



Secția Farmacovigilență (SFV)
Agenția Medicamentului și
Dispozitivelor Medicale
Str. Korolenko 2/1
Chișinău, MD-2028
+373 22 884 338
farmacovigilenta@amdm.gov.md

CUPRINS

EDITORIAL

Bupivacainum – diferențe dintre
administrare spinală și
epidurală..... 1

MedSafetyWeek2004- Prevenirea
reacțiilor adverse la
medicamente..... 5

Cazuri marcante/semnale de
siguranță declarate la nivel
național:

Eroare de administrare-
Supradozare cu
Metoclopramidum..... 6

Semnal de siguranță-
Propofolum- erupții
eritematoase..... 7

Noi informații privind siguranța
medicamentelor..... 12

A participat la elaborarea
acestui număr: Scutaru Liudmila

EDITORIAL

Bupivacainum – diferențe dintre administrare spinală și epidurală

Clorhidratul de bupivacaină este un anestezic local de tip amidic cu efect îndelungat, având proprietăți atât anestezice cât și analgezice. La doze mari produce anestezia chirurgicală, la doze mici produce blocada senzorială (analgezia) cu o blocadă motorie mai puțin pronunțată. Instalarea și durata efectului anestezic local al bupivacainei depinde de doză și de locul administrării. Bupivacaina, la fel ca și alte medicamente anestezice locale, cauzează blocada reversibilă a propagării impulsurilor de-a lungul fibrelor nervoase prevenind influxul de ioni de sodiu prin membrana fibrei nervoase. Propagarea anesteziei se realizează în funcție de tipul fibrei nervoase, diametru, mielinizare, 12 astfel primele sunt fibrele simpatice, apoi cele termice și dureroase, apoi cele tactile și propioceptive, iar ultimele fiind abolite fibrele somatice motorii. Debutul abolirii senzoriale este foarte rapid, în mai puțin de un minut, blocarea fibrelor motorii și nivelul maxim al anesteziei spinale este atins în 15 minute. Durata blocării senzoriale este în medie de 2 ore, iar a funcției motorii de 3.5 ore. [1]

Bupivacaina este indicată în:

- anestezia spinală în intervențiile chirurgicale și obstetricale, de exemplu intervenții chirurgicale urologice și intervenții chirurgicale la nivelul membrelor inferioare cu durata de 2-3 ore și intervenții chirurgicale abdominale cu durata de 45-60 minute;
- anestezie chirurgicală la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani;
- managementul durerii acute la adulți și copii cu vârsta peste 1 an. [1,2]

În Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor (accesat la 26.11.2024), sunt înregistrate următoarele produse medicamentoase cu DCI-Bupivacainum:

Denumire comercială	Forma farmaceutică	Doza	Deținătorul Certificatului de Înregistrare
Bupivacain-BP	soluție injectabilă	5 mg/ml, 20 ml, 4 ml, 10 ml	SC Balkan Pharmaceuticals SRL, Republica Moldova
Bupivacaine Grindeks 5 mg/ml soluție injectabilă cu glucoză	soluție injectabilă	5 mg/ml, 4 ml	Grindeks SA, Letonia



Pentru a elucida diferențele dintre formulările de Bupivacainum și indicațiile aprobate, este important să fie delimitate tipurile de anestezii. Conform Protocolului Clinic Standardizat în anestezie [3], deosebim: anestezie rahidiană (spinală), anestezie epidurală, anestezie combinată spinală /epidurală, anestezie caudală (sacrală), anestezia regională de plex sau nerv periferic, anestezia regională a plexului brahial, anestezia regională a membrului inferior, anestezia retrobulbară, anestezia peribulbară, anestezia topică, anestezia locală (prin infiltrație).

Diferențele în indicații pentru anestezia spinală și cea epidurală, sunt menționate în tabelul de mai jos:

Tipul de anestezie	Definiții	Indicații
Anestezia spinală	Reprezintă o anestezie de conducere, prin care se interceptează transmiterea stimulilor periferici și a stimulului de comandă motorie medulară, prin introducerea în spațiul subarahnoidian a anestezicului local, în contact direct cu rădăcinile nervilor rahidieni.	Se utilizează în chirurgia subombilicală, obstetricală, urologică, ortopedică. 1. Intervențiile sub nervul intercostal III; 2. Chirurgia abdominală superioară (inclusiv secțiunea cezariană); 3. Chirurgia abdomenului inferior; 4. Chirurgia membrelor inferioare; 5. Chirurgia perineului; 6. Chirurgia rinichiului, vezicii urinare.
Anestezia epidurală	Anestezia epidurală implică injectarea unui anestezic în spațiul epidural din jurul maduvei spinării.	1.Chirurgia abdomenului superior și inferior; 2. Chirurgia membrelor inferioare și a perineului; 3. Chirurgia obstetricală sau nașterea instrumentală; 4. Analgezia în naștere; 5. Analgezia postoperatorie sau posttraumatică; 6. Blocurile nervoase diagnostice și terapeutice

