



**ORDIN  
P R I K A Z**

„12” ianuarie 2006

Nr. 20

mun. Chișinău

Cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse  
ale medicamentelor și altor produse  
farmaceutice în Republica Moldova

În temeiul Legilor “Cu privire la medicamente” nr.1409 XIII din 17.12.97, capitolul III, articolul 16 și Legii “Cu privire la activitatea farmaceutică” nr. 1456-XII din 25.05.93 capitolul III, articolul 15, 16 și capitolul IV, articolul 18 și în scopul organizării măsurilor de farmacovigilență în Republica Moldova.

**A P R O B:**

1. Instrucțiunea cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice (anexa 1).
2. Fișa-comunicare a reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice (anexa 2).
3. Fișa-comunicare a reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice "Pacientul comunică" (anexa 3).

**ORDON:**

1. Medicilor șefi ai Instituțiilor Medico-Sanitare Publice republicane și raionale, directorului Direcției Sănătății a Consiliului Municipal Chișinău, șefului Secției Sănătății a Primăriei municipiului Bălți, directorului Direcției Sănătății a Asistenței Sociale UTA Găgăuzia.
  - 1.1. A desemna în fiecare instituție medico-sanitară, timp de 1 lună de la data emiterii prezentului ordin, persoane responsabile de problemele farmacovigilenței; în instituțiile medicale în care activează farmacolog-clinician sau farmacist-clinician această funcție să fie îndeplinită de către acesta.
  - 1.2. A asigura înregistrarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice depistate la utilizarea lor, cu comunicarea în mod obligatoriu în adresa secției “Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a Agenției Medicamentului.
  - 1.3. A asigura controlul prezentării la timp a informației despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice, depistate în instituție cu includerea lor în darea de seamă anuală.

2. Agenției Medicamentului (director V. Verdeș):
- 2.1. A asigura organizarea activității de monitorizare a reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice, depistate în instituția subordonată.
  - 2.2. A asigura informarea specialiștilor din domeniul ocrotirii sănătății despre reacțiile adverse ale medicamentelor, problemele actuale referitoare la siguranța remediilor medicamentoase și altor produse farmaceutice, actualități ale farmacoterapiei raționale prin modalități diverse.
  - 2.3. A propaga în rândurile populației cunoștințe referitoare la inofensivitatea medicamentelor și altor produse farmaceutice.
  - 2.4. A conlucra cu Centrul Internațional de Farmacovigilență al OMS (or. Uppsala, Suedia) și Centrele Naționale de Farmacovigilență din alte țări în vederea monitorizării reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice și schimbului de informație în domeniul farmacovigilenței.
  - 2.5. A elabora și edita trimestrial un Buletin Informațional pentru medici, dedicat problemelor de farmacovigilență.
3. De la data publicării lui se abrogă ordinul Ministerului Sănătății din Republica Moldova nr.75 din 17.03.1999 "Cu privire la supravegherea și farmacovigilența medicamentelor în Republica Moldova" publicat în Buletinul Institutului Național de Farmacie, ediție specială, Chișinău 2002, pag. 192-195.
4. Controlul executării prevederilor prezentului ordin se atribuie viceministrului D-lui Boris Golovin.

**Ministru**

**Ion ABABII**



## **Instrucțiune cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice**

### ***1. Dispoziții generale***

1.1. Prezenta Instrucțiune este elaborată în corespundere cu prevederile Legilor "Cu privire la medicamente" (nr.1409 XIII din 17.12.97), "Cu privire la activitatea farmaceutică" (nr.1456 XII din 25.05.93), "Cu privire la modificarea și completarea Legii cu privire la activitatea farmaceutică" (nr.1460 XIII din 28.01.98). Paralel au fost luate în considerație alte acte normative, utilizate în practica internațională - Îndrumarul Conferinței Internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice față de autorizarea remediilor medicamentoase de uz uman (ICH) și Directiva Consiliului Comunității Economice Europene pe problemele farmacovigilenței № 75/319, inclusiv și completările la această directivă № 83/570 și № 93/39.

1.2. Prezenta Instrucțiune stabilește cerințele de bază față de colectarea datelor, necesare pentru realizarea supravegherii reacțiilor adverse ale remediilor medicamentoase și altor produse farmaceutice, apărute la utilizarea lor în practica medicală, inclusiv și unele cerințe pentru analiza științifică a acestor informații.

1.3. Supravegherea reacțiilor adverse la medicamente și alte produse farmaceutice este efectuată de către Agenția Medicamentului, în cadrul căruia activează Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență, care are drept sarcină să înregistreze, să examineze, să valideze și să evalueze sistematic reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice.

