

ROMÂNIA

Buletin informativ

An 20, Nr. 2 (78), trim. II 2018

*Agencia
Națională a
Medicamentului
și a*

Dispozitivelor Medicale

Ordine ale ministrului sănătății

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 2018

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 2018

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. I 2018

Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. I 2018

Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Întregul conținut al prezentei publicații se află sub protecția legislativă integrală a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Orice valorificare a conținutului prezentei publicații în scopul obținerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă și pasibilă de pedeapsă fără acordul excepțional al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

ISSN 1583-347X

CUPRINS

Ordine ale ministrului sănătății

ORDIN nr. 577/2018 din 2 mai 2018 privind abrogarea Ordinului ministrului sănătății nr. 399/2006 pentru aprobarea modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România4

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

HOTĂRÂREA nr. 1/14.06.2018 de aprobare a Strategiei organizaționale a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru 2018 - 20205

HOTĂRÂREA nr. 2/14.06.2018 de aprobare a versiunii în limba română a Ghidului de bună practică de farmacovigilență - Modulul XVI – Măsuri de reducere la minimum a riscului: selecția instrumentelor și indicatorii de eficacitate (Rev. 2)17

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. II 201841

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. I 201842

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim I 201843

Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. I 201855

ORDIN nr. 577/2018 din 2 mai 2018
privind abrogarea Ordinului ministrului sănătății nr. 399/2006 pentru
aprobarea modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor
produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele
autorizate de punere pe piață în România

EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 428 din 21 mai 2018

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului și a dispozitivelor medicale nr. SP4.401 din 25.04.2018 și adresele Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 45.690E/2014, respectiv 31.793E/2017, înregistrate la Ministerul Sănătății cu nr. 61.160/2014, respectiv 54.811/2017,

având în vedere prevederile [art. 16](#) și ale [art. 64](#) alin. (4) din Legea nr. 24/2000 privind normele de tehnică legislativă pentru elaborarea actelor normative, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile [art. 4](#) alin. (2) lit. a) și ale [art. 12](#) alin. (9) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul [art. 7](#) alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

ART. 1

Ordinul ministrului sănătății nr. 399/2006 pentru aprobarea modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 355 din 20 aprilie 2006, cu modificările ulterioare, se abrogă.

ART. 2

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Sorina Pintea

București, 2 mai 2018.

Nr. 577.

HOTĂRÂREA
Nr. 1/14.06.2018

**de aprobare a Strategiei organizaționale a Agenției Naționale a
Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
pentru 2018-2020**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 757/13.06.2018, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 14.06.2018, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic. - Se aprobă Strategia organizațională a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru 2018-2020.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

**STRATEGIA ORGANIZAȚIONALĂ A
AGENȚIEI NAȚIONALE A MEDICAMENTULUI și
A DISPOZITIVELOR MEDICALE
2018 - 2020**

Strategia organizationala a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) este o reflectare a priorităților și concentrării tematiche ale Agenției pentru următorii trei ani.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) este autoritatea națională competentă în domeniul medicamentului de uz uman, dispozitivelor medicale și evaluării tehnologiilor medicale.

ANMDM este o instituție publică aflată în subordinea Ministerului Sănătății., a carei organizare și funcționare au fost aprobate prin HG nr.734 din 21 iulie 2010, cu modificările și completările ulterioare.

Prin HG nr. 315 din 23 aprilie 2014, pentru modificarea și completarea HG 734/2010 privind organizarea și funcționarea ANMDM, se redefinesc atribuțiile principale ale Agenției, în domeniul medicamentului de uz uman (printre care: evaluarea documentației în vederea autorizării de punere pe piață, supravegherea siguranței medicamentelor aflate în circuitul terapeutic prin activitatea de farmacovigilanta și de inspecție, autorizarea studiilor clinice și a locurilor de desfășurare a acestora, elaborarea de reglementări în domeniul medicamentului, aprobate de Ministerul Sănătății) la care se adaugă și colaborarea cu Ministerul Sănătății și cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate la elaborarea listei cu medicamente de uz uman din Nomenclatorul medicamentelor de uz uman de care beneficiază asigurații pe bază de prescripție medicală, cu sau fără contribuție personală. ANMDM devine astfel, în 2014, autoritatea națională competentă în domeniul evaluării tehnologiilor medicale.

Prin Legea nr. 132 din 9 octombrie 2014 privind aprobarea Ordonanței de urgență a Guvernului nr. 2/2014 pentru modificarea și completarea Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, precum și pentru modificarea și completarea unor acte normative, ANMDM este desemnata ca autoritate națională competentă și decizională în domeniul dispozitivelor medicale. ANMDM autorizează desfășurarea investigației clinice pe subiecți umani a dispozitivelor medicale, potrivit prevederilor reglementărilor în vigoare; ANMDM este responsabilă pentru controlul performanțelor și securității dispozitivelor medicale aflate în utilizare și evaluarea capacității organizațiilor care prestează servicii în acest domeniu.

ANMDM propune ministrului sănătății actele normative de transpunere a directivelor europene sau de creare a cadrului de aplicare a Regulamentelor Uniunii Europene (UE) din domeniul medicamentului de uz uman sau al dispozitivelor medicale, după caz.

Prezenta strategie organizațională acoperă perioada 2018 – 2020, fiind elaborată și actualizată în contextul strategiei la nivel înalt a rețelei Agențiilor Medicamentului din UE până în 2020, care a adoptat pentru prima dată forma unei strategii unice pentru întreaga rețea, astfel încât să se reflecte necesitatea unei abordări coordonate pentru soluționarea multiplelor provocări și oportunități cu care se confruntă rețeaua. Sistemul european de reglementare în domeniul medicamentului constituie un model unic în domeniul de reglementare la nivel mondial. ANMDM este membră a acestui sistem, care se bazează pe o rețea din care fac parte autoritățile naționale de reglementare în domeniul medicamentului, din statele membre ale UE și ale Spațiului Economic European, reunite în organismul intitulat Șefii Agențiilor Medicamentului (Heads of Medicines Agencies =HMA) și Agenția Europeană a Medicamentului (European

Medicines Agency=EMA), aflate în strânsă colaborare realizată în manieră integrată, și cu sprijinul altor organizații europene precum Direcția europeană pentru calitatea medicamentului (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare =EDQM) a Consiliului Europei.

Împreună, această rețea strans integrată asigură accesul pacienților europeni la medicamente sigure, eficiente și de bună calitate, precum și transmiterea de informații adecvate despre medicamente către pacienți, profesioniștii din domeniul sănătății și publicul larg.

În activitatea desfășurată, autoritățile naționale competente (ANC), inclusiv ANMDM, se bazează unele pe celelalte pentru evitarea suprapunerilor, a împărțirii volumului de muncă și împărtășirii competențelor științifice. De exemplu, statele membre nu efectuează inspecții în teritoriile fiecăruia din celelalte state, evită dublarea evaluărilor și colaborează în ceea ce privește controlul oficial al seriilor de medicamente biologice, supravegherea post-autorizare și în probleme de siguranță.

În domeniul medicamentului de uz uman, activitatea rețelei este coordonată de EMA și HMA. ANMDM, alături de celelalte ANC, lucrează în strânsă colaborare cu EMA, furnizând expertiză științifică comitetelor acesteia în vederea evaluării medicamentelor propuse spre autorizare prin procedură centralizată, activități legate de medicamentele orfane și de uz pediatric și de procedurile de siguranță la nivel UE, prin resurse științifice oferite diferitelor comitete științifice (CAT, CHMP, CVMP, HMPC, PDCO, PRAC) și grupuri de lucru ale EMA.

ANMDM, alături de celelalte ANC, este reprezentată la HMA, care abordează chestiunile strategice fundamentale ale rețelei, asigură coerența la nivel de UE, asigură cadrul pentru împărtășirea celor mai bune practici și dă cea mai bună utilizare a resurselor aflate la dispoziția întregii rețele. HMA, sub egida caruia funcționează CMDh, colaborează îndeaproape cu EMA și Comisia Europeană (CE) pentru asigurarea funcționării eficiente și eficiente a rețelei europene de reglementare a medicamentului.

Specialiștii ANMDM în domeniul dispozitivelor medicale sunt prezenți la întâlnirile coordonate de Consiliul UE și CE.

Gradul de integrare a ANMDM în cadrul rețelei a crescut în ultimii ani, în acest sens putându-se da drept exemplu participarea activă la întrunirile lunare ale Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee =PRAC) în care se evaluează aspectele de siguranță la nivel UE. Coordonarea activității de inspecție este din ce în ce mai puternică. Totodată, în pregătirea aplicării noului Regulament privind studiile clinice, ANMDM a colaborat cu membrii rețelei pentru evaluarea studiilor clinice în cadrul Procedurii de Armonizare Voluntară (Voluntary Harmonisation Procedure -VHP).

În ultimii ani, domeniul de reglementare a fost martorul unei cerințe tot mai mari de transparentizare a activității, manifestate în paralel cu tendința din ce în ce mai accentuată de implicare a pacienților în activitatea autorităților de reglementare, inclusiv a ANMDM.

Strategia organizațională a ANMDM 2018-2020 se concentrează asupra priorităților strategice esențiale în care ANMDM, ca membru al rețelei, poate și trebuie să aibă o intervenție decisivă în următorii ani precum și asupra contribuției acesteia la protejerea sănătății publice.

Documentul nu este o descriere a întregii activități desfășurate, ci o strategie care se aliniază strategiei de nivel înalt HMA-EMA până în 2020, în care se explică demersurile care trebuie întreprinse și motivația acestora.

MISIUNEA și VIZIUNEA ANMDM

Misiunea și Viziunea unei organizații reprezintă un set de valori bine individualizate ce se doresc a fi adoptate și aplicate în viața organizației și care se reflectă puternic în conținutul culturii manageriale.

Acestea exprimă direcția de urmat și posibilitățile de dezvoltare, caracterizându-se prin:

- caracterul adecvat - sunt adecvate pentru organizațiile respective, în contextul existent, se potrivesc cu istoria și valorile organizației, cu performanțele ei și furnizează o evaluare a situațiilor dorite, la care se va ajunge dacă se urmăresc anumite căi;
- caracterul definitoriu al scopului organizației - dau adevăratele înțelesuri și semnificații existenței organizației și rolului salariaților din cadrul acesteia;
- capacitatea de a iniția și susține mesaje de încurajare a salariaților la implicarea totală în plan intelectual și emoțional, pentru dezvoltarea activităților organizației;
- capacitatea de a transmite mesaje într-o formă ușor accesibilă, astfel încât să poată ghida deciziile și acțiunile celor care sunt chemați să le pună în practică;
- capacitatea de a stimula salariații la autodepasire, pentru asigurarea atingerii obiectivelor strategice ale organizației;
- caracterul de unicitate la nivel național, în contextul comunitar al competențelor distincte domeniului medicamentelor de uz uman și al dispozitivelor medicale.

Misiunea ANMDM:

Misiunea ANMDM este aceea de a contribui la protejarea și promovarea sănătății publice prin:

- evaluarea la cel mai înalt nivel de competență științifică a documentației de autorizare în vederea punerii pe piață a unor medicamente de uz uman de bună calitate, sigure și eficiente;
- evaluarea documentației în vederea autorizării studiilor clinice în România și a unităților în care acestea se desfășoară;
- evaluarea tehnologiilor medicale, pe baza unor criterii științifice adoptate prin legislația în vigoare, în vederea includerii/neincluderii/menținerii/excluderii din lista anexă la HG 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate;
- supravegherea siguranței medicamentelor de uz uman aflate în circuitul terapeutic prin activitatea de inspecție și farmacovigilență;
- asigurarea accesului profesioniștilor din domeniul sănătății, industria farmaceutică, al pacienților și publicului larg la informații utile și corecte privind medicamentele de uz uman autorizate de punere pe piață în România;
- menținerea unui nivel ridicat al performanțelor și securității dispozitivelor medicale aflate în utilizare în rețelele sanitare din întreaga țară, indiferent de natura proprietății asupra acestora;
- evaluarea cu maximă exigență a unităților tehnico-medice prestatoare de servicii în domeniul dispozitivelor medicale, pentru ca serviciile de protezare de orice fel și cele de reparare-întreținere a dispozitivelor medicale să se desfășoare la nivelul de calitate și competență optim;
- elaborarea de proceduri tehnice specifice în domeniul dispozitivelor medicale;
- asigurarea eficacității și eficienței administrative a instituției și a transparenței practicilor și procedurilor utilizate.

Viziunea ANMDM:

- **Consolidarea statutului de autoritate națională de referință** în domeniul medicamentului de uz uman, al evaluării tehnologiilor medicale și al dispozitivelor medicale.
- **Consolidarea statutului de sursă expertă și de încredere** de informații exacte în domeniul de profil, furnizate în timp util către părțile interesate.

TEMA 1: CONTRIBUȚIA LA PROTEJAREA SANATATII PUBLICE

ANMDM trebuie să colaboreze cu Ministerul Sanatatii in vederea asigurarii accesului în continuare al pacienților la medicamentele existente, inclusiv prin luarea de măsuri înainte și după apariția problemelor de deficit.

În cadrul acestui capitol se prezintă principalele inițiative strategice pe care le va întreprinde ANMDM în următorii 3 ani, în vederea unei contribuții sporite la optimizarea sănătății publice.

Obiectivul 1: Concentrarea asupra priorităților principale din domeniul sănătății publice, inclusiv asupra disponibilității medicamentelor

1.1 Asigurarea timpurie a pacienților cu medicamente noi, eficiente și sigure

1.1.1 . Asigurarea ca nevoile specifice ale populației sunt acoperite, incluzand varstnicii, copiii, pacientii cu boli rare, afectiuni oncologice, etc., prin:

- Intărirea capacității ANMDM de evaluare științifică a desemnării de medicamente orfane, prin experții desemnați la COMP
- Intărirea capacității de evaluare a tehnologiilor medicale, in acord cu Strategia Nationala de Sanatate
- Intărirea capacității de evaluare a planurilor de investigatie pediatria (PIP)
- Implementarea legislatiei in vigoare privind tratamentul de ultima instanta
- Participarea active la evaluarile CHMP, PRAC, CAT.

1.2 Reducerea timpului de acces al pacienților la medicamente noi

1.2.1 Dezvoltarea și introducerea în legislație a procedurilor de consultanță științifică acordată detinatorilor de autorizatii de punere pe piata (DAPP)

1.2.2 Asigurarea la cerere a consultanței științifice pentru medicamente prioritare atât pentru autorizare cât și pentru procedurile de evaluare tehnologii medicale

1.2.3 Implementarea de măsuri de prioritizare a evaluării și autorizării medicamentelor

1.2.4 Intărirea capacității de evaluare științifică a solicitărilor depuse în Departamentul Evaluare Autorizare (DEA).

1.3 Asigurarea disponibilității medicamentelor care au autorizatie de punere pe piata (APP)

1.3.1 Dezvoltarea legislatiei care reglementează obligația de serviciu public

1.3.2 Dezvoltarea de acorduri de colaborare cu alte agenții în vederea gestionării discontinuităților în aprovizionarea cu medicamente

1.3.3 Consolidarea colaborării cu MS în vederea monitorizării pieței și creșterii disponibilității

1.3.4 Implementarea in continuare a parghiilor legislative prin care se poate asigura creșterea disponibilității: autorizatia de furnizare de medicamente pentru nevoi speciale (ANS), autorizatia deimport paralel (AIP), exceptarea de la etichetare

1.3.5 Minimizarea riscului și a impactului apariției discontinuităților determinate de probleme de fabricație și defecte de calitate prin implementarea de planuri de acțiune eficiente și dezvoltarea de bune practici de comunicare privind discontinuitățile la medicamente

1.3.6 Facilitarea dialogului cu DAPP și distribuitorii angro în vederea soluționării aspectelor care conduc la limitarea accesului medicamentelor care dețin APP

1.4 Creșterea implicării persoanelor interesate în activitățile relevante de evaluare

1.4.1 Asigurarea participării pacienților în procesele de evaluare științifică, în evaluarea HTA și în evaluarea balanței risc/beneficiu

1.5 Asigurarea suportului eficient în desfășurarea activităților de farmacovigilență

1.5.1 Implementarea de instrumente necesare raportării și analizei reacțiilor adverse (RA) din studii clinice

1.5.2 Dezvoltarea detectării semnalelor

1.6 Promovarea unui mediu intern pozitiv pentru cercetarea clinică și cooperarea cu organismele interesate

1.6.1 Atragerea de personal specializat/instruirea personalului existent în vederea conformării cu termenele de aprobare legale

1.6.2 Contribuirea cu expertiză corespunzătoare la dezbaterile comitetelor științifice de profil ale organismelor europene

1.6.3 Participarea în continuare la VHP și creșterea numărului de participări ca Stat Membru de Referință – SMR

Obiectivul 2: Dezvoltarea capacității de control a laboratoarelor ANMDM

2.1 Dotarea laboratoarelor cu echipamente adecvate, în concordanță cu standardele EDQM

2.1.1 Creșterea numărului de medicamente incluse în planul de testare anual 15, până la atingerea pragului de 10% din totalul medicamentelor de pe piață

2.1.2 Creșterea numărului de persoane specializate în activitățile de laborator

Obiectivul 3: Creșterea capacității de inspecție farmaceutică

3.1 Creșterea numărului inspectorilor de verificare a respectării regulilor de Buna Practică de Fabricație (BPF), atât pentru locurile de fabricație naționale, cât și pentru implicarea ANMDM în echipele mixte de auditori EMA, OMS, EDQM

3.2 Creșterea numărului inspectorilor de verificare a respectării regulilor de Buna Practică de Distribuție (BPD), proporțional cu numărul distribuitorilor angro autorizați

