



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN

mun. Chișinău

„12 05” 2017

nr. 358

*Cu privire la aprobarea  
Regulamentului privind efectuarea  
activităților de farmacovigență*

În scopul transunerii Directivei 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, Regulamentului (UE) nr. 1235/2010 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 decembrie 2010 privind modificarea, în ceea ce privește farmacovigența medicamentelor de uz uman, Regulamentului de punere în aplicare (UE) nr. 520/2012 al comisiei din 19 iunie 2012 privind efectuarea activităților de farmacovigență prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, precum și în temeiul Legii nr.1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente, Legii nr.1456-XII din 25 mai 1993 cu privire la activitatea farmaceutică, Ordinului Ministerului Sănătății nr. 739 din 23 iulie 2012 cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman și introducerea modificărilor postautorizare și pct. 9 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 397 din 31 mai 2011, în scopul asigurării eficacității, calității și siguranței medicamentelor permise pe piața farmaceutică.

**ORDON:**

1. Se aprobă:
  - 1) Regulamentul privind efectuarea activităților de farmacovigență, conform anexei nr. 1.
  - 2) Fișa-comunicare despre reacțiile adverse /sau lipsa eficacității medicamentelor și altor produse medicamentoase conform anexei nr. 2.
  - 3) Fișa-comunicare despre reacțiile adverse la medicamente și alte produse medicamentoase "pacientul comunică" conform anexei nr. 3.
2. Deținătorul certificatului de înregistrare a medicamentului, sau reprezentantul său oficial, trebuie să aibă în permanență angajată o persoană calificată corespunzător, responsabilă de activitățile de farmacovigență, pentru stabilirea și menținerea unui sistem care să garanteze colectarea și asigurarea accesului autorităților competente la toate informațiile colectate, privind siguranța medicamentelor.
3. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare, indiferent de forma juridică de organizare și tipul de proprietate:
  - 1) vor desemna în instituția medico-sanitară, timp de 1 lună de la data emiterii prezentului ordin, persoane responsabile de farmacovigență;
  - 2) vor asigura înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse sau lipsa eficacității medicamentelor și altor produse medicamentoase către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu prezentul ordin;

4. Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (directorul general DI. Vladislav Zara) va asigura:
  - 1) suportul metodologic pentru implementarea prezentului ordin;
  - 2) crearea unui sistem care să faciliteze schimbul de informații privind problemele de farmacovigilență, ce vizează medicamentele utilizate în Republica Moldova în termen de 1 lună.
  - 3) informarea specialiștilor din domeniul ocrotirii sănătății despre reacțiile adverse la medicamente, problemele actuale referitoare la siguranță, eficacitate și calitate a medicamentelor și altor produse medicamentoase, actualități ale farmacoterapiei raționale prin diverse modalități și mijloace.
  - 4) conlucrarea cu Centrul Internațional de Farmacovigilență al OMS (or. Uppsala, Suedia) și Centrele Naționale de Farmacovigilență din alte țări, în vederea monitorizării reacțiilor adverse la medicamente și alte produse medicamentoase și schimbului de informații în domeniul farmacovigilenței.
5. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 20 din 12 ianuarie 2006 “Cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse medicamentoase în Republica Moldova” se abrogă.
6. A plasa prezentul ordin pe pagina web a Ministerului Sănătății și Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
7. A publica prezentul ordin în Monitorul Oficial al Republicii Moldova.
8. Controlul executării prevederilor prezentului ordin se atribuie dnei Liliana Iașan, viceministru.

Ministru



Ruxanda GLAVAN

**Regulamentul privind efectuarea activităților de farmacovigilență**  
**Capitolul I**  
**Dispoziții generale**

1. Regulamentul privind efectuarea activităților de farmacovigilență (în continuare – Regulament) este elaborat în temeiul Legii nr.1409-XIII din 17 decembrie 1997 cu privire la medicamente, Legii nr.1456-XII din 25 mai 1993 cu privire la activitatea farmaceutică, Ordinului Ministerului Sănătății Nr. 739 din 23.07.2012 cu privire la reglementarea autorizării produselor medicamentoase de uz uman și introducerea modificărilor postautorizare, în scopul transpunerii Directivei 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, Regulamentului (UE) nr. 1235/2010 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 decembrie 2010 privind modificarea, în ceea ce privește farmacovigilența medicamentelor de uz uman, Regulamentului de punere în aplicare (UE) NR. 520/2012 al comisiei din 19 iunie 2012 privind efectuarea activităților de farmacovigilență prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, și pentru asigurarea eficacității, calității și siguranței medicamentelor permise pe piața farmaceutică.
2. Prezentul Regulament stabilește cerințele de bază față de activitățile de farmacovigilență care acoperă întregul ciclu al gestionării medicamentelor de uz uman în ceea ce privește siguranța.
3. În cadrul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (în continuare – Agenția) se organizează și funcționează un sistem de farmacovigilență pentru îndeplinirea sarcinilor referitoare la farmacovigilență și pentru participarea la activitățile de farmacovigilență. Acest sistem se utilizează pentru colectarea informațiilor referitoare la riscurile medicamentelor în ceea ce privește pacienții sau sănătatea publică. Aceste informații trebuie să se refere în special la reacțiile adverse apărute la om, ca urmare a utilizării medicamentului.
4. Coordonarea și desfășurarea activităților sistemului de farmacovigilență se realizează prin structura de specialitate din cadrul Agenției - Secția farmacovigilență și Utilizarea Rațională a Medicamentelor (în continuare – SFVURM).
5. SFVURM, prin sistemul de farmacovigilență, efectuează o evaluare a tuturor informațiilor, ia în considerare posibilitățile existente pentru reducerea la minimum și prevenirea riscului, și adoptă măsuri de reglementare cu privire la certificatul de înregistrare a medicamentului, după caz.
6. Informația despre reacțiile adverse, lipsa eficacității și orice alte probleme asociate cu utilizarea medicamentelor, este prezentată SFVURM de:
  - 1) medicii și farmaciștii tuturor instituțiilor medico-sanitare, indiferent de forma juridică de organizare și tipul de proprietate;
  - 2) deținătorii certificatului de înregistrare / producătorii sau reprezentanții lor oficiali;
  - 3) reprezentanții organizațiilor internaționale (OMS - Organizația Mondială a Sănătății, UMC, CE - Consiliul European, EMA, FDA) etc.;
  - 4) sursele informaționale medicale și publicațiile științifice;
  - 5) organizațiile obștești, care reprezintă interesele consumatorilor de medicamente și a cetățenilor la general;
  - 6) pacienți.

## Capitolul II

### Definiții

7. În sensul prezentului Regulament, se aplică următoarele definiții și termeni:

*Sistemul de farmacovigilență* - sistemul utilizat de către stat și deținătorii certificatelor de înregistrare, în vederea îndeplinirii atribuțiilor și responsabilităților sale în domeniul farmacovigilenței și menit să monitorizeze siguranța medicamentelor autorizate și să depisteze modificările apărute în raportul risc-beneficiu specific acestora.

*Comunicare spontană* - comunicări despre toate tipurile de reacții adverse apărute la utilizarea în practică a remediilor medicamentoase.

*Reacție adversă* - un răspuns nociv și nedorit, determinat de un medicament. Reacția adversă poate să apară și în condițiile de utilizare a medicamentului în afara termenilor certificatului de înregistrare a medicamentului, cum este utilizarea „off-label” ( *Cu indicații suplimentare, în afara celor directe autorizate*), supradozajul, utilizarea greșită, abuzul și erorile de medicație.

*Reacție adversă gravă* - reacție adversă (RA) care cauzează moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap ori o incapacitate durabilă sau importantă, provoacă anomalii/malformații congenitale ori de importanță medicală.

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

*Criterii de cauzalitate* - relația cauză-efect advers la medicamente, conform terminologiei școlii franceze de farmacovigilență, recomandate de OMS, se clasifică în 6 tipuri: reacție adversă sigură, probabilă, posibilă, improbabilă, condiționată/neclasificată, neevaluabilă/neclasificabilă.

*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).

*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.

*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.

*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.)

*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.

*Reacție adversă neevaluabilă/neclasificabilă* - Un raport sugerînd o reacție adversă, dar care nu poate fi judecat deoarece informațiile sunt insuficiente sau contradictorii și nu pot fi suplimentate sau verificate.

*Reacție adversă prevăzută* - reacție adversă, caracterul și gradul de expresie al căreia corespunde informațiilor din Rezumatul caracteristicilor produsului (pentru preparatele autorizate).

*Reacție adversă neașteptată* - reacție adversă a cărei natură, severitate sau evoluție nu corespunde informațiilor din Rezumatul caracteristicilor produsului.

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

*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.

*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.

*Certificat de înregistrare a medicamentului* - document care permite utilizarea, importul și vânzarea medicamentului pe teritoriului Republicii Moldova

*Abuz de medicamente* - utilizare permanentă sau sporadică, intenționat excesivă, a medicamentelor, însoțită de efecte nocive la nivel fizic sau psihic.

*Activitate de reducere la minimum a riscului* - intervenție la nivelul sănătății publice în scopul prevenirii sau reducerii probabilității de apariție a unei reacții adverse asociată cu expunerea la un medicament sau în vederea reducerii gravității acesteia în caz de apariție.

*Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS)* - intervenție la nivel de comunicare prin care deținătorul certificatului de înregistrare pentru un medicament sau autoritatea competentă, transmite direct către fiecare profesionist din domeniul sănătății informații importante privind necesitatea întreprinderii anumitor acțiuni sau a adaptării propriei practici profesionale în raport cu un anumit medicament.

*Deținătorul certificatului de înregistrarea medicamentului (în continuare - Deținătorul certificatului de înregistrarea )* - inventatorul, producătorul sau altă persoană juridică împuternicită de aceștia, responsabil pentru eficacitatea, calitatea și siguranța medicamentului.