[3]

Totodată, au fost analizate și comparate Rezumatele Caracteristicilor Produselor (RCP) pentru produsele medicamentoase cu DCI-Bupivacainum:

Pentru care a fost aprobată indicația de anestezie spinală (rahianestezie):

- *Bupivacaine Grindeks 5 mg/ml soluție injectabilă cu glucoză, 5 mg/ml, soluție injectabilă, DCI GRINDEKS SA, Letonia [2]*
- *Bupivacaină Spinal Heavy Panpharma* 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI-Panpharma, Franța [4]*
- *Bemevax* 5 mg/ml, soluție injectabilă, DCI AS Grindeks, Letonia [5]*

Pentru care a fost aprobată indicația în alte tipuri de anestezii- Anestezie chirurgicală la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani:

- *Bupivacain-BP 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI SC Balkan Pharmaceuticals, Republica Moldova [1]*
- *Bupivacaină Grindeks* 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI AS Grindeks, Letonia [6]*



Au fost analizate și comparate: compoziția calitativă și cantitativă, inclusiv excipienții, indicațiile terapeutice și modul de administrare aprobat pentru fiecare medicament, după cum urmează:

Rezumatul Caracteristicilor Produsului	Produse medicamentoase cu DCI-Bupivacainum destinate pentru anestezie spinală	Produse medicamentoase cu DCI-Bupivacainum destinate pentru alte tipuri de anestezii
2.Compoziția calitativă și cantitativă	1 ml soluție conține bupivacaină 5 mg (sub formă de clorhidrat de bupivacaină). Clorhidrat de bupivacaină monohidrat 5,28 mg echivalent cu clorhidrat de bupivacaină anhidră 5 mg.	Fiecare ml de soluție pentru injecții conține clorhidrat de bupivacaină 5 mg.
3.Forma farmaceutică	Soluție injectabilă Soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile. pH-ul soluției: 4.0-6.0 Osmolalitate: 460-486 mOsmol/kg	Soluție pentru injecții Soluție limpede, incoloră. pH-ul soluției: de la 5,0 la 6,5
4.1Indicații terapeutice	-Anestezia spinală în intervențiile chirurgicale și obstetricale, de exemplu intervenții chirurgicale urologice și intervenții chirurgicale la nivelul membrilor inferioare cu durata de 2-3 ore și intervenții chirurgicale abdominale cu durata de 45-60 minute	-Anestezie chirurgicală la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani. - Managementul durerii acute la adulți și copii cu vârsta peste 1 an.
4.2 Doze și mod de administrare	<u>Mod de administrare</u> Numai pentru administrare intratecală . Locul recomandat de injectare este sub L3.	<u>Mod de administrare</u> Pentru administrare epidurală, perineurală, subcutanată, intraarticulară .
6.1Lista excipienților	Glucoză monohidrat Hidroxid de sodiu/Acid clorhidric (pentru ajustarea PH-ului) Apă pentru preparate injectabile	Clorură de sodiu Hidroxid de sodiu sau acid clorhidric Apă pentru preparate injectabile

Prin urmare, au fost elucidate diferențe în lista excipienților, pH-ul soluției, indicații, mod de administrare.

Conform literaturii științifice analizate, „Distribuția anestezicului local injectat în spațiul subarahnoidian și implicit extensia blocului depinde în mod independent de următorii factori:

1. Proprietățile soluției de anestezic local: **baricitate**, doza, volum, greutate specifică;
2. Caracteristicile pacientului: poziția și timpul după injectare, înălțimea, anatomia coloanei vertebrale, scăderea volumului lichidului cefalorahidian (LCR);
3. Tehnica anestezică: locul injectării, direcția deschiderii vârfului acului spinal.

*Baricitatea și greutatea specifică reprezintă raportul densității anestezicului local cu a lichidului cefalorahidian (LCR) și respectiv a apei în condiții date de temperatură (37 °C).



Soluțiile hiperbare (baricitate >1 comparativ cu a lichidului cefalorahidian (LCR) prin adăugarea de soluții de dextroză sau **glucoză**) sunt mai dense decât LCR și migrează gravitațional dependent de poziția pacientului.