- 3.3 Creșterea numărului inspectorilor de verificare a respectării regulilor de Buna Practică în Studiul Clinic (BPSC) și farmacovigilenta (BPFV)**
- 3.4 Dezvoltarea sistemului de trasabilitate a medicamentelor, prin asigurarea de servere și platforme care să susțină raportarea în timp real și generarea de alerte privind posibila pătrundere în lanțul autorizat a medicamentelor falsificate**
- 3.5 Creșterea capacității de intervenție prin crearea cadrului legal aferent și a unui serviciu cu atribuții în prevenirea pătrunderii de medicamente falsificate atât în lanțul legal de distribuție cât și pe alte canale**
- 3.6 Creșterea colaborării cu instituțiile cu atribuții în aplicarea legii (poliție, vamă, parchet)**
- 3.7 Îmbunătățirea bazelor de date interne pentru fabricanți, importatori, distribuitori în vederea implementării încărcării automate a autorizațiilor și certificatelor BPF/BPD în EudraGMDP**

Obiectivul 4: Gestionarea amenințărilor lanțurilor ilegale de medicamente

- 4.1 Asigurarea proceselor necesare raportării medicamentelor suspecte de falsificare în lanțul de distribuție de către DAPP**
 - 4.1.1 Implementarea unui formular de raportare a unei suspiciuni de falsificare privind un medicament
- 4.2 Întărirea comunicării în cadrul rețelei, inclusiv în cadrul Grupului de lucru pentru aplicarea legii (Working Group of Enforcement Officers - WGEO)**
- 4.3 Revizuirea colaborării cu EDQM în ceea ce privește programul de prelevare de mostre în vederea testării în sensul creșterii numărului de ingrediente farmaceutice active (Active Pharmaceutical Ingredients – API) și medicamente distribuite paralel**

Obiectivul 5: Angajarea ANMDM în implementarea Directivei 62/2011/UE de evitare a pătrunderii medicamentelor falsificate în lanțul autorizat de distribuție, până la data limită de 9 februarie 2019

- 5.1 Sustinerea Organizației de Serializare a Medicamentelor din România (OSMR), în procesul de implementare a directivei**
 - 5.1.1 Participarea activă la Grupurile de lucru stabilite de Consiliul Director al OSMR, în care reprezentanții Agenției vor colabora strâns cu reprezentanții MS și CNAS, ai DAPP, ai farmaciilor publice și private, ai distribuitorilor și importatorilor paraleli.
- 5.2 Îndeplinirea rolului ANMDM, în cadrul Sistemului European de Verificare a Medicamentelor, în conformitate cu articolul 43 din Regulamentul delegat 2016/161**

5.2.1 Punerea la dispoziția DAPP, a producătorilor, a distribuitorilor angro și a persoanelor autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație, la cererea acestora, informații privind medicamentele puse pe piață pe teritoriul României, care prezintă elementele de siguranță: codul de bare bidimensional și dispozitivul de protecție împotriva modificărilor ilicite.

5.2.2 Îndeplinirea obligației de a supraveghea modul de funcționare a repertoriului național, pentru a verifica, dacă este necesar prin intermediul unor anchete, dacă repertoriul și persoana juridică responsabilă de instituirea și gestionarea repertoriului respectă cerințele Regulamentului delegat 2016/161.

5.2.3 Transmiterea rapoartelor de supraveghere a activității la Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), care le va pune la dispoziția celorlalte autorități naționale competente și a Comisiei Europene.

Obiectivul 6 . Dezvoltarea sistemului de lucru privind dispozitivele medicale (DM), astfel încât să se asigure ca la nivelul întregii țări acestea să fie utilizate în condițiile legii, iar serviciile de protezare de orice fel și cele de reparare-întreținere a dispozitivelor medicale să se desfășoare la nivelul de calitate și competență optim

6.1 Creșterea activității de supraveghere a pieței prin care ANMDM se asigură că sunt luate toate măsurile necesare pentru a se introduce pe piață și/sau pune în funcțiune pe teritoriul României numai acele dispozitive medicale care respectă cerințele de reglementare în vigoare

6.2 Actualizarea permanentă a Registrului Național al DM

6.3 Activități de educare a profesioniștilor din domeniul sănătății și a pacienților și de încurajare a acestora în ceea ce privește raportarea incidentelor în utilizarea DM

6.4 Dezvoltarea legislației privind publicitatea DM

6.5 . Creșterea controlului

6.5.1 Activități de monitorizare a unităților prestatoare de servicii în domeniul dispozitivelor medicale

6.5.2 Campanii de informare privind DM (utilizare, prevenire contrafacere, gestionare incidente în utilizare)

6.5.3 Crearea cadrului legal aferent și a unei structuri cu atribuții în prevenirea pătrunderii unor DM contrafăcute atât în lanțul legal de distribuție cât și pe alte canale

6.5.4 Creșterea numărului de DM prelevate și analizate în Planul anual de prelevare

TEMA 2: OPTIMIZAREA CONTRIBUTIEI ANMDM LA FUNCȚIONAREA REȚELEI

Un factor critic de succes pentru rețea îl reprezintă existența și disponibilitatea unei experiențe științifice și de reglementare durabile și de înaltă calitate, capabile să abordeze

progresul în domeniul științei de reglementare. Procedurile științifice și operaționale aplicate de către unul sau mai mulți dintre diferiții actori din rețea trebuie să fie eficiente din punct de vedere operațional și rentabile, reducând pe cât mai mult posibil sarcina administrativă pentru industria farmaceutică, proporțional cu sănătatea publică.

Pentru consolidarea în continuare a unei rețele de excelență, este esențială comunicarea eficientă, prin care trebuie promovată o metodă proactivă de comunicare la nivel național și european, în vederea realizării obiectivului de consolidare a încrederii publicului și clase politice în activitatea autorităților de reglementare și a rețelei. Încrederea se bazează nu numai pe calitatea competenței științifice și pe rezultatele obținute de autoritățile de reglementare, ci și pe angajamentul acestora de implicare activă a părților interesate (în special pacienți, profesioniști în domeniul sănătății umane și animale și comunitatea științifică) în activitatea desfășurată de autorități.

Obiectivul 1: Consolidarea capacității științifice și de reglementare a ANMDM în cadrul rețelei

- 1.1 ANMDM își va adapta expertiza științifică și de reglementare avută la dispoziție în ceea ce privește atât capacitatea, cât și capabilitatea de a face față mereu altor cerințe.**
- 1.2 Pentru realizarea în continuare a unui proces de evaluare științifică de înaltă calitate și adecvată scopului, este necesar să se asigure ca ANMDM, ca membra a rețelei să dispună de expertiza necesară, atât în ceea ce privește capacitatea, cât și capabilitatea.**
- 1.3 Facilitarea îmbogățirii expertizei prin activități de colaborare mai strânsă și cu experții din domeniul academic la nivel național, urmărindu-se modul optim de difuzare a informațiilor la nivelul experților din mediul universitar.**
- 1.4 În condițiile presiunii din ce în ce mai mari asupra resurselor umane și financiare și al creșterii în continuare a volumului de muncă, ANMDM va trebui să se asigure că își păstrează viabilitatea în următorii ani.**

Obiectivul 2: Atingerea excelenței operaționale

- 2.1 ANMDM își va optimiza procedurile științifice și operaționale și va îmbunătăți continuu calitatea rezultatelor (științifice) în cadrul actual de reglementare.**
- 2.2 ANMDM își va concentra eforturile în vederea realizării celei mai eficiente legături între sistemele informatice naționale și cele ale UE, precum și, dacă este cazul, a unei convergențe treptate a sistemelor informatice naționale.**
- 2.3 Garantarea protecției datelor cu caracter personal și a informațiilor comerciale confidențiale va fi în continuare un punct de interes.**
- 2.4 ANMDM va participa în continuare la procesul de evaluare comparativă (benchmarking) a agențiilor medicamentului din UE (BEMA) lansată de HMA, care constituie un instrument esențial în ceea ce privește schimbul de bune practici și identificarea de modalități de optimizare permanentă.**

Obiectivul 3: Asigurarea comunicării eficiente a ANMDM la nivel național și în cadrul rețelei

3.1 ANMDM va deveni mai eficient în ceea ce privește comunicarea obiectivelor sale strategice și comunicarea cu părțile interesate, în special în situații de criză.

3.2 O condiție esențială a unei funcționări eficiente a ANMDM în cadrul rețelei este folosirea unei metode de comunicare eficiente și colaborative

3.3 ANMDM va urmări continuu construirea și menținerea încrederii societății civile în ansamblu în activitatea desfășurată, prin consolidarea reputației și autorității sale în fața părților interesate.

3.3.1 Pentru a genera înțelegere și încredere, pe lângă punerea în practică a altor inițiative ca, de exemplu, îmbunătățirea în continuare a calității rezultatelor, ANMDM va trebui să se asigure că, din punct de vedere atât al calității cât și al respectării termenelor, metoda de comunicare abordată sprijină obiectivul general de protejare a sănătății publice.

3.3.2 Contribuția efectivă a părților interesate la atingerea unui astfel de obiectiv general nu se poate realiza decât cu condiția stimulării încrederii.

3.4 ANMDM va căuta modalități de furnizare a informațiilor despre medicament și caracteristicile produsului care să răspundă mai bine așteptărilor și nevoilor părților interesate, conștientizând faptul că utilizarea medicamentelor în condiții de eficiență și siguranță depinde în mare măsură de reușita comunicării cu părțile interesate relevante, în special pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății.

3.5 Pentru optimizarea în continuare a activităților din acest domeniu, ANMDM se va concentra în continuare pe o abordare preponderent proactivă a comunicării, încurajând cât mai mult transmiterea unui mesaj consecvent către părțile interesate.

3.6 ANMDM va urmări în continuare să acorde maximă importanță gestionării situațiilor de criză în domeniul sănătății printr-o comunicare promptă, consecventă și eficientă către publicul larg.

Obiectivul 4: Consolidarea legăturilor cu alte autorități și cu părțile interesate

4.1 ANMDM își va consolida colaborarea cu autorități implicate în realizarea accesului pacientului la medicamente și dispozitive medicale și își va îmbunătăți în continuare interacțiunile cu părțile interesate. Organismelor HTA/de stabilire a prețurilor și de rambursare le revine un rol cheie în asigurarea accesului pacientului la medicamente.

4.2 ANMDM va consolida, în ceea ce privește activitatea de evaluare tehnologică medicală, interacțiunea și colaborarea cu Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate, pe baza rolurilor distincte care revin fiecărei instituții, pentru consolidarea în continuare a evaluării științifice, facilitând în același timp accesul adecvat la tratamentele prescrise.

4.3 ANMDM va consolida colaborarea dintre structurile institutiei cu responsabilități comune în domeniul medicamentului de uz uman și al dispozitivelor medicale, în special în domeniul produselor combinate, al dispozitivelor medicale de diagnostic “companion”, produselor de graniță și substanțelor active cu acțiune auxiliară dispozitivului, în care sunt încorporate ca parte integrantă.

4.4 ANMDM, ca membra a rețelei, își va consolida și interacțiunea cu EDQM în domeniul precum stabilirea unor cerințe comune de calitate pentru medicamente și asigurarea aplicării acestora, precum și în ceea ce privește coordonarea activităților rețelei oficiale a laboratoarelor de control al medicamentului (OMCL).

TEMA 4: CONTRIBUȚIA LA DOMENIUL GLOBAL DE REGLEMENTARE

Gradul mai mare de complexitate a lanțurilor globale de aprovizionare și dependența de datele clinice generate în afara UE creează o nevoie puternică în domeniul sănătății publice de asigurare a monitorizării și controlării corespunzătoare, precum și s unor oportunități de dezvoltare a unor legături mai strânse cu autoritățile de reglementare internaționale confruntate cu aceleași provocări. Toate autoritățile de reglementare din întreaga lume trebuie să facă față unor constrângeri economice tot mai mari, în contextul cărora colaborarea internațională poate oferi oportunități de sinergie, de evitare a suprapunerilor și de facilitare a schimbului de informații și de muncă partajată.

Obiectivul 1: Asigurarea integrității lanțului de aprovizionare și a datelor

1.1 ANMDM va intensifica măsurile de continuare a asigurării integrității medicamentului, a lanțului de aprovizionare și a datelor în cadrul unor lanțuri globale de aprovizionare de complexitate tot mai accentuată.

1.1.1 ANMDM se va concentra în continuare pe schimbul de informații cu alte autorități de reglementare și control, responsabile de supravegherea diferitelor etape de fabricație și asigurarea aplicării aceluiași standarde indiferent de locul de fabricație, în ideea de a contribui astfel la reducerea la minimum a problemelor posibile.

1.1.2 ANMDM va colabora, în cadrul rețelei, cu parteneri internaționali pentru a răspunde provocărilor generate de complexitatea în creștere a lanțurilor de aprovizionare, de industriile globale și de medicamentele falsificate și contrafăcute.

Obiectivul 2: Convergența standardelor globale și contribuția la forurile internaționale

Globalizarea operațiunilor farmaceutice este un impuls în direcția realizării convergenței standardelor și abordărilor internaționale. Aplicarea unor standarde echivalente de bună practică de fabricație și bună practică de studiu clinic, precum și a unui nivel echivalent de protecție a subiecților din studiile clinice în țările cu rol de furnizor internațional de produse farmaceutice și în care se efectuează studii clinice permite consolidarea cooperării și încrederii reciproce, facilitându-se astfel utilizarea superioară a resurselor colective, evitându-se duplicarea și asigurându-se cadrul propice schimbului de bune practici.

Reteaua ANC din UE este construită pe baza echivalenței între diferitele standarde și abordări, fiind prin urmare în măsură să faciliteze extinderea în alte regiuni a acestor standarde și

abordări. Anumite aspecte ale directivei UE privind medicamentele falsificate, implementata în 2013, au contribuit la stabilirea principiilor de încredere și cooperare internațională și au evidențiat importanța supravegherii fabricanților de către autoritățile de reglementare locale și a comunicării reciproce.

2.1 ANMDM sustine, in cadrul rețelei, forurile internationale precum Conferința internațională de armonizare (ICH), Convenția privind inspecția farmaceutică (PIC) și Schema de cooperare in inspecția farmaceutică (PIC/S), în vederea contribuției la convergența standardelor globale.

2.2 ANMDM se va alinia in continuare obiectivului rețelei de a promova abordarea integrată și consecventă a cooperării cu țări precum India și China, avand in vedere faptul ca acestea au devenit furnizori importanți ai rețelei, atât în ceea ce privește fabricația, cât și ca state în care se efectuează un număr în continuă creștere de studii clinice, inclusiv studii de bioechivalență, iar autoritățile de reglementare din aceste țări constituie parteneri de cea mai mare importanță pentru rețea și în contextul altor mecanisme și rețele internaționale de convergență.

Obiectivul 3: Asigurarea utilizării optime a resurselor prin promovarea încrederii reciproce și a muncii partajate (*work sharing*)

3.1 ANMDM va promova, in cadrul rețelei, utilizarea optimă a resurselor colective globale prin îmbunătățirea informării și a muncii partajate cu partenerii din domeniul de reglementare din afara UE și prin încurajarea adoptării unor abordări europene de reglementare.

Obiectivul 4: Sprijinirea instruirii și a activităților de consolidare a capacității și promovarea modelului de reglementare al UE

4.1 ANMDM se va alinia in continuare la politica rețelei de a raspunde solicitarii autoritatilor de reglementare din afara UE de a primi suport, atât în vederea consolidării propriilor capacități, cât și ca model pentru inițiativele de armonizare regională. Se impune, in acest sens, identificarea priorităților reciproce si apoi stabilirea unor mecanisme care sa asigure un raspuns coordonat la nivelul rețelei.

HOTĂRÂREA
Nr. 2/14.06.2018

de aprobare a versiunii în limba română a Ghidului de bună practică de farmacovigilență - Modulul XVI – Măsuri de reducere la minimum a riscului: selecția instrumentelor și indicatorii de eficacitate (Rev. 2)

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 757/13.06.2018, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 14.06.2018, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic. - Se aprobă versiunea în limba română a Ghidului de bună practică de farmacovigilență - Modulul XVI – Măsuri de reducere la minimum a riscului: selecția instrumentelor și indicatorii de eficacitate (Rev. 2)

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

**GHID DE BUNĂ PRACTICĂ DE FARMACOVIGILENȚĂ
(GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE - GVP)**

**MODULUL XVI – MĂSURI DE REDUCERE LA MINIMUM A RISCULUI:
SELECȚIA INSTRUMENTELOR ȘI INDICATORII DE EFICACITATE
(REV. 2)**

Data intrării în vigoare a Modulului XVI, Rev.2: 31 martie 2017

Prezentul ghid reprezintă o traducere în limba română a Ghidului EMA/204715/2012, Rev. 2, referitor la buna practică de farmacovigilență (GVP), Modulul XVI – Măsuri de reducere la minimum a riscului: selecția instrumentelor și indicatorii de eficacitate (Rev. 2)

Cuprins

XVI.A. Introducere	3
XVI.B. Structuri și procese	4
XVI.B.1. Principii generale	4
XVI.B.2. Măsuri de reducere la minimum a riscului	6
XVI.B.2.1. Programe educaționale	6
XVI.B.2.1.1. Instrumente educaționale	7
XVI.B.2.1.1.1. Instrumente educaționale care se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății	7
XVI.B.2.1.1.2. Instrumente educaționale care se adresează pacienților și/sau persoanelor care asigură îngrijirea acestora	8
XVI.B.2.2. Programul de acces controlat	8
XVI.B.2.3. Alte măsuri de reducere la minimum a riscului	9
XVI.B.2.3.1. Sistemul de distribuție controlată	9
XVI.B.2.3.2. Programul de prevenire a sarcinii	9
XVI.B.2.3.3. Comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS)	10
XVI.B.3. Implementarea măsurilor de reducere la minimum a riscului	10
XVI.B.4. Eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscului	11
XVI.B.4.1. Indicatorii de proces	13
XVI.B.4.1.1. Orientarea către grupul țintă de populație	13
XVI.B.4.1.2. Evaluarea gradului de conștientizare a informațiilor clinice	13
XVI.B.4.1.3. Evaluarea acțiunilor clinice	14
XVI.B.4.2. Indicatori de rezultat	14
XVI.B.5. Coordonarea	15
XVI.B.6. Sisteme de calitate în raport cu măsurile de reducere la minimum a riscului	15
XVI.C. Funcționarea rețelei UE	16
XVI.C.1. Roluri și responsabilități în cadrul rețelei de reglementare a UE	17

XVI.C.1.1. Agenția Europeană pentru Medicamente (European Medicines Agency = EMA).....	17
XVI.C.1.2. Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC).....	17
XVI.C.1.3. Autoritățile competente din statele membre.....	17
XVI.C.2. Rolurile și responsabilitățile deținătorului sau solicitantului de autorizație de punere pe piață în UE.....	19
XVI.C.3. Profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții	20
XVI.C.4. Impactul eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului asupra PMR/RPAS în UE.....	20
XVI.C.5. Transparență.....	21
XVI. Anexa 1. Elemente esențiale ale metodologiei de sondaj	22
XVI. Anexa 1.1. Proceduri de eșantionare și strategii de recrutare.....	23
XVI. Anexa 1.2. Proiectarea și aplicarea instrumentului/instrumentelor de colectare a datelor	23
XVI. Anexa 1.3. Metode analitice.....	24
XVI. Anexa 1.4. Aspecte de etică, confidențialitate și fezabilitate generală a studiului.....	25

Capitolul XVI.A. Introducere

Măsurile de reducere la minimum a riscului sunt intervenții menite să prevină sau să reducă apariția reacțiilor adverse asociate cu expunerea la medicamente ori, în caz de apariție, să diminueze gravitatea sau impactul acestora asupra pacientului. Planificarea și aplicarea măsurilor de reducere la minimum a riscului și evaluarea eficacității acestora constituie aspecte esențiale în cadrul acțiunii de gestionare a riscului.

