



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 ianuarie 2017

Inspecții, farmacovigilență pentru medicamente de uz uman și comitete  
EMA/749446/2016 Versiunea revizuită 1\*

## Ghid de interpretare a rapoartelor spontane de caz ale reacțiilor adverse suspectate la medicamente

Acordul Echipei de profesioniști în domeniul farmacovigilenței	noiembrie 2016
Adoptat de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență	12 ianuarie 2017
Transmis spre informare Grupului de supraveghere al UE în materie de farmacovigilență	30 ianuarie 2017

*\*Notă: actualizare a ghidului existent privind interpretarea datelor în privința reacțiilor adverse (adverse drug reaction – ADR), disponibil pe portalul [adrreports.eu](http://adrreports.eu) (adică accesul public la baza de date EudraVigilance), în urma lansării site-ului îmbunătățit la finalul anului 2017.*



## 1. Introducere

Prezentul document oferă orientări cu privire la modul de interpretare a informațiilor privind rapoartele spontane de caz ale reacțiilor adverse suspectate la medicamente. De asemenea, documentul prezintă o imagine de ansamblu a sistemelor actuale de farmacovigilență, instituite în vederea monitorizării siguranței medicamentelor.

## 2. Definiția reacției adverse

O reacție adversă este un răspuns nociv și neintenționat la un medicament [1]. În mod obișnuit, se face referire la un „efect secundar” sau la un „efect nedorit”, în timp ce, prin contrast, un eveniment advers poate fi cauzat de medicament sau nu.

## 3. Considerente principale

- Raportarea cazurilor de reacții adverse suspectate observate la pacienți individuali reprezintă un proces fundamental, care stă la baza farmacovigilenței.
- Raportarea spontană constituie un mecanism important pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru consumatori, prin care reacțiile adverse suspectate sunt comunicate către autoritățile de reglementare în domeniul medicamentelor sau către companiile farmaceutice. Aceste rapoarte pot atrage atenția asupra unor probleme potențiale legate de siguranța medicamentelor, dar sunt rareori suficiente în sine pentru confirmarea faptului că un anumit efect nedorit la un pacient a fost cauzat de un anumit medicament.
- Faptul că a fost raportată o reacție adversă suspectată nu înseamnă neapărat că respectivul medicament este cauza efectului observat, deoarece există posibilitatea ca acesta să fi fost cauzat de boala tratată, de o nouă boală contractată de pacient sau de un alt medicament pe care îl ia pacientul.
- Raportarea unui caz singular trebuie văzută ca o piesă dintr-un puzzle, în care sunt necesare de obicei date suplimentare pentru a avea o imagine completă. Datele suplimentare provin, de exemplu, din rapoartele spontane de caz din toată lumea, din studii clinice și din studii epidemiologice. Așadar, evaluarea cauzalității și interpretarea rapoartelor de caz se realizează în contextul tuturor datelor relevante disponibile.
- Numărul de rapoarte privind o reacție adversă suspectată nu este suficient, în sine, pentru a se putea evalua probabilitatea ca reacția să fi fost cauzată de un anumit medicament. Este necesar să fie luați în considerare și alți factori, precum incidența de fond a respectivei reacții adverse suspectate, gradul și condițiile de utilizare a medicamentului, natura reacției, precum și gradul de conștientizare în rândul publicului. Aceste informații trebuie avute în vedere atunci când se interpretează numărul de rapoarte de caz, pentru a se evita formularea de concluzii greșite în legătură cu profilurile de siguranță ale medicamentelor.

## 4. Monitorizarea siguranței medicamentelor

Nu există niciun medicament sau vaccin complet lipsit de riscuri. Toate medicamentele sunt autorizate în baza faptului că beneficiile estimate sunt mai mari decât posibilele efecte nocive. Pentru a se ajunge la această concluzie în cadrul unei autorizații de punere pe piață, se evaluează datele din testele clinice efectuate în procesul de dezvoltare a unui medicament. Este însă posibil ca reacțiile adverse care apar rar sau după o perioadă îndelungată să se manifeste numai după ce produsul este utilizat de un segment mai mare al populației. În plus, beneficiile și riscurile pe care le prezintă un medicament utilizat în medicina de rutină, în care pacienții pot avea mai multe boli sau mai multe tratamente, nu pot fi studiate, în general, înainte de autorizare.