*Utilizator* - o persoană care nu este profesionist în domeniul sănătății, precum pacient, avocat, prieten sau rudă/părinte/copil al unui pacient, în scopul raportării de cazuri de reacții adverse suspectate.

*Criterii minime de raportare* - în scopul raportării cazurilor de reacții adverse suspectate, elementele minime pentru constituirea unui caz sunt: existența unui raportor identificabil, a unui pacient identificabil, a unei reacții adverse și a unui medicament suspectat.

*Data europeană de referință* - în cazul medicamentelor care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active, data primei autorizații de punere pe piață în Uniunea Europeană a unui medicament care conține substanța activă respectivă sau combinația respectivă de substanțe active; în cazul în care nu se poate stabili data respectivă, cea mai veche dintre datele cunoscute de autorizare pentru punerea pe piață a unui medicament care conține substanța activă respectivă sau combinația respectivă de substanțe active.

*Data internațională de începere a dezvoltării medicamentului - DIIDM (Development International Birth Date - DIBD)* - data primei autorizări (sau aprobări) a desfășurării unui studiu clinic intervențional într-o țară, indiferent care ar fi aceasta.

*Data internațională de naștere (a unui medicament) - DIN (International Birth Date - IBD)* - data primei autorizații de punere pe piață pentru un medicament în orice țară din lume.

*Denumirea medicamentului* - denumire atribuită unui medicament care poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori cu o denumire comună sau științifică, însoțită de marca sau de numele deținătorului certificatului de înregistrare.

*Denumirea comună internațională (DCI)* este denumirea recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) (World Health Organization - WHO) sau, în lipsa acesteia, numele comun uzual.

*Dosar standard al sistemului de farmacovigilență - DSSF (Pharmacovigilance system master file - PSMF)* - descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de deținătorul certificatului de înregistrare cu privire la unul sau mai multe medicamente autorizate.

*Eveniment advers în studiu clinic (EA)* - orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament. În consecință, un eveniment advers poate consta din orice semn nefavorabil și nedorit (de exemplu, o constatare anormală de laborator), simptom sau boală, asociate temporal cu utilizarea unui medicament, considerate a se afla în legătură cu medicamentul sau nu.

*Expunere profesională la un medicament* - este expunerea la un medicament la locul de muncă.

*Farmacovigilența* - știința și activitățile desfășurate referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea apariției de efecte adverse sau a oricăror alte probleme privind medicamentele.

*Farmacovigilența în domeniul vaccinurilor* - știința și activitățile desfășurate referitoare la depistarea, evaluarea, înțelegerea și comunicarea apariției evenimentelor adverse post-imunizare.

*Informații de referință privind siguranța* - în rapoartele periodice de evaluare risc-beneficiu a medicamentelor, totalitatea informației relevante de siguranță cuprinsă în informația de referință a medicamentului (de exemplu, Documentul companiei cu informații esențiale) elaborată de deținătorul certificatului de înregistrare și a cărei listare acesta o solicită în toate țările în care se comercializează medicamentul, cu excepția cazului în care autoritatea competentă locală solicită o anumită modificare.

*Plan de management al riscului (PMR)* - descriere detaliată a sistemului de management al riscului.

*Sistem de management al riscului* - set de activități de farmacovigilență și intervenții menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să reducă la minimum riscurile legate de un medicament, inclusiv evaluarea eficienței acestor activități și intervenții

*Problemă de siguranță* - risc important identificat, risc important potențial sau informație absentă.

*Profesionist din domeniul sănătății* - în scopul raportării reacțiilor adverse suspectate, profesioniștii din domeniul sănătății se definesc ca persoane cu calificare în domeniul medical, precum medici, farmaciști, asistenți medicali și medici legiști.

*Raport individual al cazului privind siguranța - RICS (Individual case safety report - ICSR); sinonim: Raport de reacție adversă (la medicament)* - formatul și conținutul raportării uneia sau mai multor reacții adverse suspectate la un medicament, apărute la un singur pacient și la un anumit moment.

*Raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS)* - formatul și conținutul analizei raportului risc-beneficiu al unui medicament, în vederea depunerii de către deținătorul certificatului de înregistrare la anumite momente de timp bine definite în cursul etapei post-autorizare.

*Raport risc-beneficiu* - evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului, comparativ cu riscurile, definite ca fiind orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța ori eficacitatea medicamentului.

### Capitolul III

## Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență

### Secțiunea 1. Sistemul de control al calității

8. Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția creează și utilizează un sistem de control al calității, care este adecvat și eficace pentru executarea activităților lor de farmacovigilență.

9. Sistemul de control al calității cuprinde structura organizatorică, responsabilitățile, procedurile, procesele și resursele, gestionarea adecvată a resurselor, gestionarea conformității și gestionarea înregistrărilor.

10. Sistemul de control al calității se bazează pe toate activitățile următoare:

1) planificarea calității: instituirea unor structuri și planificarea de procese integrate și coerente;

2) aderența la calitate: îndeplinirea de sarcini și responsabilități în conformitate cu cerințele în materie de calitate;

3) controlul și asigurarea calității: monitorizarea și evaluarea eficienței modului în care structurile și procesele au fost instituite și a eficienței proceselor care sunt în curs de a fi efectuate;

4) îmbunătățiri în materie de calitate: corectarea și îmbunătățirea structurilor și proceselor, atunci când este necesar.

11. Toate elementele, cerințele și dispozițiile adoptate pentru sistemul de control al calității vor avea la bază o documentație sistematică și ordonată sub formă de politici și proceduri scrise, precum planurile în materie de calitate, manualele referitoare la calitate și evidențele privind calitatea.

12. Toate persoanele implicate în procedurile și procesele sistemelor de control al calității instituite de Agenție pentru executarea activităților de farmacovigilență, sunt responsabile de buna funcționare a sistemelor respective de control al calității și pun în aplicare o abordare sistematică privind calitatea și privind punerea în aplicare și întreținerea sistemului de control al calității.

### **Secțiunea 2. Indicatori de performanță**

13. Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția vor utiliza indicatori de performanță pentru a monitoriza în permanență desfășurarea corespunzătoare a activităților de farmacovigilență.

14. Agenția va asigura publicarea unei liste de indicatori de performanță.

## **Capitolul IV**

### **Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru efectuarea activităților de farmacovigilență de către deținătorii certificatului de înregistrare**

#### **Secțiunea 1. Gestionarea resurselor umane**

15. Deținătorii certificatului de înregistrare dispun de personal competent, calificat și instruit corespunzător pentru executarea activităților de farmacovigilență. Deținătorii certificatului de înregistrare se asigură că persoana locală de contact responsabilă de farmacovigilență, care trebuie să locuiască și să activeze pe teritoriul RM, a dobândit cunoștințe teoretice și practice adecvate pentru exercitarea de activități de farmacovigilență.

16. Sarcinile personalului de conducere și de supraveghere, inclusiv persoanele locale de contact responsabile de farmacovigilență, sunt detaliate în fișa postului.

17. Tot personalul implicat în exercitarea activităților de farmacovigilență beneficiază de cursuri de formare inițială și continuă, în ceea ce privește rolul și responsabilitățile lor. Deținătorii certificatului de înregistrare păstrează evidențele și planurile de formare pentru documentarea, întreținerea și dezvoltarea competențelor personalului și le pune la dispoziție pentru audit sau inspecție.

18. Deținătorii certificatului de înregistrare furnizează instrucțiuni adecvate privind procesele care trebuie utilizate în caz de urgență, inclusiv în ceea ce privește continuitatea activității.

#### **Secțiunea 2. Managementul conformității**

19. Se pun în aplicare proceduri și procese specifice sistemului de control al calității pentru a asigura următoarele:

- 1) efectuarea de către Deținătorii certificatului de înregistrare a monitorizării continue a datelor privind farmacovigilența, examinării opțiunilor de reducere la minim a riscurilor și prevenire și adoptarea de către acesta a măsurilor adecvate;
- 2) evaluarea științifică de către Deținătorii certificatului de înregistrare a tuturor informațiilor referitoare la riscurile prezentate de medicamente.
- 3) transmiterea de date precise și verificabile privind reacțiile adverse grave și reacțiile adverse non-grave către baza de date VigiBase;
- 4) calitatea, integritatea și exhaustivitatea informațiilor transmise privind riscurile prezentate de medicamente, inclusiv procedeele de evitare a transmiterii duble și de validare a semnalelor
- 5) comunicarea eficientă între Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția, inclusiv comunicarea privind noile riscuri sau modificarea unor riscuri, dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, sistemele de gestionare a riscurilor, măsurile de reducere la minim a riscurilor, rapoartele periodice actualizate privind siguranța, acțiunile corective și preventive și studiile postautorizare;
- 6) comunicarea corespunzătoare de către Deținătorii certificatului de înregistrare a informațiilor relevante în materie de siguranță către personalul medico-sanitar și pacienți.

20. În cazul în care un deținător a certificatului de înregistrare subcontractează unele dintre sarcinile sale în materie de farmacovigilență, acesta păstrează responsabilitatea de a se asigura că se aplică un sistem eficient de control al calității cu privire la sarcinile respective.

### **Secțiunea 3. Gestionarea evidențelor și păstrarea datelor**

21. Deținătorii certificatului de înregistrare pe piață înregistrează toate informațiile referitoare la farmacovigilență și se asigură că acestea sunt gestionate și stocate astfel încât să permită raportarea exactă, interpretarea și verificarea informațiilor. Deținătorii certificatului de înregistrare instituie un sistem de evidență a tuturor documentelor utilizate pentru activități de farmacovigilență care să asigure posibilitatea recuperării acestor documente, precum și trasabilitatea măsurilor luate pentru a investiga preocupările în materie de siguranță, a termenelor pentru aceste investigații și a deciziilor în materie de probleme de siguranță, inclusiv data la care acestea au survenit și procesul decizional. Deținătorii certificatului de înregistrare instituie mecanisme care să permită trasabilitatea și monitorizarea ulterioară a rapoartelor privind reacțiile adverse.