Recomandările prezentate în acest modul trebuie avute în vedere în contextul mai amplu al ghidurilor privind bunele practici de farmacovigilență (Guideline on good pharmacovigilance practices - Ghidul GVP), în special în legătură cu modulul V.

Măsurile de reducere la minimum a riscului pot fi măsuri de rutină sau măsuri suplimentare de reducere a riscului. Măsurile de rutină pentru reducerea la minimum a riscului se aplică tuturor medicamentelor și implică utilizarea diverselor instrumente prezentate în detaliu în Ghidul GVP modulul V. Prezentarea detaliată a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului face obiectul modulului de față. Prin urmare, în vederea unei înțelegeri depline a modalităților de selecție a instrumentelor de reducere la minimum a riscului, ambele module trebuie citite în asocieră.

De obicei, modalitatea adecvată de abordare a problemelor de siguranță pentru un medicament o constituie elaborarea și aplicarea unor măsuri de rutină de reducere la minimum a riscului (vezi modulul V). Cu toate acestea, în cazuri excepționale și pentru anumite riscuri, măsurile de rutină de reducere la minimum a riscului nu sunt suficiente, iar pentru gestionarea riscului și/sau pentru îmbunătățirea raportului beneficiu/risc al unui medicament sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului. Acest modul conține îndrumări speciale privind utilizarea măsurilor suplimentare de reducere a riscului, inclusiv privitor la selecția instrumentelor și evaluarea eficacității acestora. Cu toate acestea, în anumite situații, evaluarea eficacității este aplicabilă și măsurilor de rutină pentru reducerea la minimum a riscului referitoare la o anumită problemă de siguranță prezentată în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și Prospect (de exemplu, RCP poate face referire la acțiuni care depășesc standardele terapeutice de rutină în ceea ce privește fie riscul propriu-zis, fie gestionarea populației țintă). În astfel de situații, recomandările de evaluare a eficacității cuprinse în acest modul se aplică și în cazul măsurilor de rutină pentru reducerea la minimum a riscului.

Măsurile corespunzătoare de reducere la minimum a riscului se stabilesc în funcție de lista problemelor de siguranță menționate în specificația de siguranță (vezi modulul V). Fiecare astfel de problemă impune o abordare individualizată, iar pentru alegerea celei mai potrivite măsuri de reducere la minimum a riscului trebuie să se țină cont de următoarele aspecte: gravitatea reacției/reacțiilor adverse potențiale și severitatea acesteia/acestora (impactul asupra pacientului), posibilitatea de prevenire a acesteia/acestora sau acțiunile terapeutice necesare pentru atenuarea riscului, indicațiile medicamentului, calea de administrare, populația țintă și cadrul de asistență medicală pentru care este prevăzută administrarea medicamentului. Asupra unei probleme de siguranță se poate acționa prin mai multe măsuri de reducere la minimum a riscului, iar o singură măsură de reducere la minimum a riscului se poate adresa mai multor probleme de siguranță.

Conform prevederilor articolului 830 alin. (2) lit. d) al Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată¹, deținătorul de autorizație de punere pe piață „monitorizează rezultatul măsurilor de reducere la minimum a riscului prevăzute în Planul de management a riscului sau stabilite drept condiții ale autorizației de punere pe piață în conformitate cu articolele 731, 732 sau 733”. În aceeași lege, precum și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 există și prevederi referitoare la acțiunea Agenției Europene pentru Medicamente și autorităților naționale competente de monitorizare a rezultatului măsurilor de reducere la minimum a riscului, incluse

¹ Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII – Medicamentul, text actualizat în baza actelor normative modificatoare, publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, până la 1 martie 2018, numită în cele ce urmează „Legea 95/2006, republicată”

în planurile de management al riscului (PMR) sau în măsurile stabilite drept condiții de autorizare.

Acest modul oferă recomandări privind principiile:

- de elaborare și aplicare a unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, inclusiv exemple de instrumente de reducere la minimum a riscului;
- de evaluare a eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului.

Capitolul XVI.B. prezintă modalitățile de elaborare, implementare și coordonare a măsurilor de reducere la minimum a riscului, precum și principiile generale de evaluare a eficacității acestora.

Capitolul XVI.C. vizează aplicarea măsurilor și principiilor respective la nivelul rețelei de reglementare a UE.

Capitolul XVI.B. Structuri și procese

XVI.B.1. Principii generale

Măsurile de reducere la minimum a riscului urmăresc optimizarea nivelului de siguranță și eficacitate în utilizarea medicamentului pe întreaga durată a ciclului său de viață. Raportul beneficiu/risc al unui medicament poate fi îmbunătățit prin reducerea ponderii reacțiilor adverse sau prin optimizarea beneficiilor, prin selectarea și/sau excluderea pacientului și prin gestionarea tratamentului (de exemplu, instituirea unei scheme de administrare a dozelor specifică, utilizarea unor analize relevante, urmărirea pacientului). Prin urmare, măsurile de reducere la minimum a riscului trebuie să dirijeze utilizarea optimă a unui medicament în practica clinică, să sprijine utilizarea medicamentului potrivit, la doza și la momentul potrivit, la pacientul potrivit, în condiții de informare și monitorizare corespunzătoare.

Majoritatea problemelor de siguranță sunt abordate prin măsuri de rutină pentru reducerea la minimum a riscului (vezi modulul V). În mod excepțional, în cazul anumitor riscuri importante, măsurile de rutină pot fi considerate insuficiente și poate fi necesară instituirea și aplicarea de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului. Pentru stabilirea necesității de activități suplimentare de reducere la minimum a riscului, problemele de siguranță trebuie prioritizate din punctul de vedere al frecvenței de apariție, a gravității, severității, impactului asupra sănătății publice și al posibilității de prevenire. Apoi, trebuie evaluat cu atenție dacă obiectivul poate fi atins prin activități de rutină pentru reducerea la minimum a riscului și, în cazul în care acestea sunt considerate insuficiente, trebuie stabilite cele mai adecvate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului. Astfel de măsuri suplimentare trebuie să se concentreze asupra celor mai importante riscuri care pot fi prevenite, iar efortul pentru realizarea celor presupuse de impunerea de astfel de măsuri trebuie cântărite în raport cu beneficiile pentru pacienți.

În prezent, există o gamă largă de instrumente pentru reducerea la minimum a riscului, într-un domeniu aflat în continuă dezvoltare și cu perspective promițătoare de elaborare a unor noi instrumente. Odată cu progresul tehnologic, instrumentele interactive online pot câștiga întâietate în fața materialelor educaționale tradiționale, pe suport de hârtie.

Aplicarea cu succes a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului necesită efortul conjugat al tuturor părților interesate, inclusiv al solicitanților/deținătorilor de autorizații de punere pe piață, al pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății. Punerea în practică a acestor măsuri în sistemele de sănătate necesită evaluare în scopul asigurării îndeplinirii obiectivelor pentru care au fost elaborate, precum și al proporționalității acestora față de raportul beneficiu/risc al medicamentului și de eforturile profesioniștilor și pacienților pentru punerea lor în aplicare. Prin urmare, este esențial să se asigure faptul că aplicarea și evaluarea eficacității măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului nu impun sarcini excesive asupra sistemului de asistență medicală, a deținătorilor de autorizații de punere pe piață, autorităților de reglementare și, cel mai important, asupra pacienților. În acest scop, astfel de măsuri trebuie să aibă obiective clar definite, relevante pentru reducerea la minimum a unui risc specific și/sau optimizarea raportului beneficiu/risc. În demersul de elaborare a unor măsuri suplimentare de

reducere a riscului, prioritate trebuie să aibă stabilirea de obiective clare și modalități concrete cu repere de succes, fiind în același timp necesară monitorizarea atentă atât a implementării cât și a eficacității finale a acestora. În selecția instrumentelor de reducere la minimum a riscului și elaborarea unei strategii de implementare pentru realizarea rezultatului dorit la nivelul sănătății publice, trebuie să se țină cont de factori, precum natura problemei de siguranță în contextul raportului beneficiu/risc al medicamentului, necesitatea terapeutică a medicamentului, populația țintă și intervențiile clinice necesare pentru reducerea la minimum a riscului. Acțiunea de evaluare a eficacității trebuie să permită instituirea de măsuri corective precoce în caz de necesitate și poate necesita modificări în timp. Întrucât este cunoscut faptul că acesta constituie un domeniu al științelor medicale aflat în plină evoluție și în care standardele și abordările universal acceptate lipsesc încă, este important să se profite de toate elementele relevante ale metodelor specifice din farmaco-epidemiologie și alte discipline (ca, de exemplu, științe sociale/comportamentale și metodele de cercetare calitativă).

Introducerii de măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscului trebuie să i se acorde statut de „program”, care presupune elaborarea de instrumente specifice, o schemă de implementare și o strategie de evaluare, impunând astfel o atenție deosebită acordată următoarelor elemente integrante ale PMR (vezi modulul V):

- Motive: specificarea motivelor pentru care s-a recurs la măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului;
- Obiective: pentru fiecare măsură suplimentară de reducere la minimum a riscului trebuie prevăzute obiective concrete și o prezentare clară a problemei de siguranță vizate de respectivele măsurile propuse, precum și a modului de abordare a acesteia;
- Descrierea: această secțiune a PMR trebuie să prezinte măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru care s-a optat, inclusiv instrumentele care urmează a fi utilizate și elementele esențiale de conținut;
- Punerea în aplicare: în această secțiune a PMR trebuie prezentate, în detaliu, modalitățile propuse de punere în aplicare a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului (de exemplu, contextul și termenii sau frecvența intervenției, detalii referitoare la publicul țintă, planul de distribuire a instrumentelor educaționale, modul de coordonare a acțiunii, în cazul implicării mai multor deținători de autorizație de punere pe piață);
- Evaluare: această secțiune a PMR trebuie să cuprindă un plan detaliat, în care să se specifice etapele de evaluare a eficacității măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului, în termeni atât de proces cât și de indicatori generali de sănătate (de exemplu, reducerea riscului).

XVI.B.2. Măsuri de reducere la minimum a riscului

Măsurile de reducere la minimum a riscului vizează facilitarea luării de decizii, în cunoștință de cauză, în sprijinul reducerii la minimum a riscului de prescriere, distribuire și/sau utilizare a unui medicament. În timp ce măsurile de rutină se aplică în cazul fiecărui medicament (vezi modulul V), activitățile suplimentare de reducere la minimum a riscului se introduc numai când sunt considerate esențiale pentru utilizarea medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate (vezi și capitolul XVI.C.) și trebuie elaborate și aplicate de persoane cu calificare corespunzătoare.

Între variatele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului pot exista mari diferențe în ceea ce privește scopul, concepția, publicul vizat și complexitatea acestora. Astfel de măsuri se pot utiliza pentru orientarea unei selecții adecvate a pacienților, cu excluderea pacienților la care utilizarea medicamentului este contraindicată, ca suport de monitorizare a riscurilor importante pe parcursul tratamentului și/sau pentru gestionarea unei reacții adverse. În plus, se pot elabora și măsuri specifice de reducere la minimum a riscului de eroare de medicație (vezi *Ghidul Comitetului pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) de bune practici privind reducerea la*

minimum a riscului de eroare de medicație și prevenirea acesteia²) și/sau pentru asigurarea unei administrări adecvate a medicamentului în situațiile în care nu sunt suficiente informațiile despre medicament și etichetare.

În capitolul XVI.B.2. se prezintă măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, printre care:

- Programele educaționale;
- Programele de acces controlat;
- Alte măsuri de reducere la minimum a riscului.

XVI.B.2.1. Programele educaționale

Programele educaționale se bazează pe o comunicare ținută menite să completeze informațiile din RCP și Prospect. Orice material educațional trebuie să se concentreze asupra unor obiective concrete și să transmită mesaje clare și concise prin care să se prezinte acțiunile care trebuie întreprinse pentru prevenirea și reducerea la minimum a anumitor riscuri.

Dat fiind scopul programelor educaționale, și anume, o mai bună utilizare a unui medicament prin influențarea pozitivă a acțiunilor profesioniștilor din domeniul sănătății și a pacienților în vederea reducerii la minimum a riscului, materialele educaționale trebuie să pornească de la premisa existenței unei modalități concrete de educație ținută, a cărei aplicare este considerată esențială pentru reducerea la minimum a unui risc important și/sau pentru optimizarea raportului beneficiu/risc. În cadrul unui program educațional, instrumentele pot viza mai multe segmente de public, pot aborda mai multe probleme de siguranță și pot fi aplicate în cadrul diferitelor combinații de instrumente și mijloace media (de exemplu, hârtie, audio, video, web, instruire personală). În mod ideal, materialele educaționale trebuie puse la dispoziție într-o gamă variată de formate, pentru a nu limita adresabilitatea acestora de prezența unui handicap sau de accesul la internet. Ori de câte ori este posibil, pentru optimizarea reușitei fazei de implementare, utilitatea instrumentului și a suportului media pentru publicul țintă (de exemplu, limbajul adecvat, imaginile, diagramele sau alte suporturi grafice) trebuie testate în avans de către utilizatori.

Conținutul materialelor educaționale trebuie armonizate pe deplin cu informațiile despre medicament în vigoare (RCP și Prospect), constituind o completare și nu o repetare a informațiilor din RCP și Prospect. Materialele educaționale trebuie să fie lipsite de elemente de promovare directă sau indirectă (de exemplu, logo-uri, culori de marcă a medicamentelor, imagini sugestive și fotografii) și trebuie să se concentreze pe riscurile asociate cu utilizarea medicamentului și gestionarea riscului care necesită aplicarea de măsuri suplimentare de reducere la minimum.

Programele educaționale trebuie să fie complet separate de activitățile promoționale, iar informațiile de contact ale medicilor sau pacienților, colectate prin programele educaționale nu trebuie utilizate în scop promoțional.

În cadrul programelor educaționale desfășurate pentru reducerea suplimentară la minimum a riscului, instrumentele educaționale prezentate mai jos se pot utiliza individual sau în diverse combinații.

XVI.B.2.1.1. Instrumente educaționale

Fiecare instrument educațional trebuie să aibă un domeniu de aplicare clar definit și trebuie să cuprindă declarații clare cu privire la riscurile importante vizate de instrumentul propus, la natura riscului respectiv și la măsurile specifice care trebuie luate de profesioniștii din domeniul sănătății și/sau pacienți pentru a fi reduse la minimum. Informația trebuie să se

² Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență. Ghid PRAC de bune practici privind reducerea la minimum a riscului de eroare de medicație și prevenirea acesteia (EMA/606103/2014). Londra: EMA; 18 noiembrie 2015. Accesibil la adresa:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/11/WC500196981.pdf

concentreze asupra unor acțiuni clar definite legate de problemele de siguranță specifice descrise în PMR și nu trebuie diluate prin includerea de informații fără relevanță imediată pentru problema de siguranță în cauză și care sunt deja prezentate corespunzător în RCP sau în Prospect. Instrumentele educaționale trebuie să facă trimitere la RCP și Prospect. Pe lângă declarația introductivă potrivit căreia materialul educațional este esențial pentru asigurarea utilizării medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate și în vederea gestionării adecvate a anumitor riscuri importante, instrumentele educaționale pot include și următoarele elemente:

- recomandări privitoare la prescriere, inclusiv selecția, testarea și monitorizarea pacienților;
- recomandări privind gestionarea acestor riscuri (pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți sau persoanele care asigură îngrijirea acestora);
- îndrumări privind modalitatea de raportare a reacțiilor adverse de interes special și autoritatea competentă la care trebuie transmise acestea.

În capitolul XVI.C, sunt prezentate recomandări suplimentare privind responsabilitățile solicitantului sau ale deținătorului de autorizație de punere pe piață și ale autorităților competente.

