

# Elemente de farmacovigilență în farmacia comunitară

Farmacovigilența reprezintă știința și activitățile legate de detectarea, evaluarea, înțelegerea și prevenirea reacțiilor adverse sau a oricărei alte probleme legate de medicamente.

Conf. Dr. Farm. Gabriel ȘARAMET - UMF Carol Davila București

În acest moment, farmacovigilența este un domeniu extrem de vast, imposibil de rezumat în câteva pagini. Ca atare, acest text se adresează în mod special farmaciștilor comunitari, pentru a-i ajuta atât în îndeplinirea îndatoririlor legate de farmacovigilență, cât și în consilierea pacienților referitor la raportarea reacțiilor adverse. Putem ușor explica conceptul precum și necesitatea acestuia, folosind-ne de prospectul oricărui medicament și anume de secțiunea 4 a prospectului - „Reacții adverse”. Exprimarea frecvenței reacțiilor adverse se face în grupe de probabilitate: frecvente - o persoană din 10, mai puțin frecvente - o persoană din 100, rare - o persoană din 1000, foarte rare - o persoană din 10000, și cu frecvență necunoscută. Studiile clinice de fază III lucrează în mod necesar cu un număr redus de pacienți, tipic 2000-3000, pe o perioadă limitată de timp. O reacție adversă foarte rară are o probabilitate relativ scăzută de a se manifesta în grupul de studiu. O reacție adversă de tipul unu la un milion va fi practic nedetectabilă. În plus, grupul pentru studiul clinic este un mediu „artificial”, pacienții fiind selectați după anumite criterii (vârsta, absența altei medicații, absența altor boli) care îi fac nereprezentativi pentru utilizarea produsului medicamentos în întreaga populație. Mai mult, anumite reacții adverse pot apărea după o perioadă mai îndelungată de utilizare. Pentru evaluarea acestor reacții adverse se folosește faza a IV-a, respectiv supravegherea de după punerea pe piață, altfel spus, farmacovigilența.

## Istoric. Thalidomida

Noțiunea de farmacovigilență este introdusă de către Organizația Mondială a Sănătății în anul 1968, ca răspuns față de dezastrul thalidomidei. Thalidomida a fost pusă pe piață prima oară în Germania Federală în 1957. Desigur, în 1957 piața economică (inclusiv farmaceutică) era mult mai fragmentată ca acum, practic fiecare țară având reglementări proprii. Respectând, se pare, în totalitate aceste reglementări naționale, thalidomida ajunge să fie utilizată atât on-label cât și off-label în peste 40 de state, cu vânzări care se apropiau de cele ale aspirinei. Excepția notabilă este reprezentată de Statele Unite, națiune în care thalidomida nu obține aprobare de punere pe piață. F.O. Kelsey, reviewer pentru FDA, consideră că datele prezentate de companie sunt insuficiente din punct de vedere al siguranței și eficacității și solicită studii suplimentare. Anul este 1960.

În mai puțin de un an încep să apară raportări din ce în ce mai frecvente de focomelie la bebelușii ai căror mame au folosit thalidomida (on-label sau off-label) pentru combaterea grețurilor sarcinii. Până în 1961 thalidomida este retrasă din majoritatea piețelor unde fusese autorizată, iar OMS creează în 1968 Programul pentru Monitorizarea Internațională a Medicamentelor. În scurta perioadă de prezență pe piața farmaceutică, thalidomida a condus la nașterea a circa 10000 bebeluși afectați de focomelie, din care doar jumătate au supraviețuit. Ca notă de subsol, thalidomida încă se folosește ca tratament împotriva leprei și mielomului multiplu.

Dezastrul thalidomidei conduce la schimbarea radicală a legislației privind medicamentele, lucru cel mai vizibil în Statele Unite. Testele de teratogenie devin obligatorii, iar statele solicită mult mai multe informații pentru a autoriza punerea pe piață a unui medicament. Dintre medicamentele „celebre” retrase de pe piață sau restricționate în urma studiilor post-autorizare enumerăm doar rofecoxibul (mai cunoscut sub numele Vioxx), autorizat în 1999 și retras în 2004 voluntar de către producător, precum și bine-cunoscutul metamizol, pus pe piață în 1922, și restricționat începând cu anii '70; în România este scos din regimul OTC în 2011. În prezent este încă mult solicitat în farmacii.

## Uniunea Europeană. România

În Uniunea Europeană, farmacovigilența a fost reglementată de Directiva 2001/83/CE modificată succesiv de Directiva 2010/84/UE și Directiva 2012/26/UE, respectiv de Reglementarea 726/2004 (CE) modificată succesiv de Reglementarea 1235/2010 (UE) și Reglementarea 1027/2012 (UE). România se află, aparent, într-o situație specială atunci când vine vorba de raportări, văzute de multe ori ca fiind negative, sau critici. O situație actuală care exemplifică acest lucru este diferența între raportări și practică referitor la infecțiile nosocomiale, România fiind, conform raportărilor, țara europeană cu cele mai puține infecții nosocomiale. Din păcate, realitatea din teren pare să contrazică amar raportările... Similar, circulau acum nu multă vreme în piață nedumeriri neoficiale ale producătorilor big pharma referitor la lipsa raportărilor de farmacovigilență în România. Se pare că situația s-a îmbunătățit, însă suntem încă departe de standardul de raportare din vestul Europei.

## Aspecte practice

Există probabil câteva întrebări importante referitoare la farmacovigilență, care necesită un răspuns practic.