22. Deținătorii certificatului de înregistrare iau măsurile necesare pentru ca elementele dosarului standard al sistemului de farmacovigilență să fie păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce sistemul descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență a fost eliminat în mod oficial de către deținătorii certificatului de înregistrare. Datele în materie de farmacovigilență și documentele referitoare la medicamentele individuale autorizate se păstrează atâta timp cât este autorizat medicamentul și timp de cel puțin 10 ani după ce certificatului de înregistrare a acestuia a încetat să mai existe.

### **Secțiunea 4. Audit**

23. Auditurile sistemului de asigurare a calității bazate pe identificarea riscurilor se efectuează la intervale regulate pentru a se garanta că sistemul de asigurare a calității respectă cerințele prevăzute pentru astfel de sisteme și pentru a determina eficiența acestuia. Auditurile respective sunt efectuate de către persoane fizice care nu au o implicare directă sau responsabilitate pentru aspectele sau procesele care sunt auditate.

24. Atunci când se identifică o neconformitate/ neconformități, se aplică o acțiune corectivă (acțiuni corective), inclusiv un audit de monitorizare ulterioară a deficiențelor, conform

procedurilor standarde din cadrul sistemului de Management al Calității. Pentru fiecare audit și fiecare audit de monitorizare se redactează un raport privind rezultatele auditului. Raportul de audit este transmis managerului responsabil în domeniul aspectelor auditate. Datele și rezultatele auditurilor și ale auditurilor de monitorizare sunt documentate.

## Capitolul V

### Cerințe minime privind sistemele de control al calității pentru efectuarea activităților de farmacovigilență de către Agenție

#### Secțiunea 1. Gestionarea resurselor umane

25. Agenția dispune de personal competent, calificat și instruit corespunzător pentru executarea activităților de farmacovigilență.

26. Structurile organizatorice și distribuția sarcinilor și responsabilităților sunt clare și, în măsura în care este necesar, accesibile.

27. Toți membrii personalului implicați în exercitarea activităților de farmacovigilență beneficiază de formare inițială și continuă. Agenția păstrează evidențele și planurile de formare pentru documentarea, întreținerea și dezvoltarea competențelor personalului și le pun la dispoziție pentru audit.

28. Agenția oferă personalului lor instrucțiuni adecvate privind procedeele care trebuie utilizate în caz de urgență, inclusiv privind continuitatea activității, conform procedurilor interne aprobate.

#### Secțiunea 2. Managementul conformității

29. Agenția stabilește proceduri și procese specifice în vederea atingerii tuturor obiectivelor de mai jos:

- 1) asigurarea evaluării calității, inclusiv a exhaustivității, datelor transmise privind farmacovigilența;
- 2) asigurarea evaluării datelor privind farmacovigilența și prelucrarea acestora;
- 3) asigurarea independenței în exercitarea activităților de farmacovigilență;
- 4) asigurarea comunicării eficiente între diferite autorități internaționale competente și Agenție, precum și cu pacienții, cadrele medicale, deținătorii certificatului de înregistrare și publicul larg;

30. În afară de procedurile menționate la pct. 29, Agenția trebuie să dispună de proceduri de colectare și înregistrare a tuturor reacțiilor adverse suspectate pe teritoriul Republicii Moldova, reglementate conform standardelor din cadrul Sistemului de Management al Calității.

31. Agenția stabilește proceduri pentru monitorizarea literaturii de specialitate.

#### Secțiunea 3. Gestionarea evidențelor și păstrarea datelor

32. Agenția înregistrează toate informațiile referitoare la farmacovigilență și se asigură că acestea sunt gestionate și stocate astfel încât să permită raportarea exactă, interpretarea și verificarea informațiilor. Aceasta instituie un sistem de evidență a tuturor documentelor utilizate pentru activități de farmacovigilență, care să asigure posibilitatea recuperării acestor documente, precum și trasabilitatea măsurilor luate pentru a investiga preocupările în materie de siguranță, a deciziilor în materie de probleme de siguranță, inclusiv data la care acestea au survenit și procesul decizional.

33. Agenția ia măsurile necesare pentru ca documentele esențiale care descriu sistemul ei de farmacovigilență să fie păstrate timp de cel puțin cinci ani după ce sistemul a fost eliminat în mod oficial. Datele privind farmacovigilența și documentele referitoare la medicamentele individuale autorizate se păstrează atât timp cât medicamentul este autorizat și timp de cel puțin 10 ani după data de expirare a certificatului de înregistrare a medicamentului.

#### Secțiunea 4. Audit

34. Auditurile sistemului de control al calității bazate pe identificarea riscurilor se efectuează la intervale regulate, în conformitate cu o metodologie documentată, pentru a se garanta că sistemul de control al calității respectă cerințele prevăzute și pentru a asigura eficiența acestuia.

35. Atunci când se identifică o neconformitate/ neconformități, se aplică acțiuni corective, inclusiv un audit de monitorizare ulterioară a aspectelor deficitare, conform procedurilor standarde din cadrul sistemului de Management al Calității. Raportul de audit este transmis managerului responsabil în domeniul aspectelor auditate. Datele și rezultatele auditurilor și ale auditurilor de monitorizare sunt documentate.

## **Capitolul VI**

### **Cerințe minime pentru monitorizarea datelor existente în bazele de date**

#### **Secțiunea 1. Cerințe generale**

36. Agenția cooperează cu alte autorități naționale în scopul monitorizării datelor din baza de date VigiFlow.

37. Agenția asigură monitorizarea și actualizarea continuă a bazei de date VigiFlow ( baza de date și rețeaua informatică națională a reacțiilor adverse) cu o frecvență care trebuie să fie proporțională cu riscurile identificate, cu riscurile potențiale și cu nevoia de informații suplimentare.

38. Agenția este responsabilă pentru monitorizarea datelor provenite de pe teritoriul RM.

## **Capitolul VII**

### **Utilizarea terminologiei, formatelor și standardelor**

#### **Secțiunea 1. Utilizarea unei terminologii convenite la nivel internațional**

39. Pentru clasificarea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția aplică terminologia din anexa nr.1 la prezentul Regulament.

40. Deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția monitorizează utilizarea terminologiei menționate în anexa nr.1 la prezentul Regulament.

#### **Secțiunea 2. Utilizarea unor formate și standarde convenite la nivel internațional**

41. Pentru descrierea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele, deținătorii certificatului de înregistrare și Agenția aplică formatele și standardele menționate în anexa nr.2 la prezentul Regulament.

## **Capitolul VIII**

### **Transmiterea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate**

#### **Secțiunea 1. Rapoartele individuale de siguranță**

42. Rapoartele individuale de siguranță sunt utilizate pentru înregistrarea în Vigiflow (baza de date și rețeaua informatică națională a reacțiilor adverse) a reacțiilor adverse suspectate la un medicament, care apar la un singur pacient, într-un anumit moment.

#### **Secțiunea 2. Conținutul rapoartelor individuale de siguranță**

Deținătorii certificatului de înregistrare se asigură că rapoartele de siguranță sunt cât mai complete posibil și le comunică Agenției prin e-mail, prin e-reporting (raportarea on-line) în mod precis și fiabil către baza de date VigiFlow.

43. În cazul raportării accelerate, rapoartele individuale de siguranță includ cel puțin un raportor identificabil, un pacient identificabil, o reacție adversă suspectată și medicamentul (medicamentele) în cauză.

44. Deținătorii certificatului de înregistrare înregistrează detaliile necesare pentru obținerea informațiilor privind monitorizarea ulterioară a rapoartelor individuale de siguranță. Informațiile privind monitorizarea rapoartelor sunt documentate în modul stabilit în procedură.

45. La raportarea reacțiilor adverse suspectate, deținătorii certificatului de înregistrare furnizează toate informațiile disponibile cu privire la fiecare caz individual.

### **Secțiunea 3. Formatul transmiterii electronice a reacțiilor adverse suspectate**

46. Deținătorii certificatului de înregistrare utilizează pentru transmiterea electronică a reacțiilor adverse suspectate formatele aprobate la anexa nr.2 la prezentul Regulament, precum și terminologia prevăzută conform anexei nr.1 la prezentul Regulament.

## **Capitolul IX**

### **Atribuțiile Agenției în sistemul de farmacovigilență**

47. Agenția adoptă toate măsurile necesare pentru a încuraja pacienții, medicii, farmaciștii și alte cadre medicale să raporteze reacțiile adverse suspectate către Agenție sau către deținătorii certificatului de înregistrare; în acest context pot fi implicate organizațiile consumatorilor, organizațiile pacienților și organizațiile cadrelor medicale, după caz;

48. Agenția facilitează raportarea de către pacienți prin punerea la dispoziție a unor formate de raportare alternative, pe lângă formatele electronice, cum sunt suport-hîrtie;

49. Agenția ia toate măsurile necesare pentru a obține date precise și verificabile pentru evaluarea rapoartelor privind cazurile de reacții adverse suspectate;

50. Agenția se asigură că publicul beneficiază la timp de informațiile de interes referitoare la aspectele de farmacovigilență, în ceea ce privește utilizarea unui medicament, prin intermediul publicării pe portalurile web și prin alte mijloace de informare publică, după caz;

51. Agenția se asigură, prin metode de colectare a informațiilor și, după caz, prin monitorizarea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate, că s-au luat toate măsurile necesare pentru a identifica în mod clar toate produsele medicamentoase, distribuite sau comercializate pe teritoriul Moldovei și care fac obiectul unui raport privind reacțiile adverse suspectate, acordînd atenția corespunzătoare denumirii comerciale a medicamentului și numărului lotului/seria;

52. Agenția adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că unui deținător al certificatului de înregistrare, care nu îndeplinește obligațiile prevăzute de prezentul Regulament i se aplică sancțiuni efective și proporționale.