XVI.B.2.1.1.1. Instrumente educaționale care se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății

Scopul obligatoriu al instrumentelor educaționale care vizează profesioniștii din domeniul sănătății este furnizarea de recomandări specifice referitoare la utilizarea medicamentului (ce trebuie făcut) și/sau la contraindicații (ce nu trebuie făcut) și/sau atenționări (de exemplu, modalitatea de gestionare a unei reacții adverse) privitoare la medicament și riscurile specifice importante care necesită măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, printre care:

- selecția pacienților;
- gestionarea tratamentului în ceea ce privește de exemplu, stabilirea dozei, efectuarea de analize și monitorizarea;
- proceduri speciale de administrare sau eliberare a unui medicament;
- detalii despre informațiile care trebuie furnizate pacienților.

Formatul unui anumit instrument trebuie stabilit în funcție de mesajul care urmează a fi transmis. De exemplu, în situațiile în care anterior prescrierii este necesară realizarea mai multor acțiuni, formatul cel mai indicat îl constituie o listă de verificare. Pentru o mai bună conștientizare a anumitor riscuri importante, este mai potrivită o broșură, care să se concentreze pe recunoașterea și gestionarea precoce a reacțiilor adverse. Un alt format posibil sunt afișele (postere) care se pot expune în anumite spații medicale și care pot cuprinde recomandări utile de tratament sau referitoare la doze. În funcție de obiectivul pentru care este utilizat instrumentul respectiv, se pot folosi și alte formate.

XVI.B.2.1.1.2. Instrumente educaționale care se adresează pacienților și/sau persoanelor care asigură îngrijirea acestora

Scopul obligatoriu al instrumentelor educaționale care vizează pacienții și/sau persoanele care asigură îngrijirea acestora este mai buna conștientizare a semnelor și simptomelor inițiale ale reacțiilor adverse specifice care determină necesitatea aplicării de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, precum și a celor mai adecvate modalități de acțiune în caz de apariție a unor astfel de semne și simptome. Dacă este cazul, astfel de instrumente educaționale adresate pacientului se pot utiliza pentru furnizarea de informații privind administrarea corectă a medicamentului și pentru a reaminti pacientului despre o activitate importantă (de exemplu, jurnalul pacientului pentru doze sau proceduri necesare diagnosticării care trebuie efectuate, care trebuie înregistrate de către pacient și discutate la final cu profesioniștii din domeniul sănătății, pentru asigurarea utilizării medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate.

Cardul de avertizare a pacientului

Scopul acestui instrument trebuie să fie acela de a se asigura că informațiile speciale privind tratamentul în curs și riscurile importante pe care le prezintă terapia respectivă (de exemplu, posibile interacțiuni cu alte medicamente, care pot pune viața în pericol) se află în posesia pacientului în orice moment și ajung la personalul medical relevant atunci când este necesar. Volumul informațiilor respective trebuie menținute la minimum necesar pentru a permite transmiterea mesajului esențial destinat reducerii riscului și acțiunii care se impune a fi luată, în orice situație, inclusiv în caz de urgență. O caracteristică esențială de proiectare a cardului de avertizare este posibilitatea de a-l purta cu ușurință (de exemplu, să poată fi păstrat în portofel).

XVI.B.2.2. Programul de acces controlat

Programele de acces controlat constau din intervenții pentru controlul suplimentar al accesului la medicament, în plus față de cel realizat prin măsurile de rutină pentru reducerea la minimum a riscului, precum clasificarea pentru eliberare a medicamentului. Date fiind implicațiile majore ale programului de acces controlat pentru toate părțile interesate, utilizarea acestuia trebuie să fie limitată și axată pe o nevoie terapeutică clară, pentru abordarea căreia este indicat medicamentul, conform beneficiului său demonstrat (de exemplu, medicamentul respectiv constituie unicul tratament existent al unei boli grave sau este utilizat la pacienții care nu au răspuns la alte tratamente), în funcție de natura riscului asociat (de exemplu, risc care pune viața în pericol) și de probabilitatea ca prin instituirea unui astfel de program să se gestioneze efectiv riscul în cauză. Prin urmare, accesul controlat trebuie considerat numai ca instrument de reducere la minimum a unui risc important pentru sănătatea publică sau cu impact individual asupra unui pacient, specific unui medicament cu beneficii demonstrate clar, însă care nu ar fi disponibil în lipsa unui program care să condiționeze accesul pacienților în funcție de îndeplinirea unuia sau mai multor criterii înainte de prescriere sau eliberare, astfel încât să se asigure utilizarea acestuia în condiții de siguranță.

Printre exemplele de criterii care trebuie îndeplinite înainte de prescrierea și/sau eliberarea și/ sau utilizarea unui medicament în cadrul unui program de acces controlat se pot enumera următoarele (separat sau în asocieri):

- efectuarea unor analize și/sau examene specifice pentru asigurarea îndeplinirii unor criterii clinice strict stabilite pentru pacient;
- susținerea cu documente de către medicul prescriptor, persoana care eliberează medicamentul și/sau pacient a primirii de informații privind riscul grav pe care îl prezintă medicamentul, precum și a înțelegerii riscului;
- aplicarea unor proceduri explicite de urmărire sistematică a pacientului prin înregistrarea într-un sistem specific de colectare a datelor, ca de exemplu, un registru al pacienților;
- disponibilitatea medicamentului numai în farmacii înregistrate și autorizate în vederea eliberării acestuia.

În anumite situații, ca instrument de acces controlat, se poate utiliza și obligația de efectuare a unor analize sau de monitorizare specifică a pacientului. De exemplu, monitorizarea stării de sănătate a pacientului, a valorilor rezultatelor de laborator sau a altor caracteristici înainte și/sau în timpul tratamentului (de exemplu, electrocardiogramă, teste funcționale hepatice, analize sanguine regulate, teste de sarcină, care pot face parte dintr-un program de prevenire a sarcinii). În cazul în care se consideră esențial pentru raportul beneficiu/risc al medicamentului, trebuie luate măsuri de monitorizare în conformitate cu informațiile din RCP.

XVI.B.2.3. Alte măsuri de reducere la minimum a riscului

XVI.B.2.3.1. Sistemul de distribuție controlată

Conceptul de *sistem de distribuție controlată* se referă la ansamblul de măsuri întreprinse pentru a se asigura urmărirea etapelor lanțului de distribuție a unui medicament mergând până la prescripție și/sau farmacia care eliberează medicamentul. Trasabilitatea medicamentului este facilitată de comenzi și livrări de medicamente dintr-un punct unic sau din mai multe puncte de distribuție cunoscute. Acest tip de măsuri pot fi adecvate, de exemplu, în cazul medicamentelor cu regim controlat la nivel național în conformitate cu legislația specifică respectivă, în vederea prevenirii abuzului de medicamente sau a utilizării de medicamente în alte scopuri decât cele terapeutice.

XVI.B.2.3.2 Programul de prevenire a sarcinii

Un program de prevenire a sarcinii (PPS) constă dintr-un ansamblu de intervenții menite să reducă la minimum expunerea la sarcină în timpul tratamentului cu un medicament cu efecte teratogene cunoscute sau potențiale. Un astfel de program este conceput ca mijloc de a asigura lipsa sarcinii la începerea tratamentului, precum și pe parcursul și/sau la scurt timp după întreruperea tratamentului. Acesta poate viza totodată și pacienții de sex masculin în cazul în care medicamentele utilizate de către tatăl biologic ar putea avea efect negativ asupra produsului de concepție.

În cadrul programelor de prevenire a sarcinii se combină instrumente educaționale și intervenții de control al accesului corespunzător la medicament. Prin urmare, la desfășurarea acestor programe trebuie avute în vedere următoarele elemente, individual și/sau în asocieră:

- instrumente educaționale adresate profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților, în vederea informării acestora cu privire la riscul teratogen și acțiunile necesare pentru reducerea la minimum a riscului respectiv (de exemplu, consiliere referitoare la necesitatea utilizării mai multor metode de contracepție și a diverselor tipuri de contracepție, informații adresate pacientului cu referire la durata perioadei recomandate pentru evitarea sarcinii după întreruperea tratamentului, informații pentru cazurile de utilizare a unui medicament de către partener);

- prescriere sau eliberare controlată, cu condiția efectuării unui test de sarcină și a verificării rezultatelor negative de către personalul medical înainte de prescrierea sau eliberarea medicamentului;

- cantitatea prescrisă limitată la maximum 30 de zile;
- consiliere în cazul unei sarcini accidentale și evaluarea rezultatului oricărei sarcini accidentale.

Proiectarea și implementarea unui registru de sarcină (ca activitate autonomă sau în cadrul unui program de prevenire a sarcinii) trebuie avută în vedere și în cazul înrolării generale a pacientelor care rămân gravide în timpul tratamentului sau la un interval corespunzător după terminarea tratamentului (de exemplu, 3 luni). Aplicarea acestui instrument sistematic pentru colectarea de informații referitoare la rezultatul sarcinii poate fi utilă la evaluarea eficacității programului de prevenire a sarcinii și/sau caracterizarea suplimentară a riscului, în special în perioada imediat după autorizare, când datele referitoare la sarcina la om pot fi foarte limitate și/sau când posibilele temeri nu se pot baza decât pe date non-clinice.

XVI.B.2.3.3. Comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS)

Comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății (CDPDS) este o intervenție de natură comunicațională, de transmitere directă din partea unui deținător de autorizație de punere pe piață sau a unei autorități competente, a informațiilor importante către profesioniștii din domeniul sănătății, cu privire la necesitatea anumitor acțiuni sau de adaptare a practicilor proprii în raport cu un medicament (vezi anexa I la Ghidul GVP). De exemplu, CDPDS poate avea ca scop adaptarea practicii de prescriere pentru reducerea la minimum a

anumitor riscuri și/sau pentru diminuarea incidenței reacțiilor adverse la un medicament. Situațiile în care trebuie avută în vedere transmiterea unei CDPDS sunt menționate în Modulul XV al Ghidului GVP.

XVI.B.3. Implementarea măsurilor de reducere la minimum a riscului

Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului pot consta din una sau mai multe intervenții care necesită implementare temeinică la nivelul unui anumit grup țintă. Trebuie acordată atenție deosebită momentului aplicării și frecvenței oricărei intervenții, precum și procedurilor adoptate pentru realizarea impactului necesar la nivelul grupului țintă. De exemplu, există posibilitatea ca distribuția instrumentelor educaționale în cadrul unei singure acțiuni să nu fie suficientă pentru a asigura pătrunderea la nivelul tuturor potențialilor medici prescriptori și/sau utilizatori, inclusiv noi reprezentanți ai fiecăreia dintre aceste categorii, ceea ce impune redistribuirea periodică a instrumentelor. Invers, se poate și ca materialele educaționale necesare la momentul lansării unui medicament nou să-și piardă utilitatea sau relevanța după mai mulți ani de folosire (vezi Modulul V al Ghidului GVP). Deoarece măsurile de reducere la minimum a riscului servesc unor obiective specifice diferite, există anumite măsuri, precum cardurile de avertizare, programele de acces controlat și programele de prevenire a sarcinii a căror utilizare va fi necesară pentru toate cererile viitoare de autorizare a aceluiași medicament, în timp ce altele, precum Comunicările către profesioniștii din domeniul sănătății și materialele de instruire, pot să nu fie necesare pentru toate solicitările viitoare de autorizare.

La momentul autorizării medicamentului trebuie analizat cu atenție și clarificat în PMR caracterul adecvat și necesar al fiecărei măsuri din perspectiva viitoarelor cereri care vizează același medicament.

Pentru realizarea unei distincții clare față de orice material promoțional distribuit, aspectul și conținutul instrumentelor educaționale trebuie tratate cu deosebită atenție. Totodată, materialul educațional trebuie transmis spre examinare de către autoritatea competentă separat de materialele promoționale, fiind obligatorie atașarea unei scrisori de intenție în care să se menționeze clar natura promoțională sau educativă a materialelor prezentate. În plus, și distribuția instrumentelor educaționale trebuie să se realizeze separat de difuzarea materialelor promoționale, în cadrul unei acțiuni comunicaționale de sine stătătoare, însoțite în mod neechivoc de precizarea că instrumentele respective sunt lipsite de caracter promoțional, acestea fiind elaborate în scopul reducerii la minimum a riscului. Caracterul adecvat și auditabil pentru atingerea scopului al sistemelor de distribuție existente trebuie garantat prin mecanisme de asigurare a calității.

XVI.B.4. Eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscului

Pentru stabilirea eficacității/ineficacității unei măsuri suplimentare specifice de reducere la minimum a riscului, aceasta trebuie evaluată, iar în cazul în care intervenția se dovedește ineficace, trebuie identificate motivele și stabilite acțiunile corective necesare. Evaluarea eficacității trebuie realizată atât individual, pentru fiecare instrument suplimentar de reducere la minimum a riscului, cât și global, la nivelul întregului program de reducere la minimum a riscului în ansamblu.

Momentul desfășurării acțiunii de evaluare a eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului trebuie ales cu atenție, astfel încât să se țină cont de timpul necesar pentru lansarea acestora, de perioada estimată de utilizare a medicamentului în cadrul sistemului de sănătate și de alte condiții relevante.

Trebuie totodată planificată o analiză periodică a eficacității unuia sau mai multor instrumente specifice sau a programului în ansamblu, după caz. Reperele de timp cu importanță deosebită în această privință sunt următoarele:

- imediat după inițierea unui program de reducere la minimum a riscului (de exemplu, în termen de 12-18 luni), pentru a permite operarea de modificări, dacă sunt necesare;
- în timp util pentru evaluarea reînnoirii autorizației de punere pe piață.

Ori de câte ori se evaluează eficacitatea, trebuie analizată atent necesitatea aplicării în continuare a respectivei măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului.

Evaluarea eficacității trebuie să vizeze diferite aspecte ale acțiunii de reducere la minimum a riscului, precum procesul în sine (măsura în care programul a fost implementat conform planificării), impactul acestuia asupra nivelului de cunoaștere a problemei și asupra schimbărilor comportamentale în cadrul grupului țintă (indicatorii schimbării de comportament) și rezultatul aplicării acțiunii în cauză (în ce măsură s-au îndeplinit, pe termen scurt și lung, obiectivele predefinite ale acțiunii de reducere la minimum a riscului). La elaborarea unei strategii de evaluare trebuie să se țină seama, în mod corespunzător, de acele aspecte ale procesului și ale rezultatelor care pot fi, în mod efectiv, măsurate, astfel încât să se evite generarea de date inexacte ori înșelătoare sau împovărarea nejustificată a sistemului de sănătate sau a altor părți interesate. Înainte de inițierea aplicării fiecărei măsuri, aceeași atenție trebuie acordată stabilirii momentului în care se realizează evaluarea fiecărui aspect al intervenției, precum și stabilirii de indicatori realiști de apreciere a eficacității instrumentului și planificării.

Pentru evaluarea eficacității măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului trebuie avute în vedere două categorii de indicatori:

- indicatori de proces;
- indicatori de rezultat.

Indicatorii de proces sunt necesari pentru obținerea de dovezi privind aplicarea cu succes a etapelor de implementare a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului. Acești indicatori de proces trebuie să permită aprecierea măsurii în care programul a fost executat conform planificării și în care s-a observat un impact asupra comportamentului. Indicatorii de implementare trebuie stabiliți în avans, iar realizarea acestora trebuie urmărită în timp. Totodată, evaluarea procesului de punere în aplicare poate să îmbunătățească și înțelegerea procesului/proceselor și a mecanismului/mecanismelor cauzale prin care măsura/măsurile suplimentare de reducere a riscului a/au dus sau nu la obținerea nivelului dorit de control al riscurilor importante specificate.

Indicatorii de rezultat constituie un indicator global în ceea ce privește nivelul de control al riscului realizat prin aplicarea oricăreia dintre măsurile de reducere la minimum a riscului. De exemplu, în cazul în care obiectivul intervenției este reducerea frecvenței și/sau gravității unei reacții adverse, indicatorul final de succes va fi în legătură cu acest obiectiv.

Rareori, în situațiile în care, în mod justificat, indicatorii de rezultat nu pot fi evaluați (de exemplu, din cauza numărului necorespunzător de pacienți expuși, de reacții adverse foarte rare), evaluarea eficacității se poate baza exclusiv pe interpretarea atentă a datelor avute privind indicatorii de proces.

Evaluarea se poate finaliza cu concluzia că măsurile de reducere la minimum a riscului se pot păstra neschimbate sau trebuie operate modificări, dar există și posibilitatea să indice caracterul insuficient al măsurilor, fiind necesară consolidarea acțiunii (de exemplu, prin modificarea atenționărilor sau recomandărilor din RCP sau Prospect, prin clarificarea recomandărilor de reducere la minimum a riscului și/sau prin stabilirea de instrumente suplimentare sau îmbunătățirea instrumentelor existente). Se poate totodată trage concluzia că măsurile de reducere la minimum a riscului sunt disproporționate sau nefocalizate, necesitând astfel diminuare sau simplificare (de exemplu, prin scăderea numărului de instrumente sau a frecvenței intervenției ori prin eliminarea intervențiilor fără contribuție dovedită de reducere la minimum a riscului). În toate aceste situații, trebuie evaluată cu atenție sarcina suplimentară impusă pacientului și sistemului de sănătate.

Pe lângă evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului în gestionarea problemelor de siguranță, la fel de importantă este și urmărirea intervenției de reducere la minimum a riscului în vederea depistării eventualelor consecințe neprevăzute (negative) relevante asupra problemei de sănătate publică în discuție, pe termen scurt și/sau lung. Printre exemplele de astfel de consecințe neintenționate se pot include îngreunarea nejustificată a

activității în sistemul de sănătate sau întreruperea tratamentului cu medicamentul respectiv, chiar și la pacienții pentru care raportul beneficiu/risc este pozitiv.