Prin urmare, după punerea pe piață a unui medicament, utilizarea sa de către un segment mai mare al populației necesită monitorizare continuă. Evaluarea raportului beneficiu-risc al unui medicament poate suferi modificări în timp, odată cu creșterea volumului de cunoștințe obținute în urma utilizării sale de către numeroase persoane și în urma apariției unor noi alternative terapeutice.

Monitorizarea siguranței pe care o prezintă medicamentele este denumită farmacovigilență și a fost definită de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca fiind știința și activitățile legate de depistarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea reacțiilor adverse sau a oricăror altor probleme legate de medicamente [2].

## 5. Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea cazurilor de reacții adverse suspectate observate la pacienți individuali reprezintă un proces fundamental, care stă la baza farmacovigilenței. Această raportare spontană are la bază suspiciunea unui profesionist în domeniul sănătății sau a unui pacient cu privire la faptul că anumite semne și simptome observate ar fi putut fi cauzate de un medicament. Autoritățile competente din statele membre încurajează profesioniștii din domeniul sănătății să raporteze suspiciunile și observațiile pe care le au în legătură cu reacțiile adverse la medicamente, prin intermediul sistemelor naționale de raportare.

De asemenea, în informațiile din prospectele la medicamente, pacienții sunt îndemnați să discute cu profesioniștii în domeniul sănătății despre orice eveniment advers asociat cu tratamentul pe care îl urmează. În plus, legislația din 2010 privind farmacovigilența oferă bazele de instituire a unor sisteme de raportare de către pacienții, îngrijitorii și consumatorii din întreaga Uniune Europeană (UE). Raportarea de către pacienți a reacțiilor adverse suspectate oferă un plus de valoare farmacovigilenței și furnizează informații utile legate de impactul asupra vieții pacienților. De asemenea, aceste rapoarte reprezintă o sursă valoroasă de detectare a unor posibile semnale legate de siguranța medicamentelor.

Sistemele naționale de raportare existente asigură aducerea cazurilor raportate în atenția autorității competente și a deținătorului autorizației de punere pe piață (respectiv compania care comercializează medicamentul), iar de aici cazurile se transmit către EudraVigilance.

Cele mai importante sunt rapoartele spontane de reacții adverse suspectate **grave** sau **care nu erau cunoscute anterior**. O reacție adversă este considerată gravă dacă:

- pune în pericol viața pacientului sau are consecințe letale;
- necesită internarea pacientului sau spitalizarea pe perioadă îndelungată;
- are drept consecințe o dizabilitate sau o incapacitate persistentă sau semnificativă sau
- este vorba de o anomalie congenitală/malformație.

În plus, există și alte evenimente medicale importante, care pot să nu pună viața în pericol imediat sau să nu aibă ca rezultat decesul sau spitalizarea, dar care ar putea pune în pericol pacientul sau ar putea necesita intervenție (tratament) pentru a preveni una dintre celelalte consecințe menționate mai sus. Exemple de astfel de evenimente sunt bronhospasmul alergic (o problemă gravă de respirație), care necesită tratament într-o unitate de primiri urgențe sau la domiciliu, precum și spasmele/convulsiile și discraziile sanguine grave (tulburări ale sângelui), care nu duc la spitalizare. Evenimentele medicale importante sunt de asemenea considerate a fi reacții adverse suspectate grave.

Raportarea spontană legată de medicamentele puse pe piață recent constituie de asemenea o prioritate, dată fiind experiența limitată cu astfel de medicamente.

## 6. Sursele și evaluarea semnalelor de siguranță

Informațiile noi cu privire la un posibil risc sunt cunoscute sub numele de semnal [3]. Semnalele care indică reacții adverse necunoscute anterior sau modificări ale gravității, caracteristicilor sau frecvenței reacțiilor cunoscute pot proveni din diferite surse de date, inclusiv din rapoarte spontane, teste clinice și studii epidemiologice (inclusiv studiile observaționale de registru). După identificarea semnalului, sunt necesare investigații pentru infirmarea sau confirmarea riscului și pentru cuantificarea acestuia. Aceste investigații analizează probabilitatea ca medicamentul să fi fost cauza sau să fi contribuit la producerea efectului și încearcă să depisteze factorii de risc și să estimeze frecvența apariției. În cadrul evaluării semnalelor se iau în considerare posibilele erori legate de utilizare a medicamentului sau defectele de fabricație.