53. Agenția, pentru a stabili veridicitatea datelor, are dreptul de a solicita și de a primi copii ale documentelor fișelor medicale, indiferent de forma lor de proprietate.

54. În cazul depistării reacțiilor adverse neprevăzute, SFVURM informează Comisia Medicamentului și Ministerul Sănătății despre acestea, în termen de pînă la 30 de zile, în vederea suspendării sau retragerii autorizației preparatului pînă la primirea rezultatelor studiului clinic suplimentar și evaluării specializate în scopul aprecierii siguranței produsului farmaceutic.

55. După evaluarea specializată a informației despre reacțiile adverse la medicamente și alte produse medicamentoase, SFVURM poate înainta Comisiei Medicamentului propuneri în vederea impunerii unor restricții de utilizare a preparatului și anume: modificarea indicațiilor și contraindicațiilor incluse în Prospectul și Rezumatul Caracteristicilor Produsului Medicamentos, sau modificări la alte compartimente.

SFVURM anunță producătorii de medicamente/deținătorii certificatelor de înregistrare (sau reprezentanții oficiali) despre modificările propuse.

## **Capitolul X**

## **Implimentarea sistemului de farmacovigilență de către instituțiile medicale, indiferent de forma de proprietate**

56. Medicii, farmaciștii și alte instituții medicale, indiferent de forma de proprietate, au obligația de a raporta reacțiile adverse sau lipsa eficacității medicamentului și a se informa cu privire la rapoartele de farmacovigilență.

57. Medicii și lucrătorii medicali ai instituțiilor medicale, indiferent de forma de proprietate, specialiștii farmaciilor indiferent de subordonare și forme de proprietate sunt obligați să raporteze orice reacții adverse la medicamente sau alte produse medicamentoase sau lipsa eficacității medicamentului, sau orice alte probleme asociate cu medicamentele utilizate în țară, către Agenție.

58. Șefii instituțiilor medicale, indiferent de forma de proprietate, împuternicesc vicedirectorii pe partea medicală în organizarea, monitorizarea și punerea în aplicare a activității de farmacovigilență, care la rândul lor vor fi persoane responsabile de farmacovigilență sau vor numi un farmacolog clinician sau farmacist clinician în această funcție.

59. Persoanele responsabile de farmacovigilență din instituțiile medicale sunt împuternicite de șefii instituțiilor medicale să organizeze și să monitorizeze punerea în aplicare a activității de farmacovigilență, indiferent de subordonare și forme de proprietate, prin colectarea informațiilor privind cazurile de RA sau lipsa eficacității medicamentelor sau orice alte probleme asociate cu medicamentele, cu raportarea periodică către Agenție.

60. Medicii și lucrătorii medicali ai instituțiilor medicale, indiferent de forma de proprietate, sunt obligați să comunice reacțiile adverse la medicamente și alte produse medicamentoase, prin completarea Fișei-comunicare despre RA sau lipsa eficacității medicamentului (anexa nr.2 la ordinul cu privire la aprobarea Regulamentului privind efectuarea activităților de farmacovigilență), în format electronic sau pe hârtie, prin intermediul canalelor de comunicare convenite, în termenul stabilit:

- 1) Reacțiile adverse spontane grave și/sau neașteptate, care au dus la deces sau care pun viața în pericol, se vor remite către Agenție timp de 24 ore de la debut;
- 2) Reacțiile adverse spontane non-grave sau lipsa eficacității apărute, se vor remite către Agenție timp de 15 zile de la aflarea informației privind Reacția adversă.

61. Specialiștii farmaciilor, indiferent de forma de proprietate, sunt obligați să comunice reacțiile adverse la medicamente și alte produse medicamentoase, completând Fișa-comunicare a reacțiilor adverse la medicamente și alte produse medicamentoase (Anexa nr.3 la ordinul cu privire la aprobarea Regulamentului privind efectuarea activităților de farmacovigilență), în format electronic sau pe hârtie.

## **Capitolul XI**

### **Implementarea sistemului de farmacovigilență de către deținătorul certificatului de înregistrare**

#### **Secțiunea 1. Responsabilitățile deținătorului certificatului de înregistrare**

62. Producătorii de medicamente/deținătorii certificatului de înregistrare sau reprezentanții lor oficiali sunt obligați să supravegheze medicamentele noi pe parcursul primilor 5 ani de la înregistrării medicamentului, și să prezinte Agenției informații despre reacțiile adverse la propriile medicamente, autorizate în Republica Moldova.

63. Deținătorul certificatului de înregistrare utilizează un sistem de farmacovigilență aprobat de Agenție, în vederea îndeplinirii sarcinilor sale referitoare la farmacovigilență.

64. Cu ajutorul sistemului de farmacovigilență, deținătorul certificatului de înregistrare efectuează o evaluare a tuturor informațiilor, ia în considerare opțiunile existente pentru minimizarea și prevenirea riscurilor și adoptă măsurile necesare, după caz. Deținătorul certificatului de înregistrare efectuează un audit periodic al sistemului său de farmacovigilență. Acesta consemnează constatările principale ale auditului în dosarul standard al sistemului de

farmacovigilență și, pe baza constatărilor auditului, asigură elaborarea și aplicarea unui plan corespunzător de acțiuni corective. După ce acțiunile corective au fost aplicate pe deplin, consemnarea poate fi eliminată.

## Capitolul XII Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență

### Secțiunea 1. Structura dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

65. Informațiile din dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sunt precise și reflectă sistemul de farmacovigilență în vigoare.

66. Deținătorul certificatului de înregistrare va utiliza, după caz, sisteme de farmacovigilență separate pentru diferite categorii de medicamente. Fiecare astfel de sistem se descrie într-un dosar standard separat al sistemului de farmacovigilență. Toate medicamentele pentru care deținătorul certificatului de înregistrare a obținut certificat de înregistrare în conformitate cu reglementările în vigoare, fac obiectul unui dosar standard al sistemului de farmacovigilență.

### Secțiunea 2. Conținutul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență

67. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență conține cel puțin următoarele elemente:

- 1) Informații referitoare la persoana locală de contact responsabilă de farmacovigilență: responsabilitățile persoanei locale de contact pentru problemele în materie de farmacovigilență, inclusiv datele de contact ale acesteia;
- 2) O descriere a structurii organizatorice a deținătorului certificatului de înregistrare, inclusiv menționarea amplasamentului (amplasamentelor) unde se desfășoară următoarele activități de farmacovigilență: colectarea rapoartelor individuale de siguranță, evaluarea, înregistrarea cazurilor în baza de date privind siguranța, producerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, detectarea și analiza semnalelor, elaborarea planului de gestionare a riscurilor, gestionarea studiilor pre- și postautorizare și gestionarea variațiilor de siguranță ale termenilor de acordare a certificatului de înregistrare;
- 3) O descriere a localizării, funcționalității și responsabilității operaționale a sistemelor informatice și bazelor de date folosite pentru a primi, înregistra și raporta informațiile privind siguranța, și o evaluare a corespunderii acestora la scop;
- 4) O descriere a gestionării și înregistrării datelor și a procesului utilizat pentru fiecare dintre următoarele activități de farmacovigilență:
  - a) monitorizarea continuă a raportului risc-beneficiu pentru medicamentul (medicamentele) în cauză, a rezultatului monitorizării respective și a procesului decizional pentru luarea măsurilor corespunzătoare;
  - b) operarea sistemului (sistemelor) de gestionare a riscurilor și de monitorizarea rezultatelor măsurilor de minimizare a riscurilor;
  - c) colectarea, evaluarea și transmiterea rapoartelor individuale de siguranță;
  - d) redactarea și transmiterea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța;
  - e) procedurile de comunicare a problemelor în materie de siguranță și a variațiilor de siguranță ale rezumatului caracteristicilor produsului medicamentos și prospectului însoțitor, către profesioniștii din domeniul sănătății și publicul general;
- 5) O descriere a sistemului de control al calității pentru executarea activităților de farmacovigilență, inclusiv a următoarelor elemente:
  - a) o descriere a gestionării resurselor umane, care conține următoarele elemente: structura organizatorică pentru efectuarea activităților de farmacovigilență, cu trimitere la locul în care se află informațiile privind gradul de calificare a personalului; o descriere sumară a conceptului de formare, inclusiv o trimitere la localizarea dosarelor de instruire; instrucțiuni pentru procesele critice;

- b) o descriere a sistemului de evidență, inclusiv locul unde se află documentele utilizate pentru activitățile de farmacovigilență;
- c) o descriere a sistemului de monitorizare a modului de funcționare a sistemului de farmacovigilență;
- 6) Dacă este cazul, o descriere a serviciilor și/sau activităților subcontractate de către deținătorul certificatului de înregistrare.

### **Secțiunea 3. Conținutul anexei la dosarul standard al sistemului de farmacovigilență**

68. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență conține în anexă următoarele documente:

- 1) O listă a medicamentelor cuprinse în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență, inclusiv denumirea medicamentului, denumirea comună internațională (DCI) a substanței (substanțelor) active;
- 2) O listă cu reguli și proceduri scrise;
- 3) Lista subcontractanților;
- 4) O listă de sarcini care au fost delegate de către persoana locală de contact responsabilă de farmacovigilență;
- 5) O listă a tuturor auditurilor programate și finalizate;
- 6) Dacă este cazul, o listă a indicatorilor de performanță;
- 7) Dacă este cazul, o listă a altor dosare standard ale sistemului de farmacovigilență deținute de către aceiași deținători ai certificatului de înregistrare;
- 8) Un jurnal care să conțină informații cu referire la orice modificare a conținutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilență efectuat în ultimii 5 ani.