Legea 95/2006, republicată (art. 699 pct. 15), definește studiul de siguranță post-autorizare drept „orice studiu al cărui scop este măsurarea eficacității măsurilor de gestionare a riscului”. Prin urmare, studiile desfășurate pentru evaluarea unor indicatori de rezultat privind modificări comportamentale sau de siguranță se efectuează în condițiile respectării instrucțiunilor detaliate de realizare a studiilor de siguranță post-autorizare prevăzute în Modulul VIII al Ghidului GVP. Recomandările acestui ghid nu se aplică măsurării indicatorilor simpli de proces (de exemplu, distribuția instrumentelor adresate grupurilor țintă de populație). Prevederile Ghidului ENCePP privitor la standardele metodologice în domeniul farmaco-epidemiologiei³ se aplică după caz.

XVI.B.4.1. Indicatorii de proces

Indicatorii de proces sunt unități de măsurare a gradului de implementare a planului inițial și/ sau a variațiilor înregistrate în realizarea acestuia. Indicatorii de proces trebuie să completeze și nu să se substituie evaluării gradului de atingere a obiectivelor stabilite pentru măsurile de reducere la minimum a riscului (cu alte cuvinte, evaluării indicatorilor de rezultat). În funcție de natura activităților, se pot identifica diferiți indicatori de proces prin care să se evalueze performanța acestora.

XVI.B.4.1.1. Orientarea către grupul țintă de populație

În situațiile în care măsurile de reducere la minimum a riscului implică furnizarea de informații și formularea de recomandări către profesioniștii din domeniul sănătății și/sau pacienți prin utilizarea de instrumente educaționale, pentru a colecta informații de bază privind punerea în aplicare, trebuie folosite modalități de măsurare a acțiunilor de distribuire și primire. Astfel de indicatori trebuie să se concentreze asupra evaluării transmiterii materialelor către publicul țintă și a recepționării efective a acestora la nivelul publicului respectiv.

XVI.B.4.1.2. Evaluarea gradului de conștientizare a informațiilor clinice

Pentru evaluarea gradului de conștientizare în rândul publicului țintă, a atitudinii și nivelului de cunoștințe realizate prin intermediul intervențiilor educaționale sau prin transmiterea altor informații (de exemplu, prin intermediul unui program educațional în scopul prevenirii expunerii la medicamente în timpul sarcinii), trebuie aplicate metode de sondaj cu riguros caracter științific. În capitolul XVI, Anexa I, se prezintă un rezumat al aspectelor metodologice esențiale care trebuie avute în vedere la proiectarea și implementarea unui astfel de sondaj.

În general, sondajul constă dintr-un set de întrebări standard adresate prin telefon, în cadrul unui interviu față-în-față sau auto-aplicat în urma unei comunicări poștale/electronice, repetate în timp. O astfel de abordare se poate adapta la monitorizarea atitudinii și a nivelului de cunoștințe în cadrul unui eșantion de componentă diversă, care să includă reprezentanți ai fiecărui segment de public interesat din grupurile țintă de profesioniști din domeniul sănătății și/sau pacienți. Indicatorii psihometrici trebuie utilizați corespunzător. Ori de câte ori este posibil, trebuie selectat un eșantion randomizat, pentru care trebuie stabilită o mărime adecvată. În schimb, în scopul sondării nivelului de cunoștințe trebuie evitată folosirea grupurilor de susținere sau de sprijin pentru pacienți, aceasta putând fi considerată, în mod inerent, părtinitoare din cauza aplicării auto-selecției.

Totodată, trebuie acordată atenție deosebită obiectivelor studiului, proiectului acestuia, dimensiunii și reprezentativității eșantionului, definiției operaționale a variabilelor dependente și independente și analizei statistice. Trebuie în același timp să se țină seama atent de alegerea celor mai adecvate instrumente de colectare a datelor (de exemplu, chestionare).

³ <http://www.encepp.eu>

XVI.B.4.1.3. Evaluarea acțiunilor clinice

Pentru evaluarea eficacității intervențiilor educaționale și/sau a acțiunilor de furnizare de informații, trebuie măsurate nu numai nivelul de gradului de conștientizare a informațiilor clinice, ci și acțiunile clinice rezultate (cu alte cuvinte, comportamentul de prescriere). Studiile de utilizare a medicamentelor prin intermediul înregistrărilor electronice sau prin abstractizarea fișei de observație constituie o opțiune valoroasă de cuantificare a acțiunilor clinice cu condiția existenței unei populații țintă reprezentative și a unor baze de date adecvate. Analiza înregistrărilor de prescripții medicale, în special, în raport cu alte date ale pacienților (de exemplu, date clinice sau demografice), poate permite evaluarea comportamentului de prescriere, inclusiv prescrierea în asociere a două medicamente cu interacțiuni cunoscute, respectarea recomandărilor de monitorizare prin analize de laborator, precum și selecția și monitorizarea pacienților. Aplicarea unor metode statistice adecvate (precum, de exemplu, analize de serii de timp, analize de supraviețuire, regresie logistică) unei cohorte de utilizatori de medicamente, permite analizarea diferitelor aspecte de prescriere sau utilizare, oferind astfel informații dincolo de dovezile pur descriptive. O atenție deosebită trebuie acordată efectuării și interpretării studiilor de utilizare a medicamentelor la nivelul diferitelor țări, care să vizeze inclusiv regimul de eliberare al medicamentului și modul de prescriere, dat fiind faptul că tiparele de prescriere pot reflecta nu numai Informațiile despre medicament și măsurile de reducere la minimum a riscului, ci și ghidurile naționale, aspecte legate de serviciile de sănătate, practica medicală locală și constrângerile legate de decontare. Diversitatea sistemelor naționale în ceea ce privește sistemele de servicii de asistență medicală în întreaga UE poate justifica efectuarea unui studiu cu aceleași obiective în mai multe țări.

Efectuarea de studii de comportament pe bază de date colectate prin sondaje se poate avea în vedere exclusiv în situația lipsei unor date preliminare pentru evaluarea acțiunilor clinice (efectuarea unui studiu de utilizare a medicamentului pe baza datelor raportate voluntar, colectate în cadrul unui sondaj realizat în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății și/sau al pacienților).

XVI.B.4.2. Indicatori de rezultat

Măsura definitorie a succesului unui program de reducere la minimum a riscului o constituie rezultatele privind siguranța, și anume frecvența și/sau gravitatea reacțiilor adverse asociate cu expunerea pacienților la medicament în afara unui studiu intervențional, care trebuie deci utilizate ca indicatori de rezultat. O astfel de evaluare trebuie să implice compararea indicatorilor epidemiologici de frecvență a rezultatului, precum rata de incidență sau incidența cumulativă a unei reacții adverse, înregistrată de exemplu, în contextul unor studii de siguranță post-autorizare. Dacă o astfel de abordare ușurează evaluarea eficacității, trebuie avută în vedere utilizarea de rezultate relevante în domeniul siguranței (de exemplu, un criteriu final de evaluare surrogat, precum un biomarker adecvat ca substitut al unui criteriu final de evaluare clinic). Indiferent de abordare, evaluarea indicatorului final de rezultat, care prezintă interes, trebuie întotdeauna guvernată de rigoare științifică și aplicarea principiilor recunoscute ale cercetării epidemiologice. Trebuie avută în vedere realizarea unui studiu comparativ al frecvenței înainte și după punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului (cu alte cuvinte, utilizarea unui design de studiu „pre-post”). În situația în care nu se pot utiliza astfel de abordări (de exemplu, în cazul stabilirii măsurilor de reducere la minimum a riscului la momentul autorizării inițiale de punere pe piață), este acceptabilă folosirea unui indicator reieșit din compararea frecvenței rezultatelor de după intervenție cu o valoare de referință predefinită preluată din literatură, date istorice, frecvența estimată la nivelul populației generale (studiu de analiză a datelor observate comparativ cu cele anticipate), care trebuie să aibă în vedere raportările stimulate, schimbarea modalității de îngrijire a pacienților și/sau măsurile de reducere la minimum a riscului aplicate în decursul timpului. Trebuie justificată selecția fiecărui grup de referință.

Metodele de măsurare a eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului trebuie să fie pe măsura riscurilor a căror reducere se dorește. Ca atare, în contextul măsurilor de rutină de reducere la minimum a riscului, utilizarea ratelor de raportare spontană (numărul rapoartelor de reacții adverse suspectate într-o perioadă determinată de timp) poate constitui o modalitate acceptabilă. În cazul evaluării frecvenței evenimentelor adverse în populația tratată, deși raportările spontane trebuie privite cu precauție, acestea pot fi utile în situații foarte specifice, ca, de exemplu, când este vorba de o reacție adversă rară la medicament, de o incidență neglijabilă de fond a reacției adverse în populația generală și de o asociere puternică dintre tratament și apariția reacției adverse. În situațiile în care nu este fezabilă măsurarea directă a riscului în cadrul grupului de populație tratat, raportarea spontană poate oferi o aproximare a frecvenței reacției adverse în cadrul respectivului grup de populație, cu condiția obținerii unor date suficient de solide pentru evaluarea ratei de raportare în contextul utilizării medicamentului. Cu toate acestea, din cauza binecunoscutelor distorsiuni (*bias*) care afectează raportarea reacțiilor adverse suspectate, rezultatele pot fi înșelătoare. De exemplu, prin aplicarea unei măsuri de reducere la minimum a riscului ca răspuns la o problemă de siguranță depistată în faza post-autorizare, se poate mări gradul de conștientizare a reacțiilor adverse asociate, determinând astfel o rată mai mare de raportare. În asemenea situații, din analiza raportării spontane se poate ajunge la concluzia eronată că intervenția a fost ineficăce. În același timp, și diminuarea în timp a ratelor de raportare poate să conducă la o concluzia eronată de eficacitate a intervenției.

XVI.B.5. Coordonarea

În situațiile în care pe piață există mai multe medicamente, inclusiv autorizate în conformitate cu articolul 708 alineatul (1) sau cu articolul 708 alineatul (3) din Legea 95/2006, republicată (denumite în cele ce urmează „generice” sau „hibride”, după caz), cu aceeași substanță activă, măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului trebuie aplicate consecvent, cu coordonarea și sub supravegherea autorităților competente. După caz, necesitatea unei acțiuni coordonate care să vizeze o clasă întregă de medicamente impune abordare armonizată, stabilită de comun acord. În astfel de situații, eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscului la nivel atât individual, al fiecărui medicament, cât și colectiv, de clasă, trebuie garantată prin planificare avansată (vezi capitolul XVI.B.4.).

XVI.B.6. Sisteme de calitate în raport cu măsurile de reducere la minimum a riscului

În ciuda numărului mare de experți implicați în stabilirea și punerea în aplicare a măsurilor de reducere la minimum a riscului, responsabilitatea finală în ceea ce privește calitatea, acuratețea și integritatea științifică a măsurilor respective și planul din care fac parte îi revine deținătorului de autorizație de punere pe piață și persoanei calificate responsabilă cu farmacovigilența (PCFV).

Deținătorul autorizației de punere pe piață răspunde de actualizarea PMR în momentul apariției de noi informații, acesta având obligația de a aplica principiile de calitate detaliate în Modulul I al Ghidului GVP. Pentru a facilita evaluarea PMR de către autoritățile de reglementare, versiunile trebuie prezentate cu evidențierea modificărilor (în format „urmărire modificări”). Respectivile înregistrări, PMR și sistemele asociate de management a riscului, precum și orice documente privind măsurile de reducere la minimum a riscului pot fi auditate sau inspectate (vezi Modulul III al Ghidului GVP).

Pentru a se asigura că toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții beneficiază în timp util de instrumente actualizate de reducere la minimum a riscului și că instrumentele aflate în circulație sunt compatibile cu versiunea aprobată a Informațiilor despre medicament, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să asigure un control adecvat al fiecărei versiuni a instrumentelor de reducere la minimum a riscului. În acest scop, este încurajată păstrarea confirmării de primire a oricărui instrument de reducere la minimum a riscului de către publicul țintă. Aceste evidențe pot fi auditate și inspectate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se asigure de susținerea cu documente a mecanismelor de raportare a rezultatelor din studii sau analize de evaluare a eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului. Acestea pot fi auditate și inspectate.

XVI.C. Funcționarea rețelei UE

În ceea ce privește medicamentele autorizate prin procedură centralizată, după aprobarea de către Comisia Europeană și emiterea unei decizii în acest sens, măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului recomandate de Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) și agreeate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) devin condiție de autorizare, în vederea utilizării în condiții de siguranță și eficacitate a medicamentului.

În Anexa II a avizului CHMP sunt prezentate elementele principale ale măsurilor suplimentare impuse solicitantului sau deținătorului autorizației de punere pe piață pentru reducerea la minimum a riscului, drept condiție de autorizare, în vederea utilizării în condiții de siguranță și eficacitate a medicamentului. În contextul specificului bine conturat al sistemelor de sănătate din statele membre și a modului de gestionare a riscurilor în cadrul sistemelor respective, poate fi necesară implementarea diferențiată a unor măsuri de reducere la minimum a riscului, în funcție de fezabilitatea acestora la nivel național, pe baza unui acord suplimentar al statelor membre (de exemplu, ca în cazul programelor de prevenire a sarcinii sau al celor de distribuție controlată). Din acest motiv, pentru medicamentele autorizate centralizat, legislația prevede că, pe lângă decizia Comisiei adresată deținătorului autorizației de punere pe piață în temeiul articolului 886 din Legea 95/2006, republicată, se poate adopta o decizie a Comisiei adresată statelor membre, prin care li se conferă responsabilitatea asigurării implementării condițiilor și/sau restricțiilor specifice de către deținătorul de autorizație de punere pe piață pe propriul teritoriu.

Iată de ce, responsabilitățile autorităților naționale competente în ceea ce privește asigurarea punerii în aplicare a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului în statele membre, pe baza unor elemente esențiale definite, pot fi prezentate în cadrul unei anexe a deciziei Comisiei în temeiul articolului 886 din Legea 95/2006, republicată. Totodată, în anexa 6 din PMR se vor include detalii suplimentare sau elemente esențiale despre măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului (vezi modulul V al GVP).

Pentru medicamentele autorizate prin procedură de recunoaștere mutuală și prin procedură descentralizată, măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului trebuie adăugate în anexa 6 la PMR, acestea putând fi stabilite și drept condiții ale autorizației de punere pe piață.

Indiferent de procedura de autorizare, măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului se pun în aplicare la nivel național, permițându-li-se astfel statelor membre să adapteze condițiile și restricțiile impuse la cerințele legale naționale și la sistemele locale de asistență medicală.

XVI.C.1. Roluri și responsabilități în cadrul rețelei de reglementare a UE

În acest capitol se prezintă responsabilitățile diferitelor organisme în cadrul procesului de elaborare, implementare și evaluare a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului întreprinse în vederea utilizării unui medicament în condiții de siguranță și eficacitate la nivelul UE.

Pentru a ține cont de diversitatea sistemelor de sănătate din statele membre, la nivelul UE se convine asupra unor elemente esențiale, care trebuie implementate în manieră coordonată în toate statele membre, asigurându-se în același timp acordul statelor în ceea ce privește detaliile de implementare locală la nivelul fiecărui stat. În cazul în care există elemente esențiale specifice numai anumitor state membre (de exemplu, o activitate depinzând specific de sistemul de sănătate dintr-un stat membru) sau în care aplicarea de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului nu se impune drept condiție de autorizare, acestea sunt incluse în PMR.

XVI.C.1.1. Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA)

În colaborare cu statele membre și prin intermediul Comitetului pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC), EMA are obligația monitorizării rezultatului măsurilor de reducere la minimum a riscului specificate în PMR și a îndeplinirii condițiilor menționate la literele (c), (ca), (cb) și (cc) din art. 9 alineatul (4) sau art. 10a alineatul (1) literele (a) și (b), precum și în art. 14 alineatele 7 și 8 din Regulamentul (CE) Nr 726/2004 [REG Art. 28a(1)(a)].

În demersul său de monitorizare a rezultatelor măsurilor de reducere la minimum a riscului, EMA trebuie să sprijine evaluarea științifică de către PRAC a respectivelor rezultate, inclusiv măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului, prin centralizarea datelor furnizate de statele membre și provenite din activitățile de cercetare. PRAC formulează recomandări pe care le înaintează CHMP sau Grupului de Coordonare pentru procedura de recunoaștere mutuală și procedura descentralizată – Uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human = CMDh), după caz, cu privire la acțiunile de reglementare considerate necesare.

XVI.C.1.2. Comitetul pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC)

PRAC evaluează rezultatul măsurilor de reducere la minimum a riscului, inclusiv pe cele obținute prin aplicarea de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, și formulează recomandări, după caz, cu privire la acțiunile de reglementare considerate necesare.

În plus față de recomandările referitoare la studiile și măsurile prezentate în PMR, PRAC evaluează atât protocolul, cât și rezultatele studiilor de siguranță post-autorizare desfășurate în scopul evaluării eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului (vezi Modulul VIII al Ghidului GVP).

XVI.C.1.3. Autoritățile competente din statele membre

Autoritatea competentă din fiecare stat este responsabilă de supravegherea la nivel național a aplicării măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului stabilite drept condiție a autorizării pentru punerea pe piață, în vederea utilizării unui medicament în condiții de siguranță și eficacitate la nivel de UE, indiferent de tipul procedurii de autorizare.

În ceea ce privește măsurile de reducere la minimum a riscului introduse după autorizarea inițială de punere pe piață, autoritățile naționale competente trebuie să asigure analiza promptă și stabilirea unui acord asupra intervențiilor cu deținătorul autorizației de punere pe piață.