### ***2. Definirea principalelor noțiuni***

2.1 **Sistemul de farmacovigilență** - sistemul de stat creat pentru stocarea, evaluarea științifică și controlul informației despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice, în scopul întreprinderii măsurilor corespunzătoare la etapa studiilor clinice și la etapa utilizării lor în practica medicală, conform legislației în vigoare.

2.2 **Reacție adversă** - Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește prin această noțiune orice reacție la un medicament sau alt produs farmaceutic ce este dăunătoare și nedorită și apare la utilizarea lui în doze autorizate (doze terapeutice) pentru profilaxia, diagnosticul și tratamentul unor boli.

2.3 **Comunicări spontane** - comunicări despre toate tipurile de reacții adverse apărute la utilizarea în practică a remediilor medicamentoase.

2.4. **Reacție adversă gravă** - orice reacție adversă periculoasă pentru viața pacientului apărută la utilizarea medicamentului (independent de doza lui) sau altui produs farmaceutic și care necesită spitalizarea pacientului sau prelungirea termenului de spitalizare, poate cauza invalidizarea sau decesul pacientului, anomalii de dezvoltare a fătului, malformații congenitale.

2.5 **Reacție adversă moderată** - orice reacție adversă care nu corespunde criteriilor definite pentru o reacție adversă gravă.

2.6 **Criterii de imputabilitate** - criteriile de cauzalitate a efectelor adverse, conform terminologiei scolii franceze de farmacovigilență, care sunt recomandate de OMS și se clasifică reacțiile adverse medicamentoase în 6 tipuri: reacție adversă

sigură, pro-babilă, posibilă, improbabilă, condiționată/neclasificată, neevaluabilă/neclasificabilă.

**2.7 Reacție adversă sigură** - eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare după administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic și care nu poate fi explicat prin boli asociate sau prin terapii concomitente. La întreruperea administrării tabloul clinic regresează. Evenimentul trebuie să fie bine definit farmacologic sau fenomenologic, folosind, dacă este nevoie, readministrarea (la readministrare reacția adversă apare din nou).

**2.8 Reacție adversă probabilă** - eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente) care apare după administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic și care este improbabil provocat de alte afecțiuni sau alți factori (terapii concomitente), regresează după întreruperea administrării. Readministrarea nu este necesară.

**2.9 Reacție adversă posibilă** - eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente), posibil legat de administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic, dar care poate fi explicat și prin maladii asociate sau prin alți factori (alte tratamente concomitente, factori chimici etc.). Informațiile despre răspunsul clinic la întreruperea administrării pot să lipsească sau să fie neclare.

**2.10 Reacție adversă improbabilă** - eveniment clinic (inclusiv modificările paraclinice aferente), care apare într-o relație temporală neclară față de administrarea medicamentului sau altui produs farmaceutic și care poate fi explicat și prin maladii asociate sau prin alți factori (alte tratamente concomitente, factori chimici etc.)

**2.11 Reacție adversă condiționată/neclasificată:** un eveniment clinic, cuprinzând și modificări paraclinice, raportat ca fiind efect advers, dar pentru care sunt esențiale mai multe date în vederea evaluării corecte sau informațiile sunt încă examinate.

**2.12 Reacție adversă neevaluabilă/neclasificabilă:** un raport sugerând o reacție adversă, dar care nu poate fi judecat deoarece informațiile sunt insuficiente sau contradictorii și nu pot fi suplimentate sau verificate.

**2.13 Reacție adversă prevăzută** - reacție adversă, caracterul și gradul de expresie al căreia corespunde informației prezentate în instrucțiunea pentru utilizarea produsului farmaceutic (pentru preparatele autorizate).

**2.14 Reacție adversă neprevăzută** - reacție adversă, caracterul și gradul de expresie al căreia nu corespunde informației prezentate în instrucțiunea pentru utilizarea produsului farmaceutic.

**2.15 Reacții de interacțiune medicamentoasă** - reacții, care apar pe fonul administrării a mai multor preparate medicamentoase și sunt cauzate de interacțiunile lor farmacodinamice și/sau farmacocinetice.

**2.16 Inofensivitatea (siguranța) remediilor medicamentoase** - lipsa reacțiilor adverse grave și neprevăzute în cadrul studiilor clinice sau la utilizarea terapeutică a remediilor medicamentoase, ce corespund criteriului beneficiu/risc.

**2.17 Studii clinice suplimentare** - studii lansate cu scop de a depista sau de a confirma careva acțiuni periculoase ale produsului farmaceutic la utilizarea lui în practica medicală, care ar putea prezenta risc pentru sănătatea pacienților. Aceste studii deseori implică necesitatea unor decizii corelate cu legislația în vigoare.