### **Secțiunea 4. Întreținere**

69. Deținătorul certificatului de înregistrare actualizează dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și îl revizuieste pentru a ține seama de experiența acumulată și de progresele tehnice și științifice, precum și de modificările legislației.

70. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și anexa fac obiectul unor controale și indică numărul versiunii și data la care au fost revizuite ultima dată de către deținătorul certificatului de înregistrare.

71. Orice abatere de la procedurile de farmacovigilență, impactul, precum și gestionarea acesteia sunt înscrise în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență până la momentul în care abaterea este soluționată.

72. Deținătorul certificatului de înregistrare notifică imediat Agenției orice modificare a amplasamentului în care se află dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sau orice modificare a informațiilor de contact și a numelui persoanei locale de contact responsabile de farmacovigilență.

### **Secțiunea 5. Formatul documentelor conținute în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență**

73. Documentele conținute în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență sunt complete și lizibile. Dacă este cazul, informațiile pot fi furnizate sub formă de grafice sau diagrame flux. Toate documentele sunt indexate și arhivate în așa fel încât să se asigure recuperarea lor exactă și rapidă pe întreg parcursul perioadei de păstrare a evidențelor.

74. Informațiile și documentele din dosarul standard al sistemului de farmacovigilență pot fi prezentate în module, în conformitate cu sistemul definit în detaliu în orientările privind bunele practici de farmacovigilență.

75. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență poate fi păstrat în format electronic, cu condiția ca mijloacele media utilizate pentru stocare să rămână lizibile în timp și ca un exemplar tipărit și prezentat într-un mod ușor de consultat să poată fi pus la dispoziție Agenției pentru audit și inspecții.

76. Deținătorul certificatului de înregistrare înregistrează în jurnal orice modificare a conținutului dosarului standard al sistemului de farmacovigilență efectuată în ultimii cinci ani, cu excepția informațiilor menționate la punctul 68 subpct.1) literele (b)-(e) și la punctul 69. Deținătorul certificatului de înregistrare menționează în jurnal data, persoana responsabilă pentru modificare și, după caz, motivul modificării.

#### **Secțiunea 6. Subcontractare**

77. Deținătorul certificatului de înregistrare poate subcontracta către terți anumite activități ale sistemului de farmacovigilență. Cu toate acestea, deținătorul certificatului de înregistrare poartă întreaga răspundere pentru exhaustivitatea și acuratețea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.

78. Deținătorul certificatului de înregistrare pe piață întocmește o listă a tuturor subcontractelor existente între acesta și părțile terțe menționate în pct. 78, specificând produsul (produsele) în cauză.

#### **Secțiunea 7. Disponibilitatea și amplasamentul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență**

79. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este păstrat la amplasamentul în care sunt îndeplinite principalele activități de farmacovigilență de către deținătorul certificatului de înregistrare, fie la amplasamentul în care își desfășoară activitatea persoana locală de contact responsabilă de farmacovigilență.

80. Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este la dispoziție în permanență și imediat pentru inspecție la locul unde este păstrat. În cazul în care dosarul standard al sistemului de farmacovigilență este păstrat în format electronic, este suficient ca datele stocate în format electronic să fie disponibile în mod direct în amplasamentul în care este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență.

81. Agenția își poate limita cererea la anumite module sau părți ale dosarului standard al sistemului de farmacovigilență, iar deținătorul certificatului de înregistrare suportă costurile de depunere a copiei dosarului standard al sistemului de farmacovigilență.

82. Agenția are dreptul să solicite deținătorului certificatului de înregistrare, ca acesta să transmită la intervale regulate de timp, o copie a jurnalului.

### **Capitolul XIII**

#### **Modalitatea de raportare de către deținătorii certificatelor de înregistrare a cazurilor de reacții adverse la medicamente sau alte produse medicamentoase utilizate în practica medicală.**

83. Deținătorii certificatelor de înregistrare sunt obligați să raporteze către Agenție cazurile de RA.

- 1) Deținătorii certificatelor de înregistrare vor raporta Agenției, prin intermediul canalelor de comunicare convenite, reacțiile adverse la medicamente:
  - a) Imediat sau în termen de 15 zile, în caz de reacții adverse grave;
  - b) În termen de 90 de zile, în cazul altor reacții adverse (non-grave);
  - c) În termen de 24 de ore, în cazul reacțiilor adverse care necesită măsuri urgente de siguranță pentru protejarea sănătății publice;
- 2) Deținătorii certificatelor de înregistrare vor raporta către Agenție toate cazurile de RA în format CIOMS sau format XML;
- 3) Deținătorii certificatelor de înregistrare vor raporta lipsa eficacității medicamentelor de pe teritoriul Republica Moldova în termen de 15 zile.

84. Deținătorii certificatelor de înregistrare vor prezenta informația despre RA din afara țării, grave neprevăzute, care au dus la deces sau au pus viața în pericol, în timp de 90 zile

calendaristice de la primirea informației, iar RA non-grave din afara țării vor fi raportate în Raportul Periodic Actualizat privind Siguranța (RPAS).

## **CAPITOLUL XIV**

### **Planul de gestionare a riscurilor**

#### **Secțiunea 1. Conținutul planului de gestionare a riscurilor**

85. Planul de gestionare a riscurilor stabilit de deținătorul certificatelor de înregistrare conține următoarele elemente:

- 1) o identificare sau caracterizare a profilului de siguranță al medicamentului (medicamentelor) în cauză;
- 2) o indicație privind modul de caracterizare suplimentară a profilului de siguranță al medicamentului (medicamentelor) în cauză;
- 3) o documentare a măsurilor de prevenire sau reducere la minim a riscurilor asociate medicamentului, inclusiv evaluarea eficienței acestor intervenții;
- 4) o documentare a obligațiilor postautorizare, care au fost impuse ca o condiție a obținerii certificatului de înregistrare a medicamentului.

86. Produsele care conțin aceeași substanță activă și aparțin aceluiași deținător al certificatului de înregistrare pot fi incluse, după caz, într-un singur plan de gestionare a riscurilor.

87. Dacă un plan de gestionare a riscurilor face trimitere la studii postautorizare, se indică dacă deținătorul certificatului de înregistrare inițiază, gestionează sau finanțează studiile respective, în mod voluntar sau ca urmare a obligațiilor impuse de Agenție. Toate obligațiile postautorizare sunt menționate în rezumatul planului de gestionare a riscurilor, împreună cu calendarul acestora.

#### **Secțiunea 2. Rezumatul planului de gestionare a riscurilor**

88. Rezumatul planului de gestionare a riscurilor va fi pus la dispoziția publicului și include elemente-cheie ale planului de gestionare a riscurilor, cu un accent special pe activitățile de reducere la minim a riscurilor și, în ceea ce privește specificația de siguranță a medicamentului în cauză, informațiile importante referitoare la riscurile potențiale și riscurile identificate, precum și informațiile lipsă.

89. În cazul în care un plan de gestionare a riscurilor se referă la mai multe medicamente, pentru fiecare medicament se furnizează un rezumat separat al planului de gestionare a riscurilor.

#### **Secțiunea 3. Actualizări ale planului de gestionare a riscurilor**

90. Atunci când deținătorul certificatului de înregistrare actualizează un plan de gestionare a riscurilor, acesta transmite planul actualizat de gestionare a riscurilor către Agenție. După ce s-a ajuns la un acord cu Agenția, deținătorul certificatului de înregistrare va transmite doar modulele care au fost actualizate. După caz, deținătorul certificatului de înregistrare trimite agenției un rezumat actualizat al planului de gestionare a riscurilor.

91. Fiecare prezentare a planului de gestionare a riscurilor poartă un număr de versiune distinct și data.

#### **Secțiunea 4. Formatul planului de gestionare a riscurilor**

92. Planul de gestionare a riscurilor este realizat în formatul specificat în anexa nr 3 la prezentul Regulament.

## **CAPITOLUL XV**

### **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

#### **Secțiunea 1. Prevederile stipulate în rapoartelor periodice actualizate privind siguranța**

93. Un raport periodic de siguranță aduce date la zi în legătură cu siguranța unui produs în perioada post-autorizare. Deținătorul certificatului de înregistrare este obligat să trimită astfel de rapoarte Agenției la intervalele de timp stabilite, astfel încât să aducă informații succinte cu privire la medicament, precum și o evaluare a balanței risc-beneficiu; pe baza raportului se stabilește dacă sunt necesare investigații suplimentare sau modificări la nivelul certificatului de înregistrare a medicamentului sau a informațiilor despre produs.

94. Frecvența cu care rapoartele periodice actualizate privind siguranța vor fi transmise, este precizată conform procedurilor de autorizare. Datele de transmitere în conformitate cu frecvența precizată se calculează de la data autorizării. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța se transmit Agenției imediat, la cererea acesteia, sau în conformitate cu următoarele dispoziții:

- 1) o dată la șase luni pe parcursul primilor doi ani de la punerea primară pe piață a medicamentului;
- 2) o dată pe an în următorii trei ani;
- 3) în continuare rapoartele se depun la intervale de cinci ani: la etapa autorizării repetate.

95. Agenția acceptă transmiterea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, conform frecvenței armonizate de transmitere, de la data de referință pentru UE.

## **Secțiunea 2. Conținutul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța**

96. Raportul periodic actualizat privind siguranța se bazează pe toate datele disponibile și se axează pe noile informații apărute de la momentul în care au fost finalizate datele în raportul periodic actualizat precedent privind siguranța.

97. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța oferă o estimare exactă a populației expuse la medicament, inclusiv toate datele privind volumul de vânzări și volumul de rețete medicale. Această estimare a expunerii este însoțită de o analiză calitativă și cantitativă a utilizării efective, care indică, după caz, modul în care utilizarea efectivă diferă față de utilizarea indicată, pe baza tuturor datelor aflate la dispoziția deținătorului certificatului de înregistrare, inclusiv pe rezultatele studiilor observaționale sau a studiilor privind utilizarea medicamentelor.