Cu asistența oferită de PRAC și CHMP sau CMDh, după caz, autoritățile naționale competente pot facilita armonizarea punerii în aplicare a instrumentelor de reducere la minimum a riscului în cazul medicamentelor generice ale aceleiași substanțe active. În situațiile în care se consideră că, din cauza unor probleme de siguranță asociate cu substanța activă, în raport cu măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru medicamentele generice respective trebuie să fie armonizate cu cele aplicate în cazul medicamentului de referință. În unele situații, pentru medicamentele hibride, poate fi necesară aplicarea de măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului în plus față de cele întreprinse pentru medicamentul de referință (de exemplu, în cazul unei formulări sau căi de administrare diferite sau al unor probleme de incompatibilitate). Pentru facilitarea unui astfel de demers, PRAC poate oferi recomandări cu privire la elementele esențiale, cu aplicare obligatorie pentru toate medicamentele autorizate prin procedură națională (drept condiții de autorizare pentru punere pe piață) și, în momentul realizării unui acord, poate face publice aceste cerințe generale, astfel ușurând implementarea armonizată la nivel național.

Pe lângă cele de mai sus, în cazul medicamentelor autorizate centralizat, responsabilitatea asigurării implementării măsurilor de reducere la minimum a riscului poate fi încredințată

autorităților naționale competente printr-o decizie a Comisiei Europene în temeiul articolului 886 din Legea 95/2006, republicată.

În plus, autoritățile naționale competente trebuie să convină asupra conținutului, formatului și mijloacelor de implementare a instrumentelor de reducere la minimum a riscului, inclusiv asupra materialelor tipărite, platformelor web și altor suporturi audio-video, precum și asupra planificării intervențiilor împreună cu solicitantul sau deținătorul de autorizație de punere pe piață, anterior punerii medicamentului pe piața națională sau la orice moment ulterior, după caz (vezi Addendum-ul I la Modulul XVI al Ghidului GVP).

Atât timp cât sunt respectate elementele esențiale convenite la nivel de UE și descrise în PMR (vezi Addendum-ul I la Modulul XVI al Ghidului GVP), autoritatea națională competentă poate decide cu privire la materialele educaționale adecvate și/sau alte instrumente potrivite de reducere la minimum a riscului transmise la nivel național. În mod similar, din cauza sistemului specific de asistență medicală sau în situațiile în care anumite aspecte specifice naționale împiedică extrapolarea rezultatelor studiilor de eficacitate din studiile de același tip efectuate în alte state membre, în anumite state membre, poate fi necesară măsurarea eficacității măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului.

În colaborare cu EMA, prin intermediul PRAC, autoritățile naționale competente monitorizează rezultatul obținut în propriul teritoriu prin aplicarea măsurilor de reducere la minimum a riscului cuprinse în PMR și îndeplinirea condițiilor menționate la articolele 731, 732 sau 733 din Legea 95/2006, republicată [Legea 95/2006, republicată, art. 843 alin. (1) lit. a)].

În cazul includerii în ambalajul secundar al medicamentului a unui card de avertizare pentru pacient (vezi XVI.B.2.1.1.2.), se consideră că acesta face parte din etichetare, ceea ce impune stabilirea unui acord cu autoritatea competentă referitor la textul și formatul acestuia (textul integral trebuie inclus în anexa III la autorizația de punere pe piață).

În ceea ce privește medicamentele autorizate prin procedură centralizată, în cazul unor condiții specifice necesare la nivel național (de exemplu, elaborarea documentelor în mai multe limbi), formatul cardului de avertizare pentru pacient poate să nu mai fie adecvat dimensiunilor de portofel. În acest caz, cardul nu este inclus în ambalaj și nu trebuie considerat parte a etichetării. În situația respectivă, autoritățile naționale competente trebuie să convină asupra conținutului și formatului final, ca și în cazul altor activități suplimentare de reducere la minimum a riscului.

XVI.C.2. Rolurile și responsabilitățile deținătorului sau solicitantului de autorizație de punere pe piață în UE

Solicitanții/Deținătorii de autorizație de punere pe piață în UE sunt responsabili de asigurarea respectării condițiilor stabilite în autorizația de punere pe piață a medicamentelor proprii, indiferent de locul din UE în care sunt utilizate. Deținătorul autorizației de punere pe piață deține responsabilitatea îndeplinirii tuturor condițiilor sau restricțiilor privind utilizarea medicamentului în condiții de siguranță pe un anumit teritoriu.

Solicitantul sau deținătorul de autorizație de punere pe piață trebuie să definească, în mod clar, obiectivele măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului pe care le propune, precum și indicatorii vizați pentru evaluarea eficacității acestora. Solicitantului sau deținătorului de autorizație de punere pe piață i se recomandă să discute cu autoritățile competente din statele membre, cât de curând posibil, cu privire la planurile de reducere la minimum a riscului, ca, de exemplu, în situațiile în care poate fi necesară adaptarea activităților specifice de reducere la minimum a riscului la diversele sisteme de asistență medicală din diferitele state membre.

Intervențiile suplimentare de reducere la minimum a riscului trebuie concepute în conformitate cu principiile generale enunțate la XVI.B.1. și XVI.B.2. și trebuie pe deplin susținute cu documente în PMR (vezi modulul V al Ghidului GVP).

Deținătorul autorizației de punere pe piață are obligația de a aplica măsurile stabilite în PMR la nivel național, după consultarea cu autoritățile naționale competente.

Solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să informeze cu privire la stadiul aplicării măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului convenite cu autoritățile naționale competente, informându-le constant despre orice schimbări, dificultăți sau probleme survenite în această acțiune de punere în aplicare. Orice modificare relevantă privind folosirea corespunzătoare a instrumentelor trebuie convenită cu autoritățile naționale competente înainte de punerea în aplicare.

Dacă folosesc instrumente online, solicitantul sau deținătorul de autorizație de punere pe piață trebuie să respecte cerințele specifice din fiecare stat membru, acordând atenție deosebită unor aspectelor, precum cele legate de accesibilitate, posibilitatea de recunoaștere, responsabilitate, confidențialitate și protecția datelor.

Pentru medicamentele generice, în elaborarea acțiunii de reducere a riscului de către solicitant sau deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie ținut cont de domeniul de aplicare, de conținutul și formatul instrumentelor utilizate pentru medicamentul de referință. Pentru a reduce la minimum povara asupra sistemului de sănătate, calendarul și planul de intervenție trebuie coordonate cu atenție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață are obligația de a monitoriza rezultatul măsurilor de reducere la minimum a riscului incluse în PMR sau stabilite drept condiții ale autorizației de punere pe piață în conformitate cu articolele 731, 732 sau 733 din Legea 95/2006, republicată [Legea 95/2006, republicată, art. 830 alin. (3) lit. d)]. În capitolul XVI.B.3 sunt prezentate principiile generale de evaluare a eficacității.

La momentul actualizării PMR, solicitantul sau deținătorul de autorizație de punere pe piață trebuie să raporteze evaluarea impactului activităților suplimentare de reducere la minimum a riscului (vezi V.B.11.4.).

În Raportul periodic actualizat privind siguranța (RPAS), solicitantul sau deținătorul de autorizație de punere pe piață trebuie să raporteze rezultatele evaluării eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului cu posibil impact asupra siguranței sau a raportului beneficiu/risc (vezi VII.B.5.16.5. și VII.C.5.5).

În cazul medicamentelor generice, evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului se realizează de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în strânsă cooperare cu autoritățile competente. În situațiile care justifică efectuarea de studii formale, pentru reducerea la minimum a sarcinii asupra sistemelor de sănătate, se recomandă ferm realizarea de studii comune pentru toate medicamentele implicate. De exemplu, dacă se instituie un studiu prospectiv de cohortă, intrarea în studiu trebuie să fie independentă de prescrierea unui medicament, cu o anumită denumire comercială sau deținător de autorizație de punere pe piață. Înregistrarea detaliilor specifice ale medicamentului își păstrează totuși importanța pentru identificarea rapidă a noilor probleme de siguranță ale unui anumit medicament.

Solicitantul sau deținătorul autorizației de punere pe piață are obligația de a asigura comunicarea promptă cu autoritățile competente în scop de evaluare și aplicarea unor acțiuni de reglementare, după caz (vezi și XVI.C.2 și Modulele V și VII ale Ghidului GVP).

XVI.C.3. Profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții

Profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților nu le revin obligații legale în ceea ce privește punerea în aplicare a legislației de farmacovigilență. Cu toate acestea, cooperarea profesioniștilor din domeniul sănătății și a pacienților este esențială pentru reușita programelor educaționale și/sau a programelor de acces controlat în vederea optimizării raportului beneficiu/risc. Este de dorit ca aceștia să acorde atenție deosebită oricăror măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului care pot fi aplicate pentru utilizarea medicamentelor în condiții de siguranță și eficacitate.

XVI.C.4. Impactul eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului asupra PMR/RPAS în UE

Versiunile actualizate ale RPAS și PMR trebuie să conțină un rezumat al evaluării rezultatului măsurilor specifice aplicate pentru reducerea la minimum a riscurilor importante la nivelul UE. În cadrul PMR, accentul trebuie pus pe modalitatea de utilizare a informației în vederea elaborării de planuri de reducere la minimum a riscului și/sau farmacovigilență. RPAS trebuie să conțină și o evaluare a impactului măsurilor implementate asupra profilului de siguranță și/sau a raportului beneficiu/risc al medicamentului. În general, trebuie scoase în evidență informațiile apărute în perioada de raportare sau de la punerea în aplicare a celei/celor mai recente măsuri de reducere la minimum a riscului în UE. În cazul transmiterii în paralel către autoritățile competente din rețeaua de reglementare din UE a unui RPAS și a unei versiuni actualizate a PMR, trebuie avută în vedere corespondența informației din modulele comune (vezi modulele V și VII ale Ghidului GVP). Pentru evaluare, se aplică recomandările prezentate în XVI.B.4.

Planul de Management al Riscului trebuie să conțină întotdeauna rezultatele evaluării/evaluărilor eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului. În cadrul acestei analize critice, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să facă observații cu privire la factorii de succes sau la punctele slabe ale acestor măsuri. Se pot include și referiri la experiența din afara UE, dacă prezintă relevanță.

Evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului trebuie să se concentreze asupra reușitei sau nereușitei acestora în realizarea scopului propus. Pentru analiză trebuie folosită o asociere de indicatori de proces și de rezultat, conform celor prezentate în XVI.B.3. Poate fi oportună diferențierea între măsurile de reducere la minimum a riscului puse în aplicare la momentul autorizării inițiale și cele aplicate mai târziu, în perioada post-autorizare.

La prezentarea rezultatului evaluării eficacității unei măsuri de reducere la minimum a riscului, trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

1. Evaluarea trebuie să ofere contextul prin a) descrierea succintă a măsurii/măsurilor de reducere la minimum a riscului, b) definirea obiectivelor acestora și c) prezentarea indicatorilor de proces și rezultat selectați.

2. Evaluarea trebuie să includă analize relevante ale naturii reacției/reacțiilor adverse, inclusiv gravitatea și posibilitățile acesteia/acestora de prevenire. Când este cazul, trebuie incluși și factorii logistici corespunzători cu impact posibil asupra aplicării măsurii de reducere la minimum a riscului în practica clinică.

3. Evaluarea trebuie să conțină o analiză a modului de aplicare a măsurilor de reducere a riscului în practica clinică obișnuită, inclusiv abaterile de la planul inițial. Într-o astfel de evaluare, pot fi cuprinse și rezultatele studiilor de utilizare a medicamentului.

4. În mod normal, indicatorii de rezultat trebuie să fie criteriul esențial de evaluare a gradului de realizare a obiectivelor măsurilor de reducere la minimum a riscului.

În anexa regională a RPAS trebuie prezentate propuneri de modificare în vederea consolidării acțiunii de gestionare a riscului (vezi Modulul VII al Ghidului GVP). PMR trebuie actualizat astfel încât să țină seama de informațiile emergente privind eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscului.

În general, medicamentele generice sunt scutite de depunerea periodică a RPAS în UE. Frecvența actualizărilor PMR trebuie să fie proporțională cu riscurile pe care le prezintă medicamentul. În general, acțiunile de actualizare a PMR trebuie să se refere la măsurile de reducere la minimum a riscului și la punerea în aplicare a acestor măsuri, după caz. În situația unei modificări ulterioare a rezumatului PMR, aceasta trebuie menționată și în scrisoarea de intenție. Modificările aduse Informațiilor despre medicament nu trebuie propuse prin intermediul unei actualizări de sine stătătoare a PMR, ci prin depunerea unei cereri de variație în acest sens. Actualizarea Informațiilor despre medicament poate fi și rezultatul unui RPAS (în cazul unui RPAS transmis de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru un anumit medicament generic).

XVI.C.5. Transparență

Trebuie să existe proceduri care să asigure o transparență deplină a informațiilor pertinente referitoare la măsurile de reducere la minimum a riscului pentru medicamentele în cauză.

În conformitate cu prevederile articolului 833 din Legea 95/2006, republicată și ale articolului 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, EMA și autoritățile naționale competente trebuie să publice rapoarte publice de evaluare, precum și rezumate ale PMR [Regulamentul de implementare, Art. 31], inclusiv măsurile de reducere la minimum a riscului prezentate.

Pentru medicamentele autorizate centralizat, EMA publică:

- un rezumat al Planului de management a riscului [Regulamentul (CE) nr. 726/2004, articolul 26 alineatul (1) litera (c)], cu accent special pe activitățile de reducere la minimum a riscului prezentate în acest document [Regulamentul de implementare, articolul 31.1];
- Raportul public european de evaluare (European public assessment report - EPAR) care include toate condițiile privind autorizația de punere pe piață (de ex., măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului) [Regulamentul (CE) nr. 726/2004, articolul 26 alineatul (1) litera (j)].

Prin intermediul portalurilor web naționale în domeniul medicamentului, statele membre pun la dispoziția publicului minimum următoarele informații:

- Raportul public de evaluare, care include un rezumat redactat în manieră accesibilă înțelegerii publicului [art. 730 alin. (4), art. 833 lit. a) din Legea 95/2006, republicată];
- Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul însoțitor [art. 730 alin. (3), art. 833 lit. b) din Legea 95/2006, republicată];
- condițiile înscrise în autorizația de punere pe piață împreună cu termenele limită pentru îndeplinirea acestora [art.730 alin. (3) din Legea 95/2006, republicată];
- rezumate ale Planurilor de management al riscului [art. 833 lit. c) din Legea 95/2006, republicată], cu accent special pe prezentarea activităților de reducere la minimum a riscului [Regulamentul de implementare, articolul 31.1].

Pentru promovarea sănătății publice, li se recomandă EMA și autorităților naționale competente să pună la dispoziție următoarele informații prin intermediul website-urilor proprii:

- detalii privind măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului, prevăzute în condițiile autorizației de punere pe piață (de exemplu, în situația în care instrumentele de comunicare a riscului constau din materiale tipărite, se va transmite o copie sau, ori de câte ori este posibil, se recomandă accesul la versiunea electronică a materialelor educaționale, a cardul ui pentru pacient, listelor de verificare sau a altor instrumente de reducere la minimum a riscului);
- detalii privind registrele de boli sau medicamente solicitate în cadrul unui sistem de distribuție restricționată.

XVI. Anexa 1. Elemente esențiale ale metodologiei de sondaj

Sondajele sunt metode de colectare sistematică a datelor primare direct de la nivelul unui eșantion de participanți, selectat dintr-un grup mai mare de populație. Scopul acestora este caracterizarea unui grup mai numeros de populație, acestea putând fi transversale (aplicate o singură dată) sau longitudinale (repetate în timp).

În contextul evaluării eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului, se poate realiza un studiu de a evaluare a gradului de înțelegere, a nivelului de cunoștințe și a comportamentului obținut prin intervențiile educaționale într-o populație țintă, privind siguranța unui medicament și gestionarea riscului asociat cu utilizarea acestuia.

În ceea ce privește evaluarea comportamentului însă, este posibil ca sondajul să nu constituie cea mai potrivită abordare, deoarece, în mod frecvent, prin sondaj se colectează și analizează date raportate direct de către profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți. În plus, participarea în sine la sondaj poate determina modificări comportamentale sau poate fi nereprezentativă pentru utilizatorii vizați, întrucât participarea este mai probabilă la nivelul

profesioniștilor din domeniul sănătății și/sau a persoanelor mai motivate sau cu nivel superior de instruire.

În vederea reducerii la minimum a eventualelor situații subiective și a optimizării capacității de generalizare a rezultatelor pentru grupul vizat de populație, la proiectarea și punerea în aplicare a unui sondaj trebuie avute în vedere următoarele elemente minime:

1. procedurile de eșantionare și strategia de recrutare;
2. proiectarea și aplicarea instrumentului/instrumentelor de colectare a datelor;
3. metodele analitice;
4. aspecte de etică, confidențialitate și fezabilitate generală a studiului.

XVI. Anexa 1.1. Proceduri de eșantionare și strategie de recrutare

În orice studiu, cadrul de eșantionare și recrutare a participanților poate suferi din cauza unei anumite distorsiuni (*bias*) în procesul de selecție, ceea ce determină realizarea unui grup de populație de studiu diferit de grupul vizat de populație sau nereprezentativ pentru acesta din anumite puncte de vedere. În plus, trebuie avut în vedere totodată că distorsiunile nu pot fi eliminate numai prin creșterea cadrului de eșantionare, a mărimii eșantionului și ratei de răspuns, ci pot fi reduse la minimum prin selectarea cadrului optim de eșantionare, în funcție de vârstă, sexul, distribuția geografică și alte caracteristici ale grupului de populație studiat.