Prima întrebare: ce trebuie raportat. Definiția farmacovigilenței ne lasă o marjă largă de alegere la acest răspuns – orice problemă legată de medicament. Desigur, va exista o prioritizare în evaluarea raportărilor. Este evident din descrierea farmacovigilenței că domeniul principal de interes este cel al reacțiilor adverse. Prin reacție adversă se înțelege un răspuns nociv și nedorit la administrarea unui medicament. Dintre reacțiile adverse, deosebit de importante sunt reacțiile adverse grave (fiind definite ca reacții adverse care cauzează moartea, spitalizarea sau prelungirea spitalizării, conduc la o dizabilitate sau incapacitate sau la o anomalie congenitală sau defect la naștere) precum și reacțiile adverse neașteptate (reacții adverse a căror natură, gravitate sau consecință nu corespunde Rezumatului Caracteristicilor Produsului). Este important să nu confundăm reacțiile adverse cu efectele secundare ale medicamentului, definite ca fiind efecte nedorite, apărute la doze terapeutice, legate de proprietățile farmacologice ale substanțelor active. Este interesant de notat că intenția Comisiei Europene este de a include în reacțiile adverse efectele toxice și neprevăzute rezultate atât din utilizarea autorizată a medicamentelor în doze normale, cât și din erorile de medicație și utilizările în afara condițiilor din autorizația de introducere pe piață, inclusiv întrebuițarea greșită sau abuzul de medicamente.

A doua întrebare importantă este cine trebuie să facă raportarea. Reglementările oferă două posibilități distincte: raportare directă de către pacient sau raportare de către un profesionist în domeniul sănătății, în cazul nostru de către un farmacist. Dublul sistem de raportare a fost considerat necesar pe de-o parte pentru un mai bun acces al populației la sistemul de farmacovigilență, pe de altă parte pentru că pacientul își cunoaște cel mai bine propriul corp și sesizează reacțiile adverse mai precis. Firește, creșterea bazei de raportare combinată cu subiectivismul crește complexitatea identificării reacției adverse. Este de așteptat și o sub-raportare a reacțiilor adverse de către profesioniști, mai ales atunci când produsul a fost prescris off-label sau în cazul erorilor de medicație. Pentru farmacist este util să cunoască reticențele pacientului referitoare la reclamarea sau raportarea reacțiilor adverse: anumite reacții adverse pot fi de natură intimă – de exemplu cele sexuale sau psihologice. Ca atare, este util ca pacientul să cunoască faptul că datele sale personale vor fi strict protejate.

A treia întrebare este către cine trebuie făcută raportarea. Cele două entități care sunt interesate de raportările de farmacovigilență sunt autoritatea de reglementare – în țara noastră Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (ANMDM) – și, bineînțeles, deținătorul autorizației de punere pe piață.

ANMDM are o zonă specială de farmacovigilență pe site unde se regăsesc formularele de raportare atât pentru profesioniștii din domeniul îngrijirii sănătății cât și pentru raportarea directă de către pacient; în ceea ce privește producătorul, pagina de farmacovigilență nu e standardizată de la o entitate la alta, însă poate fi ușor găsită – exemplu: căutare folosind Google sau alt motor de căutare „nume\_producător farmacovigilență”.

O resursă potențial utilă atât pentru pacient cât și pentru profesionist o reprezintă baza europeană de date privind rapoartele despre presupusele reacții adverse la medicamente, bază de date obținută prin sistemul Eudravigilance și parțial accesibilă de pe internet. Aici se pot vedea, anonimizat, raportările făcute.

În momentul de față, cel puțin în România, farmacovigilența pare a fi percepută greșit, lucru care se reflectă în raportările relativ puțin frecvente. Raportul Health Action International pentru anul 2015 constată atât numărul relativ redus de raportări cât și trendul crescător al acestor raportări în timp. Astfel, în anul 2013, ANMDM a primit 295 de raportări de la medici și 1552 de la deținătorii de autorizație de punere pe piață. Din acestea 1552, 100 au provenit direct de la pacienți, doar 34 de la farmaciști, 59 de la asistenții medicali iar restul tot de la medici, inclusiv sub formă de literatură de specialitate.

Putem presupune că există mai multe cauze pentru raportarea deficitară: lipsa de informare, percepția raportării ca fiind o critică, teama de consecințe, lipsa de interes. Privind obiectiv însă, creșterea activității de farmacovigilență este câștigătoare pentru toată lumea. Este benefică, firește, pentru pacienți, rafinând cunoașterea balanței risc/beneficiu pentru medicamentele de pe piață. Este benefică pentru profesioniștii din domeniul îngrijirii sănătății, care pot oferi astfel, în cunoștință de cauză tratamentul potrivit, cu un minim de reacții adverse și pot sfătui pacientul ce să facă în momentul apariției acestora. Este benefică pentru industrie, care poate evita diverse neplăceri, începând de la publicitate negativă, sancțiuni financiare, procese costisitoare și până la dezastre de genul thalidomidei (să nu uităm că Vioxx-ul a fost retras voluntar de pe piață). Este încurajată atât de organizațiile comunitare cât și de ANMDM, care oferă credite de educație continuă pentru raportarea de reacții adverse. Ca atare, ne exprimăm speranța că tendința de creștere a raportărilor de farmacovigilență va continua și în viitor, spre beneficiul tuturor actorilor implicați.

### Bibliografie

- <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>
- [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2010\\_84/dir\\_2010\\_84\\_ro.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_ro.pdf)
- [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_farmaco.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_farmaco.html)
- [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_reactie\\_adversa.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_reactie_adversa.html)
- <http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>
- <http://www.adreports.eu/ro/index.html>
- <http://haieurope.org/wp-content/uploads/2015/09/Direct-Patient-Reporting-in-the-EU.pdf>