## 7. Măsuri de reglementare posibile în urma evaluării

După evaluarea unui semnal de siguranță, autoritățile competente iau o decizie cu privire la cea mai potrivită măsură de reglementare. Decizia poate cuprinde următoarele:

- o solicitare adresată deținătorului autorizației de punere pe piață a medicamentului privind efectuarea unuia sau mai multor studii suplimentare în vederea obținerii unor dovezi suplimentare cu privire la respectiva problemă;
- o modificare a informațiilor referitoare la produs<sup>1</sup>, prin care să fie promovată utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului, de exemplu prin adăugarea de atenționări referitoare la semne și simptome adresate profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților, modificarea dozelor recomandate sau includerea unor noi restricții cu privire la utilizarea medicamentului de către un anumit segment de pacienți;
- suspendarea comercializării unui medicament pe parcursul desfășurării investigațiilor;
- retragerea autorizației de punere pe piață a medicamentului;
- în acest moment nu sunt necesare măsuri sau evaluări suplimentare (motivele de îngrijorare privind siguranța se urmăresc prin intermediul farmacovigilenței de rutină).

Informațiile referitoare la măsurile de reglementare se comunică profesioniștilor în domeniul sănătății, pacienților și publicului larg la termene și prin canale stabilite, care reflectă gradul de urgență. Printre canalele stabilite se numără publicarea pe site-uri, furnizarea de informații presei și organizațiilor pacienților și ale profesioniștilor din domeniul sănătății, precum și corespondența directă adresată profesioniștilor din domeniul sănătății.

---

<sup>1</sup> Informațiile referitoare la produs constau în denumirea medicamentului, rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul pentru pacient și eticheta de pe ambalaj.

## 8. Accesul public la rapoartele de caz

Sistemele de raportare la nivel național și la nivelul UE respectă legislația privind protecția datelor și, prin urmare, datele existente în bazele de date ale autorităților naționale competente și în EudraVigilance sunt anonimizate corespunzător, nefiind disponibile publicului în integralitatea lor. EudraVigilance [4] este o bază de date gestionată de Agenția Europeană pentru Medicamente, în colaborare cu autoritățile naționale competente din UE, care reunește rapoartele de reacții adverse suspectate din UE, precum și rapoartele din afara UE, transmise de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în conformitate cu legislația UE. În privința accesului public la aceste date, este în vigoare o politică de acces la EudraVigilance care nu pune în pericol protecția datelor [5]. Aceasta poate fi accesată la adresa <http://www.adrreports.eu/>.

De asemenea, rapoartele de caz anonimizate sau rapoartele referitoare la o serie de cazuri observate anonimizate se publică uneori în literatura științifică de către profesioniști în domeniul sănătății.

## 9. Informații suplimentare

Detalii privind măsurile și procesele de desfășurare a farmacovigilenței în cadrul UE sunt disponibile în Ghidul de bună practică de farmacovigilență (GVP) [6], în special în modulul VI din GVP, „Gestionarea și raportarea reacțiilor adverse la medicamente”, și în modulul IX din GVP, „Gestionarea semnalelor”.

## 10. Referințe bibliografice

[1] Articolul 1 din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman: *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*, L 311, 28.11.2001, p. 67. Disponibilă la adresa:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_ro.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_ro.pdf)

[2] Centrul de Monitorizare din Uppsala (*Uppsala Monitoring Centre – UMC*), Centrul Colaborativ al OMS pentru Monitorizarea Internațională a Medicamentelor. Glosar de termeni utilizați în farmacovigilență. Disponibil la adresa <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] Grupul de lucru VIII al CIOMS. Aspecte practice privind detectarea semnalelor în farmacovigilență. Geneva: Consiliul Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale; 2010

[4] Agenția Europeană pentru Medicamente. EudraVigilance. Disponibilă la adresa:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

[5] Agenția Europeană pentru Medicamente, acces la baza de date EudraVigilance. Disponibilă la adresa:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390)

[6] Ghid de bună practică de farmacovigilență. Disponibil la adresa:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)