O altă modalitate de reducere a acestei posibilități de distorsionare este asigurarea unei diversități adecvate a eșantionului, care să permită stratificarea rezultatelor în funcție de caracteristicile esențiale ale grupului de populație (de exemplu, prin selectarea unui eșantion supradimensionat din cadrul unui subgrup mic, dar important). Criteriile esențiale care trebuie avute în vedere pentru eșantionare includ vârsta, sexul, distribuția geografică și caracteristicile suplimentare ale grupului de populație studiat. De exemplu, într-un sondaj efectuat în rândul medicilor, strategia de selectare aleatorie a eșantionului de studiu trebuie să țină cont de caracterul suficient al unui eșantion aleatoriu general sau de necesitatea de stratificare a eșantionului prin criterii esențiale, precum specialitatea, tipul de practică (de exemplu, asistență medicală primară, asistență medicală de specialitate, spital universitar). În cadrul unui sondaj efectuat printre pacienți, trebuie avute în vedere criterii, precum veniturile și educația, afecțiunile medicale, utilizarea cronică și acută de medicamente.

Pe lângă reprezentativitatea globală a grupului țintă de populație, strategia de recrutare utilizată în cadrul unui sondaj trebuie să analizeze cu atenție și sursele potențiale de recrutare. Pentru recrutarea de profesioniști din domeniul sănătății, se pot avea în vedere liste de sponsori, grupuri de discuție pe web, asociații profesionale și științifice. Cu toate acestea, reprezentativitatea acestora pentru populația țintă de medici vizată trebuie analizată cu atenție în cazul fiecărui studiu. Pentru recrutarea de pacienți trebuie avute în vedere mediile clinice relevante și grupurile existente de discuție pe internet. Pentru a se putea asigura colectarea unor date exacte și complete, trebuie concepută o strategie de recrutare. Pentru evaluarea posibilei influențe asupra reprezentativității eșantionului, trebuie făcute eforturi de susținere cu documente a proporției participanților care nu răspund și a caracteristicilor acestora.

XVI. Anexa 1.2. Proiectarea și aplicarea instrumentului/instrumentelor de colectare a datelor

În cadrul unui sondaj, metodele de colectare a datelor pot varia de la interviul față-în-față, testare și măsurare sau colectare de probe biologice, ca în cazul practicilor clinice de rutină, până la interviul telefonic, răspunsul la chestionare transmise online sau pe suport de hârtie. Totodată, se pot utiliza și mijloace ca sesiunile de auto-interviu asistat de calculator (Audio computer-assisted self-interviewing = A-CASI), sistemele interactive de răspuns vocal (interactive voice response systems = IVRS) sau metodele mixte. Alegerea celei mai potrivite metode de colectare a datelor depinde de caracteristicile grupului țintă de populație, de afecțiunea medicală, caracteristicile tratamentului și de tipul de date necesare.

Deși fiecare metodă de colectare a datelor necesită proiectarea ad-hoc a unuia sau mai multor instrumente specifice, există anumite considerații generale de proiectare care se pot aplica tuturor instrumentelor, și anume:

- aspectul dificultății pentru participant (de exemplu, lungimea sau durata, încărcarea cognitivă, gradul de sensibilitate față de participant);
- claritatea și succesiunea întrebărilor (de exemplu, utilizarea unui limbaj lipsit de ambiguitate, reducerea la minimum a posibilității de face presupuneri, formularea la început a celor mai importante întrebări cu amânarea întrebărilor sensibile);
- caracterul complet al răspunsurilor (de exemplu, organizarea întrebărilor astfel încât să conducă la un răspuns unic și neechivoc, permiterea unor opțiuni precum „necunoscut” sau „nu știu”);
- stabilirea instrumentului de colectare a datelor (de exemplu, flux clar, ghiduri asistate de tehnologie, evitarea tiparelor, utilizarea de memento-uri pentru lipsa de răspuns și a imaginilor vizuale);
- testarea și revizuirea instrumentului (de exemplu, efectuarea de teste formale cu utilizarea pre-testării cognitive, de tipul interviurilor față-în-față, întrebările de sondare, ghid de interviu sau interviuator instruit, și procesul de „gândire cu voce tare”);
- stimulente pentru îmbunătățirea ratei de răspuns (de exemplu, oferirea de date agregate participanților la sondaj).

XVI. Anexa 1.3. Metode analitice

Principalele elemente analitice ale unui sondaj trebuie să includă:

- statistici descriptive, precum:
 - procentul de participanți care răspund corect la întrebările legate de cunoștințe;
 - stratificarea în funcție de variabila selectată;
 - datele privind lipsa răspunsului sau răspunsul incomplet;
- compararea caracteristicilor respondenților cu cele ale persoanelor care nu răspund (dacă există date disponibile);
- compararea caracteristicilor respondenților cu cele ale populației generale țintite.

La ponderarea rezultatelor sondajului, trebuie avute în vedere următoarele puncte esențiale:

- diferențele în ceea ce privește probabilitățile de selecție (de exemplu, dacă anumite subgrupuri au fost suprareprezentate);
- diferențele în ceea ce privește ratele de răspuns;
- ponderarea după stratificare a populației externe;
- gruparea (*clusterizarea*).

Analiza stratificată a unui studiu efectuat în rândul medicilor se poate realiza în funcție de următoarele:

- specialitatea medicului;
- amplasarea geografică;
- primirea oricărui material educațional;
- volumul de prescriere.

XVI. Anexa 1.4. Aspecte de etică, confidențialitate și fezabilitate generală a studiului

Cerințele de etică și confidențialitate în materie de date nu sunt armonizate în statele membre și prezintă diferențe notabile în procesele naționale (sau regionale). Există diferențe naționale (sau regionale) în ceea ce privește oportunitatea furnizării de stimulente pentru participanții la sondaj. De asemenea, pot exista considerente de confidențialitate care să permită contactul cu medicii pe baza unei liste de medici prescriptori păstrate de deținătorul autorizației de punere pe piață.

Evaluarea generală a fezabilității unui studiu constituie un pas esențial în procesul de implementare cu succes a unui sondaj. În ceea ce privește colectarea de date clinice, printre elementele esențiale ale unei astfel de evaluări se pot enumera:

- colectarea de informații despre locul de desfășurare și caracteristicile grupului de populație inclus în studiu (pacienți sau profesioniști din domeniu sănătății);
- estimarea unei mărimi suficiente a eșantionului de studiu, a numărului de locuri necesare pentru obținerea mărimii stabile a eșantionului și durata aproximativă a perioadei de colectare a datelor (pe baza, de exemplu, a numărului estimat de pacienți, a frecvenței prezentării pacienților la medic și a ratei estimate de răspuns al pacientului);
- evaluarea resurselor de la locul studiului și interesul pentru studiu.

Elementele esențiale ale unei evaluări de fezabilitate pot diferi de la un model de studiu la altul (de exemplu, recrutarea și colectarea de date prin internet) și în funcție de evaluările medicului.

Lista seriilor de medicamente retrase în trimestrul II 2018

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutica	Conc.	DCI	Producator/D APP	Serie	Motivul retragerii	Actiune propusa	Data retragerii
1	METOCLOPRAMID SLAVIA 10 mg	comprimate	10 mg	metoclopramid	Arena Group S.A./ Slavia Pharm S.R.L.	60 (exp. 05.2018), 61 (exp. 05.2018), 62 (exp. 08.2018), 63 (exp. 08.2018), 64 (exp. 01.2019), 65 (exp. 01.2019), 66 (exp. 09.2019), 67 (exp. 08.2019), 68 (exp. 09.2019), 69 (exp. 09.2019)	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM a modificarilor la APP nr. 8859/2016/01 (18.04.2016)	Retragere voluntara si distrugere	24.05.2018
2	VORICONAZOL FRESENIUS KABI 200 mg	pulbere pentru solutie perfuzabila	200 mg	voriconazol	Fresenius Kabi Deutschland GmbH Germania/Fresenius Kabi Romania S.R.L.	50KEH006 (exp. 05.2019)	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM a modificarilor la APP nr. 8129/2015/01 (29.04.2016)	Retragere voluntara si distrugere	30.05.2018
3	PARACOF 300 mg/30 mg	comprimate	300 mg/ 30 mg	combinatii (paracetamol + cafeina)	Sintofarm S.A., Romania	S0117001	serie de produs retrasa ca urmare a lipsei cate unui blister din 7 ambalaje secundare	Retragere voluntara si distrugere	31.05.2018

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMMDM în trim. I 2018

În trimestrul I 2018 s-au primit 174 cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A02 - MEDICAMENTE IN TRAT. TULBURARILOR PROVOCATE DE HIPERACIDITATE
A06 – LAXATIVE
A11 – VITAMINE
A12 – SUPLIMENTE MINERALE
A13 – TONICE
B01 – ANTITROMBOTICE
C03 - DIURETICE
C07 – MEDICAMENTE BETABLOCANTE
C08 – BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU
C09 – MEDICAMENTE ACTIVE PE SISTEMUL RENINA-ANGIOTENSINA
C10 – HIPOLIPEMIANTE
D06 – ANTIBIOTICE SI CHIMIOTERAPICE DE UZ DERMATALOGIC
D08 – ANTISEPTICE SI DEZINFECTANTE
G02 – ALTE PREPARATE GINECOLOGICE
G03 – HORMONII SEXUALI SI MODULATORII SISTEMULUI GENITAL
G04 - MEDICATIA APARATULUI URINAR
J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC
J02 - ANTIMICOTICE DE UZ SISTEMIC
J05 – ANTIVIRALE DE UZ SISTEMIC
L01 – ANTINEOPLAZICE
L04 - IMUNOSUPRESOARE
M01 – MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE SI ANTIREUMATICE
M03 – MIORELAXANTE
N02 – ANALGEZICE
N03 - ANTIEPILEPTICE
N05 - PSIHOLEPTICE
N06 - PSIHOANALEPTICE
N07 – ALTE MEDICAMENTE CU ACTIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS
R01 – MEDICAMENTE NAZALE
R03 – MEDICAMENTE PT. TRATAMENTUL BOLILOR OBSTRUCTIVE ALE CAILOR RESPIRATORII
R03 – MEDICAMENTE PT. TRATAMENTUL BOLILOR OBSTRUCTIVE ALE CAILOR RESPIRATORII
R01 – MEDICAMENTE NAZALE
S01 – MEDICAMENTE FOLOSITE IN OFTALMOLOGIE
V03 – ALTE PREPARATE TERAPEUTICE

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim I 2018

DCI	Denumire comerciala	Forma farm.	Conc.	Firma detinatoare	Tara Detinatoare	Nr. APP		
ACIDUM GADOTERICUM	CLARISCAN 0,5 mmoli/ml	sol inj.	0,5mmoli/ml	GE HEALTHCARE AS	NORVEGIA	10507	2018	01
ACIDUM GADOTERICUM	CLARISCAN 0,5 mmoli/ml	sol inj. in seringa preumpluta	0,5mmoli/ml	GE HEALTHCARE AS	NORVEGIA	10508	2018	01
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	ACID TIOCTIC ROMPHARM 600 mg/24 ml	sol inj.	600mg/24ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10582	2018	01
ALBUMINUM HUMANUM	ALBUMINA UMANA GRIFOLS 200g/l	sol. perf.	200g/l	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	SPANIA	10656	2018	01
AMIODARONUM	AMIODARONA HAMELN 50 mg/ml	conc. pt. sol. inj./perf.	50mg/ml	HAMELN PHARMA PLUS GMBH	GERMANIA	10587	2018	01
AMOXICILLINUM	OSPAMOX 125 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	125mg/5ml	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	10594	2018	01
AMOXICILLINUM	OSPAMOX 250 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	250mg/5ml	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	10595	2018	01
AMPICILLINUM	AMPICILINA FORTE 500 mg	caps.	500mg	FARMEX COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10663	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA DR. REDDY'S 0,5 mg	caps.	0,5mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10602	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA ACCORD 0,5 mg	caps.	0,5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10487	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA ACCORD 1 mg	caps.	1mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10488	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA ZENTIVA 0,5 mg	caps.	0,5mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10620	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA TERAPIA 0,5 mg	caps.	0,5mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10626	2018	01

ANAGRELIDUM	GRENALVON 0,5 mg	caps.	0,5mg	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	10599	2018	01
ANAGRELIDUM	GRENALVON 1 mg	caps.	1mg	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	10600	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA TEVA 0,5 mg	caps.	0,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	10627	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA SANDOZ 0,5 mg	caps.	0,5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10624	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA GLENMARK 0,5 mg	caps.	0,5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	10625	2018	01
ATAZANAVIRUM	ATAZANAVIR ZENTIVA 150 mg	caps.	150mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10522	2018	01
ATAZANAVIRUM	ATAZANAVIR ZENTIVA 200 mg	caps.	200mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10523	2018	01
ATAZANAVIRUM	ATAZANAVIR ZENTIVA 300 mg	caps.	300mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10524	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 10 mg	caps.	10mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10528	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 18 mg	caps.	18mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10529	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 25 mg	caps.	25mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10530	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 40 mg	caps.	40mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10531	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 60 mg	caps.	60mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10532	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 80 mg	caps.	80mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10533	2018	01
ATOMOXETINUM	ATOMOXETINA MYLAN 100 mg	caps.	100mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10534	2018	01
ATORVASTATINUM	STAVRA 10 mg	compr. film.	10mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10559	2018	01
ATORVASTATINUM	STAVRA 20 mg	compr. film.	20mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10560	2018	01
ATORVASTATINUM	STAVRA 40 mg	compr. film.	40mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10561	2018	01
ATORVASTATINUM	STAVRA 80 mg	compr. film.	80mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10562	2018	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN RANBAXY 10 mg	compr. film.	10mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	10543	2018	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN RANBAXY 20 mg	compr. film.	20mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	10544	2018	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN RANBAXY 40 mg	compr. film.	40mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	10545	2018	01

ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN RANBAXY 80 mg	compr. film.	80mg	RANBAXY (U.K.) LIMITED	MAREA BRITANIE	10546	2018	01
ATRACURIUM	ATRACURIUM KALCEKS 10 mg/ml	sol inj./perf.	10mg/ml	AS KALCEKS	LETONIA	10499	2018	01
AZITHROMYCINUM	AZITROMICINA SANDOZ 250 mg	compr. film.	250mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10654	2018	01
AZITHROMYCINUM	AZITROMICINA SANDOZ 500 mg	compr. film.	500mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10655	2018	01
AZITHROMYCINUM	SUMAMED 250 mg	caps.	250mg	TEVA B.V.	OLANDA	10608	2018	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB PHARMAZAC 3,5 mg	pulb. pt. sol. inj.	3,5mg	PHARMAZAC SA	GRECIA	10772	2018	01
BROMHEXINUM	BROMHEXIN LAROPHARM 12 mg	compr.	12mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	10593	2018	01
BROMHEXINUM	BROMHEXIN ROMPHARM 2mg/ml	pic. orale/sol. orala	2mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10694	2018	01
CANDESARTANUM CILEXETIL	TANDESAR 32 mg	compr.	32mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10583	2018	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA TERAPIA 50 mg	pulb. pt. conc. pt.sol. perf.	50mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10501	2018	01
CASPOFUNGINUM	CASPOFUNGINA TERAPIA 70 mg	pulb. pt. conc. pt.sol. perf.	70mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10502	2018	01
CEFUROXIMUM	AXETINE 250 mg	compr. film.	250mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10659	2018	01
CEFUROXIMUM	AXETINE 500 mg	compr. film.	500mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10660	2018	01
CITIZINUM	NICOFERIN 1,5 mg	compr.	1,5mg	PHARMACIA POLONICA SP. Z O.O.	POLONIA	10506	2018	01
COMBINATII	VICKS ANTIGRIP COMPLEX 500 mg/200 mg/10 mg	pulb. pt. sol. orala	500mg/ 200mg/ 10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	10549	2018	01
COMBINATII	FARINGOSEPT RAPID MENTA 2 mg/0,6 mg/1,2 mg	pastile	2mg/0,6mg/ 1,2mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10512	2018	01
COMBINATII	FARINGOSEPT RAPID PORTOCALA 2 mg/0,6 mg/1,2 mg	pastile	2mg/0,6mg/ 1,2mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10513	2018	01
COMBINATII	FARINGOSEPT RAPID MIERE SI LAMAIE 2 mg/0,6 mg/1,2 mg	pastile	2mg/0,6mg/ 1,2mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10514	2018	01
COMBINATII	MICROLAX	sol. rectala		MCNEIL PRODUCTS LIMITED	MAREA BRITANIE	10634	2018	01

COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	PARVAXOR 10 mg/5 mg	caps.	10mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	10563	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	PARVAXOR 20 mg/5 mg	caps.	20mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	10564	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	PARVAXOR 40 mg/5 mg	caps.	40mg/5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	10565	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	PARVAXOR 10 mg/10 mg	caps.	10mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	10566	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	PARVAXOR 20 mg/10 mg	caps.	20mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	10567	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	PARVAXOR 40 mg/10 mg	caps.	40mg/10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	10568	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	EUVASCOR 10 mg/5 mg	caps.	10mg/5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	10569	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	EUVASCOR 20 mg/5 mg	caps.	20mg/5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	10570	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	EUVASCOR 40 mg/5 mg	caps.	40mg/5mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	10571	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	EUVASCOR 10 mg/10 mg	caps.	10mg/10mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	10572	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	EUVASCOR 20 mg/10 mg	caps.	20mg/10mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	10573	2018	01
COMBINATII (ATORVASTATINUM+ PERINDOPRILUM)	EUVASCOR 40 mg/10 mg	caps.	40mg/10mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	10574	2018	01