**2.18 Certificat de înregistrare (autorizare)** - document care permite utilizarea, importul și vânzarea medicamentului pe teritoriului Republicii Moldova.

### ***3. Modalitatea de raportare a reacțiilor adverse la medicamente sau alte produse farmaceutice autorizate în Republica Moldova***

3.1. Medicii și lucrătorii medicali ai instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova, indiferent de forma de proprietate, sunt obligați să raporteze Secției autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență orice reacții adverse ale medicamentelor sau altor produse farmaceutice utilizate în țară, completând fișa-comunicare a reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice (anexa 2). Efectele adverse grave trebuie anunțate Secției autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență - timp de 48 ore de la debut, iar celelalte efecte adverse - timp de 15 zile. Specialiștii farmaciilor sunt obligați de a comunica reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice, completând fișa-comunicare a reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice "Pacientul comunică" (anexa 3).

3.2. Informația despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice trebuie înregistrate de către medic în documentația medicală primară, cartela de ambulator, fișa de observație, fișa statistică a persoanei externate din staționar.

3.3. Producătorii de medicamente/deținătorii certificatului de înregistrare (autorizare) sau reprezentanții lor oficiali sunt obligați să supravegheze medicamentele noi pe parcursul primilor 5 ani de la autorizare și să prezinte Secției autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență informații despre reacțiile adverse medicamentoase la propriile medicamente autorizate în Republica Moldova.

3.4. Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență efectuează periodic expertiza informațiilor prezentate pentru aprecierea siguranței remediilor medicamentoase și altor produse farmaceutice.

3.5. În cazul depistării reacțiilor adverse necunoscute anterior, Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență informează Comisia Medicamentului și Ministerul Sănătății și Protecției Sociale despre acestea, în vederea suspendării sau retragerii autorizației preparatului până la primirea rezultatelor studiului clinic suplimentar și evaluării specializate în scopul aprecierii siguranței produsului farmaceutic.

3.6. În baza informațiilor prezentate de Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență, Ministerul Sănătății și Protecției Sociale decide suspendarea sau retragerea autorizației medicamentului în Republica Moldova.

Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență anunță producătorii de medicamente și deținătorii certificatului de autorizare (sau reprezentanții lor) despre decizia finală a Ministerului Sănătății și Protecției Sociale.

3.7. După aprecierea specializată a informației despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice, Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență poate înainta Comisiei Medicamentului propuneri în vederea impunerii unor restricții de utilizare a preparatului și anume: modificarea indicațiilor și contraindicațiilor incluse în instrucțiunile pentru utilizarea preparatului medicamentos. Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență anunță producătorii de medicamente/deținătorii certificatelor de autorizare (sau reprezentanților oficiali) despre modificările propuse.

3.8. Aspectele problematice referitoare la utilizarea terapeutică a preparatului medicamentos în cazul survenirii reacțiilor adverse la utilizarea lui terapeutică sunt soluționate de Ministerul Sănătății și Protecției Sociale al Republicii Moldova.

#### ***4. Sursele de colectare a informației despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice.***

##### ***Schimbul informațional.***

4.1. Informația despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice este recepționată de către Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență a Agenției Medicamentului de la:

- a) medicii și farmaciștii tuturor instituțiilor medico-sanitare, indiferent de forma de proprietate;
- b) producătorii / deținătorii certificatului de autorizare sau reprezentanții lor oficiali;
- c) reprezentanții organizațiilor internaționale (OMS - Organizația Mondială a Sănătății, CE - Comunitatea Europeană) etc.;
- d) sursele informaționale medicale și publicațiile științifice;
- e) organizațiile obștești, care reprezintă interesele consumatorilor de medicamente și a cetățenilor la general;
- f) comisiile de etică pentru studiul clinic al medicamentelor;
- g) investigatorii bazelor clinice, antrenați în desfășurarea studiilor clinice ale produselor medicamentoase.

4.2. Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență recepționează informațiile despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice, le sistematizează, analizează conform definițiilor existente (Prezentate suplimentar în p.2), apoi elaborează operativ revizii analitice, recomandări metodice pentru medici, farmaciști, investigatori, producători de medicamente, propuneri pentru Comisia Medicamentului și Ministerul Sănătății și Protecției Sociale în vederea soluționării unor probleme pentru asigurarea inofensivității medicamentelor.

4.3. Rapoartele despre reacțiile adverse grave suspectate Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență a Agenției Medicamentului le prezintă Comisiei Medicamentului care adoptă deciziile corespunzătoare, informând prompt Ministerul Sănătății și Protecției Sociale. La necesitate, se va prezenta un raport similar reprezentanței OMS în Republica Moldova.

