sub supraveghere care utilizeaza acelasi M cu scopul:

- de a studia toleranta pentru un nou medicament;

- de a monitoriza frecventa si caracteristicile efectelor adverse produse de M ;
  - de a confirma sau de a infirma unele efecte adverse ;
  - de a depista unele efecte adverse tardive (cancerigene).
- b. **Farmacovigilenta centrata pe tipul de efect advers** : consta in evidentierea sistematica a tuturor reactiilor adverse de un anumit tip aparute in randul unei populatii pe o anumita perioada de timp.

3. **Farmacovigilenta la scara populationala**: consta in inregistrarea consumului de M si de reactii adverse semnalate de populatie.

### **Alcatuirea sistemului de farmacovigilenta**

Sistemul este format din :

1. **Centrul de farmacovigilenta din cadrul OMS**. Centrul din cadrul OMS are urmatoarele atributii :
  - a. Primeste fise de raportare de la centrele nationale;
  - b. Prelucraza informatiile si intocmeste rapoarte ;
  - c. Trimite periodic rapoarte la centrele nationale fara nici o recomandare, hotararea finala fiind luata de organisme nationale de specialitate.
2. **Rețelele nationale de farmacovigilenta** : primesc date din tara sub forma descentralizata sau organizata sub forma de studii postmarketing si ia decizii cu privire la medicamentul respectiv : se retrage autorizatia de punere pe piata sau se impun modificari in prospect si precautii in administrare.

In Romania, farmacovigilenta functioneaza in cadrul ANMului (Agentiei Nationale a Medicamentului).

Centrul National de Farmacovigilenta are scopul de a aduna informatii cu privire la efectele adverse ale medicamentelor, de a le centraliza si de a le analiza din punct de vedere stiintific. Aceste informatii trebuie corelate cu datele privind consumul de medicamente din teritoriu. Centrul trebuie sa colecteze si date cu privire la utilizarea gresita sau abuziva a unor M.

### **Terminologia utilizata in farmacovigilenta :**

**Reactia adversa** - este o reactie daunatoare si neintentionata, care apare la doze utilizate în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticul sau tratamentul bolii sau pentru modificarea unor functii fiziologice;

**Reactia adversa grava** este o reactie adversa care:

- se finalizeaza cu deces,
- pune în pericol viata,
- necesita spitalizarea persoanei sau prelungirea unei spitalizari deja existente,
- duce la infirmitate/incapacitate persistenta sau semnificativa sau la malformatii congenitale/defecte de nastere.

**Reactia adversa neasteptata** este o reactie adversa a carei natura, severitate si/sau rezultat nu corespund cu informatiile din rezumatul caracteristicilor produsului;

**Reactia adversa grava si neasteptata** este o reactie adversa care împlineste cumulativ prevederile anterioare .

Exemple de medicamente in care comisia de specialitate a decis modificari in modul de utilizare al medicamentelor respective:

- a) Medicamente pentru care s-a dispus retragerea de la utilizare deoarece s-a constatat o incidenta crescuta la scara populationala a efectelor adverse cu potential letal:

**Rofecoxibul (VIOXX cp.)**, un AINS specific COX2, a fost retras datorita cardiotoxicitatii. Utilizarea lui in sindromul inflamator s-a asociat cu cazuri de moarte subita cardiaca

**Sibutramina (REDUCTIL cp.)** utilizat in curele de slabire, actioneaza la nivel central prin eliberarea de adrenalina, noradrenalina care creeaza senzatia de satietate. Produsul este interzis a fi administrat la pacienti cu boala coronariana, AVC, HTA, hipertiroidie, IR si IH la care exista riscul de a dezvolta un sindrom coronarian acut

**Talidomida**, lansata pe piata in 1957 ca medicament hipnotic dar si cu proprietati antiemetice a produs malformatii congenitale de tip focomielii, cu deformatii ale membrelor superioare, organe senzitive deformate. A fost retras de pe piata si contraindicat femeilor gravide. La ora actuala se utilizeaza pentru proprietatile antiinflamatoare si imunosupresive.

- b) Medicamente la care s-au impus precautii in utilizare

**Metamizolul sodic (ALGOCALMIN cp.si fiole)**, prezinta efecte toxice medulare: agranulocitoza, independente de doze sau de durata utilizarii, de aceea eliberarea se face doar pe baza de prescriptie medicala si sub monitorizarea hemoleucogramei. Este contraindicata utilizarea metamizolului in asociere cu alte M mielotoxice : **cloramfenicol**.

**Terbinafina (LAMISIL cp. si crema)**, prezinta efecte adverse cutanate severe, ex : sindrom Stevens Johnson, necroliza epidermica toxica si toxicitate hepatobiliara. Se impun precautii in utilizare atat la forma cu aplicare topica, cat si la formele cu administrare orala.