COMBINATII (BIMATOPROSTUM + TIMOLOLUM)	BIMATOPROST+TIMOLOL PHARMASWISS 0,3 mg/ml+5 mg/ml	pic. oft., sol.	0,3mg/ml+ 5mg/ml	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	10643	2018	01
COMBINATII (DORZOLAMIDUM+ TIMOLOLUM)	SIFIOPT 20 mg/5 mg/ml	pic. oft., sol.	20mg/5mg/ml	OFTAFARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10640	2018	01
COMBINATII (FLUTICASONUM+ FORMOTEROLUM)	FLUTIFORM 50 micrograme/5 micrograme	susp. inhal. presurizata	50micrograme /5micrograme	MUNDIPHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.	AUSTRIA	10611	2018	01
COMBINATII (FLUTICASONUM+ FORMOTEROLUM)	FLUTIFORM 125 micrograme/5 micrograme	susp. inhal. presurizata	125micrograme /5micrograme	MUNDIPHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.	AUSTRIA	10612	2018	01
COMBINATII (FLUTICASONUM+ FORMOTEROLUM)	FLUTIFORM 250 micrograme/10 micrograme	susp. inhal. presurizata	250micrograme /10micrograme	MUNDIPHARMA GESELLSCHAFT M.B.H.	AUSTRIA	10613	2018	01
COMBINATII (LAMIVUDINUM+ ZIDOVUDINUM)	LAMIVUDINA/ ZIDOVUDINA MYLAN 150 mg/300 mg	compr. film.	150mg/ 300mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10644	2018	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+ PHENYLEPHRINUM)	CAFFETIN COLDMAX 1000 mg/12,2 mg	pulb. pt. susp. orala, plic	1000mg/ 12,2mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10629	2018	01
COMBINATII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	PERINDOPRIL TOSILAT/INDAPAMIDA TEVA 2,5 mg/0,625 mg	compr. film.	2,5mg/ 0,625mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	10630	2018	01
COMBINATII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	PERINDOPRIL TOSILAT/INDAPAMIDA TEVA 5 mg/1,25 mg	compr. film.	5mg/1,25mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	10631	2018	01
COMBINATII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	TRAMADOL/PARACETAMOL AMNEAL 37,5 mg/325 mg	compr. film.	37,5mg/ 325mg	AMNEAL PHARMA EUROPE LIMITED	IRLANDA	10486	2018	01
CYTARABINUM	CITARABINA KABI 100 mg/ml	sol. inj./perf.	100mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC	MAREA BRITANIE	10585	2018	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR TEVA 800 mg	compr. film.	800mg	TEVA B.V.	OLANDA	10542	2018	01
DEFERASIROXUM	DEFERASIROX TEVA 125 mg	compr. pt. dispersie orala	125mg	TEVA B.V.	OLANDA	10525	2018	01
DEFERASIROXUM	DEFERASIROX TEVA 250 mg	compr. pt.	250mg	TEVA B.V.	OLANDA	10526	2018	01

		dispersie orala						
DEFERASIROXUM	DEFERASIROX TEVA 500 mg	compr. pt. dispersie orala	500mg	TEVA B.V.	OLANDA	10527	2018	01
DESLORATADINUM	DESLORATADINA TERAPIA 5 mg	compr. film.	5mg	TERAPIA SA	ROMANIA	10520	2018	01
DEXAMETHASONUM	DEXAMETAZONA KRKA 0,5 mg	compr.	0,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10614	2018	01
DICLOFENACUM	VOLTAREN 100 mg	supoz.	100mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	10605	2018	01
DICLOFENACUM	VOLTAREN 50 mg	supoz.	50mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	10604	2018	01
DICLOFENACUM	DICLOREUM 30 mg/g	spuma cut.	30mg/g	ALFASIGMA S.P.A.	ITALIA	10603	2018	01
DIOXID DE CARBON	DIOXID DE CARBON LINDE 100%	gaz medicinal, lichefiat	100%	LINDE GAZ MAGYARORSZAG ZRT.	UNGARIA	10521	2018	01
DIVERSE	BERES DROPS PLUS	pic. orale-sol.		BERES PHARMACEUTICALS CO. LTD.	UNGARIA	10592	2018	01
DOXORUBICINUM	DOXORUBICINA ACCORD 2 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	2mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10647	2018	01
DROTAVERINUM	NO-SPA 40 mg	compr. film.	40mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	10657	2018	01
DROTAVERINUM	NO-SPA 80 mg	compr. film.	80mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	10658	2018	01
ENTACAPONUM	ENCAPIA 200 mg	compr. film.	200mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10628	2018	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR ZENTIVA K.S. 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10518	2018	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR ZENTIVA K.S. 1 mg	compr. film.	1mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10519	2018	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB HEATON 100 mg	compr. film.	100mg	HEATON K.S.	REPUBLICA CEHA	10504	2018	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB HEATON 150 mg	compr. film.	150mg	HEATON K.S.	REPUBLICA CEHA	10505	2018	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB ZENTIVA 25 mg	compr. film.	25mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	10515	2018	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB ZENTIVA 100 mg	compr. film.	100mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	10516	2018	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB ZENTIVA 150 mg	compr. film.	150mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	10517	2018	01

EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	STALORAL 300 IR/ml	spray sublingual	300IR/ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	10666	2018	01
EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	STALORAL 10 IR/ml	spray sublingual	10IR/ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	10664	2018	01
EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	STALORAL 100 IR/ml	spray sublingual	100IR/ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	10665	2018	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL AUROBINDO 50 mg	caps.	50mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10617	2018	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL AUROBINDO 100 mg	caps.	100mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10618	2018	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL AUROBINDO 150 mg	caps.	150mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10619	2018	01
GABAPENTINUM	GABALEPT 300 mg	caps.	300mg	TEVA B.V.	OLANDA	10650	2018	01
GABAPENTINUM	GABALEPT 400 mg	caps.	400mg	TEVA B.V.	OLANDA	10651	2018	01
GEMCITABINUM	GEMCITABIN STADA 38 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	38mg/ml	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	10646	2018	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA KABI 40 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	40mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MAREA BRITANIE	10586	2018	01
GLATIRAMER ACETAT	REMUREL 40 mg/ml	sol inj. in seringa preumpluta	40mg/ml	ALVOGEN IPCO S.AR.L.	LUXEMBURG	10601	2018	01
GLICLAZIDUM	GLYCLADA 30 mg	compr. elib. prel.	30mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10606	2018	01
IBUPROFENUM	IBALGIN 200 mg	susp. orala in plic	200mg	SANOFI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10547	2018	01
IBUPROFENUM	IBALGIN FORTE 400 mg	susp. orala in plic	400mg	SANOFI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10548	2018	01
IMATINIBUM	MEAXIN 100 mg	compr. film.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10637	2018	01
IMATINIBUM	MEAXIN 400 mg	compr. film.	400mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10638	2018	01
IMATINIBUM	MEAXIN 100 mg	compr. disp.	100mg	KRKA, D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10538	2018	01
IMATINIBUM	MEAXIN 400 mg	compr. disp.	400mg	KRKA, D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10539	2018	01
IRBESARTANUM	CONVERIUM 75 mg	compr.	75mg	MEDOCHEMIE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10596	2018	01

IRBESARTANUM	CONVERIUM 150 mg	compr.	150mg	MEDOCHEMIE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10597	2018	01
IRBESARTANUM	CONVERIUM 300 mg	compr.	300mg	MEDOCHEMIE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10598	2018	01
IVABRADINUM	IVABRADINA TEVA 5 mg	compr. film.	5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	10632	2018	01
IVABRADINUM	IVABRADINA TEVA 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	10633	2018	01
KETOPROFENUM	KETOMAG 25 mg/g	gel	25mg/g	MAGISTRA C&C S.R.L.	ROMANIA	10667	2018	01
LACOSAMIDUM	KANILAD 50 mg	compr. film.	50mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10480	2018	01
LACOSAMIDUM	KANILAD 100 mg	compr. film.	100mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10481	2018	01
LACOSAMIDUM	KANILAD 150 mg	compr. film.	150mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10482	2018	01
LACOSAMIDUM	KANILAD 200 mg	compr. film.	200mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10483	2018	01
LAMIVUDINUM+ TENOFVIRUM DISOPROXIL	LAMIVUDINA/TENOFOVIR DISOPROXIL CIPLA 300 mg/245 mg	compr. film.	300mg/245mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	10584	2018	01
LANREOTIDUM	SOMATULINE PR 30 mg	pulb+solv. pt. susp. inj. cu elib.prel.	30mg	IPSEN PHARMA	FRANTA	10662	2018	01
LATANOPROSTUM	AKISTAN 50 micrograme/ml	pic. oft., sol.	50micrograme /ml	PHARMASELECT INTERNATIONAL BETEILIGUNGS GMBH	AUSTRIA	10497	2018	01
LATANOPROSTUM	LATANOPROST SANDOZ 50 micrograme/ml	pic. oft., sol.	50micrograme /ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10540	2018	01
LETROZOLUM	LETROZOL KABI 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MAREA BRITANIE	10645	2018	01
LETROZOLUM	LORTANDA 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10648	2018	01
MACROGOLUM	OLOPEG	conc. pt. sol. orala		MIP PHARMA GMBH	GERMANIA	10668	2018	01
MEMANTINUM	MEMANTINA TORRENT 10 mg	compr. film.	10mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	10556	2018	01
MEMANTINUM	MEMANTINA TORRENT 20 mg	compr. film.	20mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	10557	2018	01

MEMANTINUM	MEMANTINA TORRENT 5 mg+10 mg+15 mg+20 mg (PACHET PT. INCEPEREA TRATAMENTULUI)	compr. film.	5mg+10mg+ 15mg+20mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	10558	2018	01
MEROPENEMUM	MEROPENEM ACCORD 500 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	500mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10484	2018	01
MEROPENEMUM	MEROPENEM ACCORD 1 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10485	2018	01
MONTELUKASTUM	ASTMASAN 4 mg	granule	4mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10498	2018	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST AUROBINDO 10 mg	compr. film.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10581	2018	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST AUROBINDO 5 mg	compr. mast.	5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10580	2018	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST AUROBINDO 4 mg	compr. mast.	4mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10579	2018	01
MOXIFLOXACINUM	AVELOX 400 mg/250 ml	sol. perf.	400mg/250ml	BAYER AG	GERMANIA	10653	2018	01
MOXIFLOXACINUM	AVELOX 400 mg	compr. film.	400mg	BAYER AG	GERMANIA	10652	2018	01
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM+ AMLODIPINUM	OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINA ACCORD 20 mg/5 mg	compr. film.	20mg/5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10535	2018	01
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM+ AMLODIPINUM	OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINA ACCORD 40 mg/5 mg	compr. film.	40mg/5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10536	2018	01
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM+ AMLODIPINUM	OLMESARTAN MEDOXOMIL/AMLODIPINA ACCORD 40 mg/10 mg	compr. film.	40mg/10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10537	2018	01
OXYTOCINUM	OXYTOCINA MEDIPHA SANTE 5 UI/ml	conc. pt. sol. perf.	5UI/ml	MEDIPHA SANTE	FRANTA	10479	2018	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL BIOFARM 500mg	compr.	500mg	BIOFARM S.A.	ROMANIA	10610	2018	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ACCORD 10 mg/ml	sol. perf.	10mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10550	2018	01

PARACETAMOLUM	PARACETAMOL FARMALIDER 500 mg	compr.	500mg	FARMALIDER S.A.	SPANIA	10509	2018	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL FARMALIDER 1000 mg	compr.	1000mg	FARMALIDER S.A.	SPANIA	10510	2018	01
PEMETREXEDUM	PEMETREXED ZENTIVA 25 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	25mg/ml	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10503	2018	01
PEMETREXEDUM	PEMETREXED ALVOGEN 25 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	25mg/ml	ALVOGEN MALTA OPERATION (ROW) LTD.	MALTA	10623	2018	01
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	PERASIN 2 g/0,25 g	pulb. pt. sol. perf.	2g/0,25g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	10551	2018	01
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	PERASIN 4 g/0,50 g	pulb. pt. sol. perf.	4g/0,50g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	10552	2018	01
PIRACETAMUM	PIRACETAM MCC 400 mg	compr.	400mg	MAGISTRA C & C S.R.L.	ROMANIA	10607	2018	01
PLANTE	SINUPRET	draj.		BIONORICA SE	GERMANIA	10609	2018	01
PLANTE	CANEPHRON FORTE	draj.		BIONORICA SE	GERMANIA	10500	2018	01
PLANTE	AGNUCASTON	compr. film.		BIONORICA SE	GERMANIA	10541	2018	01
PROPOFOLUM	PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml	emulsie perf./inj.	10mg/ml	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10590	2018	01
PROPOFOLUM	PROPOFOL FRESENIUS 20 mg/ml	emulsie perf./inj.	20mg/ml	FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10591	2018	01
RISPERIDONUM	RISPOLEPT 1 mg/ml	sol. orala	1mg/ml	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	BELGIA	10489	2018	01
RISPERIDONUM	RISPOLEPT CONSTA 25 mg	pulb. + solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.	25mg	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	BELGIA	10490	2018	01
RISPERIDONUM	RISPOLEPT CONSTA 50 mg	pulb. + solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.	50mg	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	BELGIA	10492	2018	01
RISPERIDONUM	RISPOLEPT CONSTA 37,5 mg	pulb. + solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.	37,5mg	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	BELGIA	10491	2018	01
ROSUVASTATINUM	STARCREST 5 mg	compr. film.	5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10669	2018	01

ROSUVASTATINUM	STARCREST 10 mg	compr. film.	10mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10670	2018	01
ROSUVASTATINUM	STARCREST 20 mg	compr. film.	20mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10671	2018	01
ROSUVASTATINUM	STARCREST 40 mg	compr. film.	40mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10672	2018	01
TADALAFILUM	TADALAFIL CIPLA 20 mg	compr. film.	20mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	10639	2018	01
TADALAFILUM	ARVALTI 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	10575	2018	01
TADALAFILUM	ARVALTI 5 mg	compr. film.	5mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	10576	2018	01
TADALAFILUM	ARVALTI 10 mg	compr. film.	10mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	10577	2018	01
TADALAFILUM	ARVALTI 20 mg	compr. film.	20mg	CIPLA (EU) LIMITED	MAREA BRITANIE	10578	2018	01
TERLIPRESSINUM	GLYPRESSIN	pulb+solv. pt. sol. inj.	1mg	FERRING GMBH	GERMANIA	10495	2018	01
THIOPENTALUM	THIOPENTAL SODIC MOMAJA 500 mg	pulb. pt. sol. inj.	500mg	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	10641	2018	01
THIOPENTALUM	THIOPENTAL SODIC MOMAJA 1 g	pulb. pt. sol. inj.	1g	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	10642	2018	01
TOXINA BOTULINICA DE TIP A	DYSPOORT 500 unitati	pulb. pt. sol. inj.	500UI	IPSEN LIMITED	MAREA BRITANIE	10661	2018	01
TRAVOPROSTUM	TRAVOPROST PHARMATHEN INTERNATIONAL 30 micrograme/ml	pic. oft., sol	30micrograme /ml	PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A.	GRECIA	10511	2018	01
TROPICAMIDUM	TROPICAMIDA ROMPHARM 10 mg/ml	picaturi oft., sol.	10mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10494	2018	01
TROPICAMIDUM	TROPICAMIDA ROMPHARM 5 mg/ml	picaturi oft., sol.	5mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10493	2018	01
URAPIDILUM	TACHYBEN 25 mg	sol inj.	25mg	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	10553	2018	01
URAPIDILUM	TACHYBEN 50 mg	sol inj.	50mg	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	10554	2018	01
URAPIDILUM	TACHYBEN 100 mg	conc. pt. sol. perf.	100mg	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	10555	2018	01

VORICONAZOLUM	VERRIA 50 mg	compr. film.	50mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10588	2018	01
VORICONAZOLUM	VERRIA 200 mg	compr. film.	200mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	10589	2018	01
ZOLPIDEMUM	EDLUAR 5 mg	compr. subling.	5mg	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	10615	2018	01
ZOLPIDEMUM	EDLUAR 10 mg	compr. subling.	10mg	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	10616	2018	01

**Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA),
pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. I 2018**

DCI	Denumire Comerciala	Forma Farm.	Conc.	Firma detinatoare	Tara detinatoare	Nr. APP		
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA MYLAN 0,5 mg	caps.	0,5mg	MYLAN S.A.S	FRANTA	1256	2018	01
ANAGRELIDUM	ANAGRELIDA MYLAN 1 mg	caps.	1mg	MYLAN S.A.S	FRANTA	1256	2018	02
BENRALIZUMABUM	FASENRA 30 mg	sol inj. in seringa preumpluta	30mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	1252	2018	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR KRKA 400 mg	compr. film.	400mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	1248	2018	02
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR KRKA 800 mg	compr. film.	800mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	1248	2018	09
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR KRKA 600 mg	compr. film.	600mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	1248	2018	06
DARVADSTROCELUM	ALOFISEL 5 milioane celule/ml	susp. inj.	30milioane celule/6ml	TAKEDA PHARMA A/S	DANEMARCA	1261	2018	01
EFAVIRENZUM+ EMTRICITABINUM+ TENOFVIRUM DISOPROXIL	EFAVIRENZ/ EMTRICITABINA/ TENOFVIR DISOPROXIL KRKA 600 mg/200 mg/245 mg	compr. film.	600mg/200mg/ 245mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	1263	2018	01
EMICIZUMABUM	HEMLIBRA 30 mg/ml	sol inj.	30mg/ml	ROCHE REGISTRATION GMBH	GERMANIA	1271	2018	01
EMICIZUMABUM	HEMLIBRA 150 mg/ml	sol inj.	150mg/ml	ROCHE REGISTRATION GMBH	GERMANIA	1271	2018	02

INSULINUM GLARGINE	SEMGLEE 100 unitati/ml	sol inj. in stilou injector (pen) preumplut	100unitati/ml	MYLAN S.A.S.	FRANTA	1270	2018	01
OCRELIZUMAB	OCREVUS 300 mg	conc. pt. sol. perf.	300mg	ROCHE REGISTRATION GMBH	GERMANIA	1231	2018	01
TRASTUZUMABUM	HERZUMA 150 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	150mg	CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT.	UNGARIA	1257	2018	01