98. Raportul periodic actualizat privind siguranța conține rezultatele evaluărilor eficienței activităților de reducere la minim a riscurilor relevante pentru evaluarea raportului risc-beneficiu.

99. Nu se solicită deținătorilor certificatului de înregistrare să includă în raportul periodic actualizat privind siguranța liste detaliate în mod sistematic privind cazurile individuale, nici descrieri ale cazurilor. Cu toate acestea, deținătorii certificatului de înregistrare includ în secțiunea relevantă a raportului periodic actualizat privind siguranța descrieri ale cazurilor, atunci când acestea fac parte integrantă din analiza științifică a unui semnal sau a unei preocupări privind siguranța.

100. Pe baza evaluării datelor cumulate referitoare la siguranță și a analizei raportului risc-beneficiu, deținătorul certificatului de înregistrare introduce în încheierea raportului periodic actualizat privind siguranța concluzii cu privire la necesitatea unor schimbări și/sau acțiuni, inclusiv implicațiile pentru rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului (produselor) pentru care se prezintă raportul periodic actualizat privind siguranța.

## **Secțiunea 3. Formatul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța**

101. Rapoartele periodice actualizate privind siguranța sunt prezentate în formatul prevăzut în Anexa nr.4 la prezentul Regulament.

# **CAPITOLUL XVI**

## **Studii postautorizare privind siguranța**

### **Secțiunea 1. Domeniul de aplicare**

102. Prezentul capitol se aplică studiilor non-intervenționale postautorizare privind siguranța, care sunt lansate, gestionate sau finanțate de către deținătorul certificatului de înregistrare în temeiul obligațiilor impuse de Agenție.

103. Deținătorul certificatului de înregistrare transmite protocolul de studiu și raportul final privind studiul, o traducere în limba engleză a titlului și a rezumatului protocolului studiului, precum și o traducere în limba engleză a rezumatului raportului final privind studiul.

104. Deținătorul certificatului de înregistrare se asigură că toate informațiile din studiu sunt gestionate și stocate în așa fel încât să permită raportarea, interpretarea și verificarea precisă a informațiilor respective și că este protejată confidențialitatea evidențelor privind subiecții studiului. Deținătorul certificatului de înregistrare se asigură că setul de date statistice și programele analitice utilizate pentru a genera datele incluse în raportul final privind studiul sunt păstrate în format electronic și sunt disponibile pentru audit și inspecții.

### **Secțiunea 2. Formatul studiilor postautorizare privind siguranța**

105. Pentru studiile nonintervenționale postautorizare privind siguranța, protocoalele, rezumatele și rapoartele finale privind studiile sunt transmise în formatul prevăzut în Anexa nr. 5 la prezentul Regulament.

## **CAPITOLUL XVII**

### **Dispoziții finale**

#### **Secțiunea 1. Protecția datelor**

106. Prezentul regulament se aplică fără a se aduce atingere obligațiilor deținătorilor certificatului de înregistrare în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal sau obligațiilor care revin Agenției în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal.

**Terminologii convenite la nivel internațional pentru clasificarea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele**

I. Referințe acceptate:

- 1) Dicționarul medical pentru activitățile de reglementare (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA) realizat de Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH), tematica multidisciplinară M1;
- 2) listele condițiilor standard publicate de Comisia Farmacopeii Europene;
- 3) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11615:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea medicamentelor” (ISO/FDIS 11615:2012);
- 4) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11616:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice” (ISO/FDIS 11616:2012);
- 5) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11238:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele” (ISO/FDIS 11238:2012);
- 6) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11239:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea formelor dozelor farmaceutice, a modului de prezentare și a căilor de administrare” (ISO/FDIS 11239:2012);
- 7) terminologia stabilită în standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură” (ISO/FDIS 11240:2012).

**Formate și standarde convenite la nivel internațional pentru descrierea, accesarea, prezentarea, evaluarea și aprecierea riscurilor și beneficiilor, schimbul și comunicarea în format electronic a informațiilor privind farmacovigilența și medicamentele**

1. Referințe acceptate:

- 1) standardul ICH E2B(R2) „Menținerea orientării ICH privind gestionarea datelor în materie de siguranță clinică: elemente de date pentru transmiterea rapoartelor individuale de siguranță”;
- 2) standardul ICH M2 „Specificare privind mesajul de transmitere electronică a rapoartelor individuale de siguranță
- 3) standardul EN ISO 27953-2:2011 Informatică medicală. Rapoarte individuale de siguranță (ICSR) în farmacovigilență – Partea 2: Cerințe pentru raportarea privind produsele farmaceutice de uz uman – ICSR (ISO 27953-2:2011);
- 4) standardul EN ISO 11615:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind medicamentele” (ISO/FDIS 11615:2012);
- 5) standardul EN ISO 11616:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul de informații privind reglementarea produselor farmaceutice” (ISO/FDIS 11616:2012);
- 6) standardul EN ISO 11238:2012, Informatică medicală, „Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind substanțele” (ISO/FDIS 11238:2012);
- 7) standardul EN ISO 11239:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul reglementat de informații privind formele dozelor farmaceutice, modul de prezentare și căile de administrare” (ISO/FDIS 11239:2012);
- 8) standardul EN ISO 11240:2012, Informatică medicală, Identificarea medicamentelor (IDMP), „Elemente de date și structuri pentru identificarea unică și schimbul unităților de măsură” (ISO/FDIS 11240:2012).

### Formatul planului de gestionare a riscurilor

1. Planul de gestionare a riscurilor constă în următoarele module:
  - Partea I: Prezentarea generală a medicamentului (medicamentelor)
  - Partea II: Specificație de siguranță
  - Modulul SI: Epidemiologia indicației (indicațiilor) și populația (populațiile) țintă
  - Modulul SII: Partea nonclinică a specificației de siguranță
  - Modulul SIII: Expunerea în cadrul unui studiu clinic
  - Modulul SIV: Populații care nu au făcut obiectul unor studii clinice
  - Modulul SV: Experițe postautorizare
  - Modulul SVI: Cerințe Uniunii Europene suplimentare pentru specificația de siguranță
  - Modulul SVII: Riscuri identificate și riscuri potențiale
  - Modulul SVIII: Rezumatul preocupărilor în materie de siguranță
  - Partea III: Plan de farmacovigilență (inclusiv studii postautorizare privind siguranța
  - Partea IV: Planuri pentru studiile de eficacitate postautorizare
  - Partea V: Măsuri de reducere la minim a riscurilor (inclusiv evaluarea eficienței activităților de reducere la minim a riscurilor)
  - Partea VI: Rezumatul planului de gestionare a riscurilor
  - Partea VII: AnexeRO

**Formatul rapoartelor electronice periodice actualizate privind siguranța**

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța constau în următoarele module:

Partea I Pagină cu titlul și semnătura

Partea II Rezumat

Partea III Cuprins

1. Introducere
2. Stadiul de autorizare a comercializării la nivel mondial
3. Acțiunile întreprinse din motive de siguranță în intervalul care face obiectul raportării
4. Modificări ale informațiilor de referință în materie de siguranță
5. Expunerea estimată și modelele de utilizare
  - 5.1. Expunerea cumulată a participanților în cadrul unor studii clinice
  - 5.2. Expunerea cumulată și pe intervale a pacienților, conform experienței acumulate la introducerea pe piață
6. Datele din tabele de sinteză
  - 6.1. Informații de referință
  - 6.2. Tabele de sinteză cumulate pentru incidentele adverse grave care rezultă din studiile clinice efectuate
  - 6.3. Tabele de sinteză cumulate pentru incidentele adverse grave din cadrul studiilor clinice efectuate
7. Sinteze ale constatărilor semnificative rezultate din studii clinice efectuate pe parcursul intervalului de raportare
  - 7.1. Studii clinice finalizate
  - 7.2. Studii clinice aflate în curs de desfășurare
  - 7.3. Monitorizare pe termen lung
  - 7.4. Alte utilizări terapeutice ale medicamentului
  - 7.5. Noi date privind siguranța legate de terapii cu combinație fixă
8. Constatări din studii nonintervenționale
9. Informații din alte studii clinice și alte surse
10. Date nonclinice
11. Literatura de specialitate
12. Alte raportări periodice
13. Lipsa eficacității în studiile clinice controlate
14. Informații de ultimă oră
15. Vedere de ansamblu asupra semnalelor: noi, în curs sau încheiate
16. Evaluarea semnalelor și a riscurilor
  - 16.1. Rezumatul preocupărilor privind siguranța
  - 16.2. Evaluarea semnalelor
  - 16.3. Evaluarea riscurilor și informațiilor noi
  - 16.4. Caracterizarea riscurilor
  - 16.5. Eficiența reducerii la minim a riscurilor (dacă este cazul)
17. Evaluarea beneficiilor
  - 17.1. Informații importante de referință privind eficacitatea și eficiența
  - 17.2. Informații recente privind eficacitatea și eficiența
  - 17.3. Caracterizarea beneficiilor
18. Analiza integrată a raportului risc-beneficiu pentru indicațiile autorizate
  - 18.1. Contextul raportului risc-beneficiu – necesitățile medicale și alternativele importante
  - 18.2. Evaluarea analizei raportului risc-beneficiu
19. Concluzii și acțiuni
20. Anexele la rapoartele periodice actualizate privind siguranța