**FIȘA-COMUNICARE**

**DESPRE REACȚIILE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR ȘI ALTOR PRODUSE FARMACEUTICE**

(se va sublinia varianta răspunsului acceptat)

1. Instituția medicală .....  
Adresa .....
2. Serviciul (secția).....
3. Medicul care a înregistrat reacția adversă..... Telefonul.....
4. Pacientul (nume, prenume) .....Nr. fișei de observație.....  
Data internării ..... Data externării (pentru pacienții externați) .....
5. Diagnosticul clinic (de bază, concomitent, complicații): .....

Anamneza: .....

6. Vârsta ..... Masa corporală ..... Sexul: M  F
7. Originea etnică a pacientului: europeoidă  negroidă  mongoloidă  asiatică  arabă
8. Debutul efectului advers la medicament: ..... (data, luna, anul)
9. Data finalizării efectului advers (dacă se cunoaște): .....
10. Descrierea efectului advers la medicament (sau la o anumită combinație de medicamente) - debutul, localizarea, simptomele: .....

Severitatea efectului advers: Ușoară  Medie  Gravă

11. Evoluția efectului advers:

- Vindecare fără sechele (urmări);
- Vindecare cu sechele (urmări);
- În curs de evoluție;
- Decesul pacientului în rezultatul administrării medicamentului;
- Decesul - medicamentul a putut contribui la aceasta, sau medicamentul, posibil, a cauzat decesul;
- Decesul - nu este legat de administrarea medicamentului;
- Decesul - cauza decesului nu este clară.

12. Medicamentul (sau medicamentele, combinațiile medicamentoase) suspectat de producerea efectului advers:

Denumirea produsului, forma farmaceutică, producătorul, țara, seria preparatului cu data fabricării	Doza la o priză	Doza nictemerală	Frecvența (periodicitatea) administrării	Calea de administrare	Începutul administrării preparatului (data/luna/anul)	Sfârșitul administrării preparatului (data/luna/anul)	Maladia sau procesul patologic, care a servit drept indicație pentru administrarea preparatului		
					Când nu sunt cunoscute datele exacte, se va indica termenul de administrare a preparatului până la debutul efectului advers				
Suspendarea preparatului a fost urmată regresarea efectului advers?				D A	N U	S-a determinat repetarea sau agravarea efectului advers la administrarea repetată a preparatului?		DA	NU
				Nu se știe				Nu se știe	

Apreciați rolul preparatului suspectat (sau al preparatelor) în apariția efectului advers:

- cert/sigur (reacție adversă sigură)
- probabil (reacție adversă probabilă)
- posibil (reacție adversă posibilă)
- puțin probabil/dubioasă (reacție adversă improbabilă)
- condiționat/neclasificat (reacție adversă condiționată/neclasificată)
- neclasificabil/neevaluabil (reacție adversă neevaluabilă/neclasificabilă)
- e suspectă în producerea efectului advers interacțiunea dintre 2 sau mai multe preparate medicamentoase





**Pacientul  
comunică**

**COMUNICARE DESPRE EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR,  
ȘI ALTOR PRODUSE FARMACEUTICE (KILEN'S FORM)**

**Data** .....

Sexul            Vârsta ..... (ani, luni)

- M  
 F

Orașul .....  
Raionul (județ) .....  
Țara .....

Comunicarea a fost primită de la:

- Pacientul sau utilizatorul preparatului medicamentos  
 Ruda pacientului  
 Medic  
 Farmacist  
 Alta specificare .....

**Preparatul medicamentos:** .....

Doza și regimul de administrare: .....

Preparatul a fost prescris pentru tratamentul următoarei maladii (sau stări patologice): .....

Durata administrării: ..... (zile)

Începutul administrării preparatului: ..... (data)

Sfârșitul administrării preparatului: .....(data)

**Vreau sa comunic despre următoarele efecte adverse  
(nedorite) la preparat**

**care au apărut**

	În timpul administrării preparatului	După administrarea preparatului
.....	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....
.....	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....
.....	<input type="checkbox"/> .....	<input type="checkbox"/> .....

Alte preparate medicamentoase, administrate concomitent: .....

Alte maladii asociate (sau stări patologice), care nu au fost enumerate mai sus: .....

A comunicat reacția: N.P..... Tel: .....

Adresa: .....

**Expediați comunicarea la adresa: Secția autorizare medicamente, evaluare clinică și  
farmacovigilență. MD-2028 or. Chișinău, str. Korolenko 2/1, Agenția Medicamentului  
Tel.: 73-70-00, 73-70-02; Fax: 73-70-00; e-mail: pharmacovigilance@front.ru**