**Colecalciferol (VIGANTOLETTEN cp.500UI sau Fluor-Vigantolekten cp.)**, Compania producatoare Merck retrage anumite loturi de vitamina D3 pentru copii deoarece testele au stabilit a descrestere a cantitatii ingredientului activ, nivelul atangand mult sub concentratia imprimata pe eticheta ambalajului.

**Paracetamolul (acetamonifen)** : produce reactii alergice (rash cutanat), trombocitopenie si la doze mari produce IH acuta.

FDA stipuleaza dozele terapeutice de paracetamol :

- la adulti si copii > 12 ani : maxim 1g/priza si 4g/24 ore ;
- la copii < 12 ani, DM24=60mg/kgc/zi divizata in prize de 10-15mg/kgc/zi.

FDA limiteaza cantitatea de paracetamol la 325mg in cazul in care se administreaza asociat cu codeina pentru a reduce riscul de supradozare si toxicitate hepatica. Afectarea hepatica poate evolua spre IH, encefalopatie, colaps cardio-vascular, coma si deces.

**Preductal MR (trimetazidina)** consumul pe durata îndelungată la pacienții cu cardiopatie ischemică a fost asociat cu apariția manifestărilor parkinsoniene și este contraindicat la pacienții diagnosticați cu boala Parkinson

**Antidiabeticele de tip glitazone** (pioglitazona, rosiglitazona) sunt asociate cu multe efecte adverse ex : risc de cancer de vezică urinară, risc de fracturi la pacienți de sex feminin, etc. Se impun precauții în administrare dacă aceasta este neapărat necesară.

**Rosiglitazona (AVANDIA)**, a fost retrasă datorită riscului foarte mare de accidente cardiotoxice, iar **pioglitazona (ACTOS)** impune precauții în administrare în unele țări fiind și retrasă datorită riscului mare de fracturi osoase la femei.

Interacțiunea cu **sucul de grapefruit** care conține naringina (flavonă) și 6',7'-dihidroxibergometrina (furanocumarină) drept componente responsabile de interacțiunea sucului de grapefruit cu anumite M. Interacțiunea se produce prin următoarele mecanisme :

- inhibă enzima CYP3A4 intestinală care poate scădea până la 47% în decurs de 4 ore de la ingestia sucului de grape cu menținerea unei C<sub>max</sub> crescute până la 24 de ore sau chiar mai mult ;
- glicoproteina P=transportor este inhibată tot la nivel intestinal deoarece s-a constatat că medicamentele administrate injectabil nu sunt influențate ;
- reduce funcția polipeptidelor organice transportoare de anioni care sunt transportori intestinali și care participă la absorbția M pe suprafața luminală a enterocitelor ;

AAFP (American Academy of Family Physicians) recomandă întreruperea consumului de suc de grapefruit cu 72 de ore înainte de administrarea următoarelor medicamente: antiaritmice (amiodaronă), blocante ale canalelor de calciu (felodipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nisoldipină), statine (atorvastatină, lovastatină, simvastatină), imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus), inhibitori de protează (saquinavir).

### **Rolul personalului farmaceutic în farmacovigilenta**

1. Să declare cât mai rapid posibil toate reacțiile adverse grave sau neașteptate care sunt produse de unul sau mai multe medicamente fie datorate unui abuz, fie unei incorecte utilizări a M;
2. Să pună la dispoziție toate informațiile utile în evaluarea efectului advers suspectat sub formă scrisă sau prin completarea fișei de farmacovigilenta.
3. Câmpul de acțiune al farmacovigilentei cuprinde următoarele situații de efecte adverse:
  - efectul advers tipic cunoscut ca reacție nedorită ce apare în urma utilizării raționale a unui medicament în scop profilactic, de diagnostic sau de tratament al unei afecțiuni sau pentru corectarea unor funcții fiziologice perturbate;
  - efectul advers grav, letal sau cu prognostic vital care conduce la invaliditate sau la incapacitate temporară de muncă a pacientului sau o malformație congenitală;
  - greseli de administrare a M;
  - abuzul în cazurile de dependență.

4. Fisa de farmacovigilenta se poate descarca de pe site-ul ANM-ului si poate fi completata si de personalul farmaceutic, apoi retrimisa la adresa indicata pe verso.  
([https://www.anm.ro/\\_/LEGISLATIE%20FARMACOVIGILENTA/Anexa-2-Fisa-pentru-profesionisti-pentru-raportarea-reactiilor-adverse-la-medicamente.pdf](https://www.anm.ro/_/LEGISLATIE%20FARMACOVIGILENTA/Anexa-2-Fisa-pentru-profesionisti-pentru-raportarea-reactiilor-adverse-la-medicamente.pdf))