**Protocoale, rezumate și rapoarte finale ale studiilor postautorizare privind siguranța**

1. Formatul protocolului de studiu
  1. Titlul: titlu informativ incluzând un termen uzual care să indice proiectul studiului și medicamentul, substanța sau clasa de medicamente în cauză, și un subtitlu care să menționeze numărul de identificare a versiunii și data ultimei versiuni
  2. Deținătorul certificatului de înregistrare
  3. Părțile responsabile, inclusiv o listă a tuturor instituțiilor care au colaborat la studiu, precum și alte locuri relevante de desfășurare a studiului
  4. Rezumatul: sinteza independentă a protocolului de studiu, cu următoarele subsecțiuni:
    - (a) titlul și subtitluri care să menționeze versiunea și data protocolului și numele și afilierea autorului principal
    - (b) justificare și context
    - (c) subiectul și obiectivele cercetării
    - (d) proiectul studiului
    - (e) populația
    - (f) variabile
    - (g) sursele de date
    - (h) dimensiunile studiului
    - (i) analiza datelor
    - (j) etape
  5. Modificări și actualizări: orice modificare substanțială și actualizare a protocolului de studiu după începerea colectării datelor, inclusiv o justificare a modificării sau actualizării, data modificării și o trimitere la secțiunea din protocol în cazul în care a fost efectuată modificarea
  6. Etape: tabelul cu datele planificate pentru următoarele etape:
    - (a) începerea colectării datelor
    - (b) încheierea colectării datelor
    - (c) raportul (rapoartele) intermediar(e) privind progresul studiului menționat(e) la articolul 107m alineatul (5) din Directiva 2001/83/CE
    - (d) raportul (rapoartele) intermediar(e) privind rezultatele studiului, dacă este cazul
    - (e) raportul final privind rezultatele studiului
  7. Justificare și context: descrierea riscului (riscurilor) pentru siguranță, a profilului de siguranță sau a măsurilor de gestionare a riscurilor care au dus la impunerea obligativității studiului pentru certificatului de înregistrare
  8. Subiectul și obiectivele cercetării în conformitate cu decizia autorității naționale competente care a impus obligativitatea studiului
  9. Metode de cercetare: descrierea metodelor de cercetare, inclusiv:
    - (a) proiectul studiului
    - (b) cadrul: populația care face obiectul studiului, mai precis persoanele, locul, perioada de timp și criteriile de selecție, inclusiv justificarea pentru orice criterii de includere și excludere. Dacă se utilizează un eșantion dintr-o populație sursă, se furnizează o descriere a populației sursă și detalii privind metodele de selectare a eșantionului. Dacă proiectul studiului este o recenzie sistematică sau o meta-analiză, se explică criteriile de selecție și eligibilitate a studiilor
    - (c) variabile
    - (d) sursele de date: strategiile și sursele de date pentru a determina expunerile, efectele și toate celelalte variabile relevante pentru obiectivele studiului. În cazul în care studiul va utiliza o sursă de date existentă, cum ar fi înregistrările medicale electronice, se raportează orice informații referitoare la valabilitatea înregistrării și codificării datelor. În cazul în care se realizează o recenzie sistematică sau meta-analiză, se descriu strategia și procesele de căutare, precum și orice metode de confirmare a datelor de către cercetători;

- (e) dimensiunile studiului: orice dimensiuni preconizate ale studiului, gradul de precizie dorită a estimatelor studiului și orice calcul de estimare a dimensiunii studiului care să permită cel puțin depistarea unui risc prestabilit cu o putere statistică de interpretare prestabilită;
  - (f) gestionarea datelor;
  - (g) analiza datelor;
  - (h) controlul calității;
  - (i) limitările metodelor de cercetare;
10. Protecția subiecților umani: măsurile de salvagardare în vederea respectării cerințelor naționale și ale Uniunii Europene pentru a garanta bunăstarea și drepturile participanților la studiile postautorizare nonintervenționale privind siguranța;
  11. Gestionarea și raportarea incidentelor adverse/reacțiilor adverse și a altor incidente importante din punct de vedere medical care au avut loc pe parcursul realizării studiului
  12. Planuri de diseminare și comunicare a rezultatelor studiului;
  13. Referințe;
2. Formatul rezumatului raportului final privind studiul;
    1. Titlul și subtitluri care să menționeze data rezumatului, precum și numele și afilierea autorului principal;
    2. Cuvinte-cheie (cel mult cinci cuvinte-cheie care să indice principalele caracteristici ale studiului);
    3. Justificare și context;
    4. Subiectul și obiectivele cercetării;
    5. Proiectul studiului;
    6. Cadrul;
    7. Subiecții și dimensiunile studiului, inclusiv persoanele care au abandonat studiul
    8. Variabile și surse de date;
    9. Rezultate;
    10. Discuție (inclusiv, după caz, o evaluare a impactului avut de rezultatele studiului asupra raportului risc-beneficiu cu privire la medicamentul în cauză);
    11. Deținătorul certificatului de înregistrare;
    12. Numele și afilierea cercetătorilor principali;
  3. Formatul raportului final privind studiul;
    1. Titlul: titlul și un termen uzual care indică proiectul studiului; subtitluri care menționează data raportului final și numele și afilierea autorului principal;
    2. Rezumatul: o sinteză independentă, conform mențiunii din secțiunea 2 din prezenta anexă
    3. Deținătorul certificatului de înregistrare: numele și adresa deținătorului certificatului de înregistrare;
    4. Cercetătorii: numele, titlurile, gradele, adresele și afilierea cercetătorului principal și ale tuturor cercetătorilor cooperanți, precum și lista tuturor instituțiilor primare care au colaborat la studiu și alte locuri relevante de desfășurare a studiului;
    5. Etape: datele pentru următoarele etape:
      - (a) începerea colectării datelor (datele planificate și cele efective);
      - (b) încheierea colectării datelor (datele planificate și cele efective);
      - (c) rapoarte de activitate privind studiul;
      - (d) rapoarte intermediare privind rezultatele studiului, după caz;
      - (e) raportul final privind rezultatele studiului (data planificată și cea efectivă);
      - (f) orice altă etapă importantă aplicabilă studiului, inclusiv data înregistrării studiului în registrul electronic al studiului;
    6. Justificare și context: descrierea preocupărilor în materie de siguranță care au condus la inițierea studiului și analiza datelor relevante publicate și nepublicate, evaluând informațiile pertinente și lacunele în materie de cunoștințe pe care studiul este menit să le compenseze
    7. Subiectul de studiu și obiectivele

8. Modificări și actualizări ale protocolului: lista eventualelor modificări și actualizări substanțiale ale protocolului inițial de studiu după începerea colectării datelor, inclusiv o justificare pentru fiecare modificare sau actualizare
9. Metode de cercetare
  - 9.1. Proiectul studiului: elementele esențiale ale proiectului studiului și motivul alegerii acestui proiect
  - 9.2. Cadrul: cadrul, locurile de desfășurare și datele relevante pentru studiu, inclusiv perioadele de recrutare, monitorizarea și colectarea datelor. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, trebuie precizate caracteristicile studiilor folosite drept criterii de eligibilitate, inclusiv justificarea
  - 9.3. Subiecții: toate populațiile sursă și criteriile de eligibilitate pentru subiecții studiului. Sursele și metodele de selectare a participanților se furnizează, inclusiv, dacă este cazul, metodele de evaluare a cazului, precum și numărul de persoane care au abandonat studiul și motivele pentru care au abandonat studiul
  - 9.4. Variabile: toate rezultatele, expunerile, predictorii, factorii de confuzie potențiali și factorii de modificare a efectelor, inclusiv definițiile operaționale. Se furnizează, dacă este cazul, criterii de diagnostic
  - 9.5. Sursele de date și măsurarea: pentru fiecare variabilă de interes, surse de date și detalii privind metodele de măsurare și de evaluare. În cazul în care studiul a utilizat o sursă de date existentă, cum ar fi înregistrările medicale electronice, se raportează orice informații referitoare la valabilitatea înregistrării și codificării datelor. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, descrierea tuturor surselor de informații, strategia de căutare, metodele de selectare a studiilor, metodele de extragere a datelor și orice procedeu utilizat de cercetători pentru obținerea sau confirmarea datelor
  - 9.6. Erori sistematice
  - 9.7. Dimensiunile studiului: dimensiunile studiului, considerentele care stau la baza unui calcul eventual al dimensiunilor studiului și orice metodă utilizată pentru atingerea dimensiunilor preconizate ale studiului
  - 9.8. Transformarea datelor: transformări, calcule sau operațiuni cu datele, inclusiv modul în care datele cantitative au fost tratate în analize și care au fost grupările alese, precum și motivele alegerii respective
  - 9.9. Metodele statistice: descrierea următoarelor elemente:
    - (a) principalelor măsuri de sinteză
    - (b) tuturor metodelor statistice aplicate studiului
    - (c) oricăror metode utilizate pentru a examina subgrupele și interacțiunile
    - (d) modului în care au fost tratate datele lipsă
    - (e) oricăror analize de sensibilitate
    - (f) orice modificare a planului de analiză a datelor inclus în protocolul de studiu, cu justificarea modificării respective
  - 9.10. Controlul calității: mecanismele destinate să asigure calitatea și integritatea datelor
10. Rezultate: cu următoarele subsecțiuni:
  - 10.1. Participanți: numărul de subiecți ai studiului în fiecare etapă a acestuia. În caz de recenzie sistematică sau meta-analiză, numărul de studii analizate, evaluate din punct de vedere al eligibilității și incluse în recenzie, precum și motivele excluziei în fiecare etapă
  - 10.2. Date descriptive: caracteristici ale participanților la studiu, informații privind expunerile și factorii de confuzie potențiali și numărul de participanți pentru care lipsesc date. În cazul de recenzie sistematică sau meta-analiză, caracteristicile fiecărui studiu din care au fost extrase date
  - 10.3. Date privind efectele: numărul de subiecți ai studiului, pe categorii de efecte principale
  - 10.4. Principalele rezultate: estimate neajustate și, dacă este cazul, estimate ajustate în funcție de factorii de confuzie și gradul lor de precizie. Dacă este relevant, estimările riscurilor relative sunt convertite în riscuri absolute, pentru o perioadă de timp semnificativă
  - 10.5. Alte analize

## 10.6. Incidente și reacții adverse

## 11. Discuție

11.1. Rezultatele principale: principalele rezultate în raport cu obiectivele studiului, cercetările anterioare care vin în sprijinul sau contravin concluziilor studiului postautorizare finalizat și, dacă este cazul, impactul rezultatelor asupra raportului risc-beneficiu cu privire la medicamentul în cauză

11.2. Limitări: limitările studiului luând în considerare circumstanțele care este posibil să fi afectat calitatea sau integritatea datelor, limitări ale abordării studiului și metodele utilizate în vederea depășirii acestora, sursele de erori sistematice sau de imprecizie potențiale și validarea evenimentelor. Atât direcția, cât și de amploarea erorilor sistematice potențiale trebuie să fie comentate

11.3. Interpretare: interpretarea rezultatelor, ținând seama de obiective, limitări, multitudinea de analize, rezultatele studiilor similare și alte dovezi relevante

11.4. Potențialul de generalizare

## 12. Referințe

**FIȘA-COMUNICARE DESPRE REACȚIILE ADVERSE /SAU LIPSA EFICACITĂȚII  
MEDICAMENTELOR ȘI ALTOR PRODUSE MEDICAMENTOASE (se va sublinia/bifa varianta  
răspunsului acceptat)**

Confidențialitatea datelor de identitate menționate în acest formular va fi respectată !!!

INFORMAȚIE DESPRE PACIENT							
*NP sau inițialele: _____							
*Data/luna/anul nașterii /Vârsta _____							
* Sexul: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F							
*Masa corporală(kg): _____ Înălțimea _____							
*Alergie (de indicat la ce): <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu							
Diagnosticul: _____							
Tratament: <input type="checkbox"/> ambulatoriu <input type="checkbox"/> staționar <input type="checkbox"/> automedicație Ne cartelei de ambulatoriu sau fișei de observație							
*Reacția adversă a determinat: <input type="checkbox"/> decesul pacientului, de indicat (ora/data/luna/anul) <input type="checkbox"/> punerea în pericol a vieții pacientului <input type="checkbox"/> spitalizare sau prelungirea spitalizării <input type="checkbox"/> handicap/incapacitate importantă sau durabilă <input type="checkbox"/> anomalie de dezvoltare/malformație congenitală <input type="checkbox"/> vindecare fără sechele (urmări) <input type="checkbox"/> stare fără dinamică <input type="checkbox"/> nu se știe <input type="checkbox"/> alte, de indicat _____							
<input type="checkbox"/> Lipsa eficacității medicamentului dat (LE)							
* DESCRIEREA REACȚIEI/LOR ADVERSE (RA)):							*Data / ora inițierii RA _ / _ / _ : _
							Data/ ora vindecării RA _ / _ / _ : _
							*Durata:
*PRODUSUL MEDICAMENTOS (PM) suspectat de producerea reacției adverse (RA)/ Lipsa eficacității medicamentului dat (LE)							
Denumirea comercială (DC)		Denumirea comună internațională (DCI)					
Producătorul		Țara		Nr seriei/ data fabricării			
Pentru ce a fost indicat PM (maladia sau procesul patologic)	Calea de administrare	Doza unică	Doza/zi (nictemerală)	Începutul administrării PM data/luna/anul	Sfârșitul administrării PM data/luna/anul	Data depistării RA	Doza, care a produs RA
				/ /	/ /	/ /	
* ALTE MEDICAMENTE administrate concomitent, inclusiv și automedicația <input type="checkbox"/> da <input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/>							

Denumirea comercială (DC)	Denumirea comună internațională (DCI)	Calea de administrare	Doza unică	Doza/zi (nictemerală)	Începutul administrării data/luna/anul	Înteruperea administrării data/luna/anul	Pentru ce a fost indicat PM (maladia sau procesul patologic)
					/ /	/ /	
					/ /	/ /	
					/ /	/ /	
					/ /	/ /	
					/ /	/ /	

**\* Măsurile întreprinse:**

- Sistarea PM suspect
- Reducerea dozei PM suspect
- Sistarea medicamentelor administrate concomitent
- Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea RA
- Terapia nemedicamentoasă (inclusiv intervenție chirurgicală)
- Fără tratament
- Altele, de indicat \_\_\_\_\_

Sistarea produsului medicamentos suspect a fost urmată de regresarea efectului advers?  da  nu  PM n-a fost sistat

S-a determinat repetarea sau agravarea efectului advers la administrarea repetată a produsului medicamentos?  da  nu  PM nu s-a administrat repetat

Terapia medicamentoasă pentru ameliorarea RA (dacă a fost necesară)

**INFORMAȚIE ADĂUGĂTOARE RELEVANTĂ**

- Antecedente relevante pentru cazul dat (alte maladii concomitente, stări alergice, alergie medicamentoasă în trecut, interacțiuni medicamentoase suspectate, afecțiuni renale sau hepatice, sarcină, lactație, regimuri alimentare speciale, deprinderi dăunătoare, expuneri la radiația ionizantă etc.);
- Pentru anomaliile de dezvoltare/malformații congenitale apărute în urma administrării produsului medicamentos suspect, de indicat toate medicamentele administrate în timpul sarcinii, de asemenea data ultimei menstruații, alte date relevante;
- Date suplimentare referitoare la efectul advers (examinări clinice, paraclinice, examinări radiologice, teste de laborator relevante (dacă este posibil) concentrația medicamentului în sânge și țesuturi, în cazul decesului pacientului (cauza decesului, dacă decesul este legat de administrarea produsului medicamentos suspect a RA, datele autopsiei). Descrieți modificările patologice, indicând în paranteze valorile normei;
- Date relevante pentru argumentarea lipsei eficacității produsului medicamentos suspect (când este cazul).



Pacientul  
comunică

FIȘA-COMUNICARE DESPRE REACȚIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE /SAU LIPSA EFICACITĂȚII MEDICAMENTELOR ȘI ALTOR PRODUSE MEDICAMENTOASE

Confidențialitatea datelor de identitate menționate în acest formular va fi respectată !!!

INFORMAȚIE DESPRE PERSOANA CARE A SUFERIT REACȚIA ADVERSĂ (RA)

\* Nume și Prenume(NP) sau inițialele: \_\_\_\_\_

\* Data/luna/anul nașterii /Vârsta \_\_\_\_\_

\* Sexul:  M  F

\* Masa corporală(kg): \_\_\_\_\_

\* Înălțimea \_\_\_\_\_

Orașul (Raionul) \_\_\_\_\_

Satul \_\_\_\_\_

Tel \_\_\_\_\_

Obiceiuri:  Fumează

Consumă alcool

Altele: \_\_\_\_\_

Prezența sarcinii

\*Alergie (de indicat la ce):

Da

Nu

Boli de care suferă persoana în cauză: \_\_\_\_\_

\* DESCRIEREA REACȚIEI ADVERSE (RA) (simptomele RA, cum a/au apărut):

\*Data/ora apariției RA: \_\_\_\_\_

Data/ora vindecării RA: \_\_\_\_\_

\* Durata: \_\_\_\_\_

\*Selectați gravitatea reacției adverse:

Ușoară

Neplăcută, dar nu a afectat activitățile fizice

Gravă, încât să afecteze activitățile fizice

Gravă, încât să consultați un medic

A necesitat spitalizare

A cauzat decesul

MEDICAMENTUL (M) suspectat de producerea reacției adverse (RA)

\* Denumirea medicamentului suspectat \_\_\_\_\_

Producătorul/Țara/№ serie/ data fabricării (dacă dispuneți de informație) \_\_\_\_\_

\* Doza/ Regimul de administrare (ex. 1 comprimat de 100mg de 2ori pe zi) \_\_\_\_\_

Pentru ce ați folosit medicamentul (maladia sau stări patologice) \_\_\_\_\_

Începutul administrării M(data/luna/anul) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sfârșitul administrării M(data/luna/anul) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Durata administrării M (zile)

\*Medicamentul a mai fost utilizat anterior  nu  da (specificați daca au fost RA) \_\_\_\_\_

\*ALTE MEDICAMENTE administrate concomitent (în același timp)  nu  da

Dacă Da, vă rugăm să specificați care sunt aceste medicamente \_\_\_\_\_

\*Măsurile întreprinse pentru ameliorarea RA:

- A fost întreruptă administrarea medicamentului suspect
- A fost redusă doza medicamentului suspect
- A fost întreruptă administrarea medicamentelor administrate concomitent
- A administrat tratament pentru simptomele RA (cu ce a fost tratat (dacă dispuneți de informație)) \_\_\_\_\_

\*Cum se simte persoana în cauză la momentul completării fișei:

Nu mai are simptome

- Fără tratament  
 Altele, de indicat \_\_\_\_\_

descrie  
 Mai are simptome, dar simte mai bine  
 Mai are simptome, stare nu s-a îmbunătățit  
 Starea s-a agravat  
 Persoana a decedat

\* Măsurile pentru ameliorarea RA au fost întreprinse de:

- medic    asistent medical    farmacist    pacient    alți \_\_\_\_\_

\* Persoana care completează formularul:

- Pacientul sau consumatorul preparatului medicamentos  
 Ruda pacientului  
 Medic  
 Farmacist  
 Asistent medical  
Altă specificare \_\_\_\_\_

A comunicat reacția adversă:

NP:

Adresa :

\*\*Telefon:

\*\*e-mail:

\*Data îndeplinirii fișei:

Expediați fișa-comunicare la adresa: Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, Secția farmacovigilență și utilizare rațională a medicamentelor, MD-2028, mun. Chișinău, str. Korolenko 2/1, tel. 88-43-38, fax: 88-43-38, e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

Câmpurile marcate cu \* sunt obligatorii. În măsura în care aveți disponibilitate vă rugăm să completați și celelalte câmpuri deoarece sunt importante la rândul lor! \*\* Completați cel puțin una dintre informațiile de contact, în vederea obținerii, la necesitate, a unor date suplimentare.