Soluțiile izobare (baricitate egală cu a LCR) tind să rămână la nivelul metamerelor injectate, iar cele hipobare (baricitate <1 comparativ cu a LCR) mai puțin dense decât LCR tind să migreze antigravitațional cu poziția pacientului.” [7]

Prin urmare, soluțiile injectabile cu conținut de *Bupivacainum* cu indicația de anestezie spinală și aprobate pentru administrare intratecală reprezintă soluții **hiperbare**. În calitate de agent de baricitate este folosită **glucoza sau dextroza** ca excipient.

Produsele medicamentoase cu conținut de *Bupivacainum* indicate în alte tipuri de anestezii și aprobate pentru administrare epidurală, perineurală, subcutanată, intraarticulară reprezintă soluții **hipobare**. În calitate de excipient este utilizată **clorura de sodiu** ca agent osmotic.

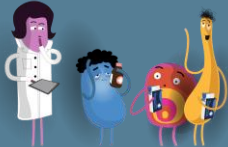
Concluzionând cele expuse mai sus, este important de menționat că produsele medicamentoase cu același DCI-Bupivacainum, aceeași doză- 5 mg/ml, au indicații, mod de administrare și proprietăți fizico-chimice diferite. Prin urmare, acestea trebuie utilizate strict în conformitate cu indicațiile aprobate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

!Notă: Produsele medicamentoase marcate cu asterisc nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor.

Surse:

- [1] RCP pentru Bupivacain-BP 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI SC Balkan Pharmaceuticals, Republica Moldova, <http://nomenclator.amdm.gov.md>;
- [2] RCP pentru Bupivacaine Grindeks 5 mg/ml soluție injectabilă cu glucoză, 5 mg/ml, soluție injectabilă, DCI GRINDEKS SA, Letonia, <http://nomenclator.amdm.gov.md>;
- [3] Protocolul clinic standardizat în anestezie, Chișinău 2013; RCP pentru Bupivacaină Spinal Heavy Panpharma* 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI-Panpharma, Franța, <http://nomenclator.anm.ro>;
- [4] RCP pentru Bemevax* 5 mg/ml, soluție injectabilă, DCI AS Grindeks, Letonia, <http://nomenclator.anm.ro>;
- [5] RCP pentru Bupivacaină Grindeks* 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI AS Grindeks, Letonia, <http://nomenclator.anm.ro>;
- [6] Blocul anestezic subarahnoidian, Constantin Bodolea, Congres SRATI 2010.
- [7] Dosarul de autorizare în format CTD pentru Bupivacain-BP 5 mg/ml soluție injectabilă, DCI SC Balkan Pharmaceuticals, Republica Moldova și Bupivacaine Grindeks 5 mg/ml soluție injectabilă cu glucoză, 5 mg/ml, soluție injectabilă, DCI GRINDEKS SA, Letonia.
- [8] https://anesteziologie1.usmf.md/wp-content/blogs.dir/89/files/sites/89/2018/04/Anest-locoregionala_DOC.pdf





#MedSafetyWeek 2024

O campanie internațională scopul căreia este încurajarea raportării reacțiilor adverse suspectate la medicamente și creșterea conștientizării importanței sistemului de farmacovigilență național.

În 2023, 88 țări au luat parte la această campanie, iar mesajul a ajuns la peste 58 milioane de oameni.

#MedSafetyWeek2024 a avut loc pe 04-10 Noiembrie și a fost a 9-a campanie în acest sens, iar Republica Moldova a participat al 4-lea an consecutiv.

Subiectul campaniei curente a fost Prevenirea reacțiilor adverse la medicamente.

Audiența și scopul campaniei:

→Amintiți pacienților să administreze medicamentele conform prospectului pentru pacient;

→Amintiți profesioniștilor din domeniul sănătății să revizuiască tratamentul înainte de a prescrie sau administra medicamentele;

→Încurajați-i pe toți să raporteze reacțiile adverse.

Mesajul cheie:

Cunoaște-ți medicamentele.
Administrează conform instrucțiunii pentru a preveni efectele nedorite și raportează orice efect neplăcut.



În cadrul campaniei #MedSafetyWeek2024 au fost organizate întruniri fizice cu elevii Centrului de Excelență în Medicină și Farmacie „Raisa Pacalo”. Peste 70 de viitori asistenți farmaciști au învățat cum să prevină reacțiile adverse la medicamente, un aspect esențial în protejarea sănătății pacienților.

Subiectul identificării și prevenirii reacțiilor adverse la medicamente a fost abordat și în cadrul celei de-a XXVII-a ediții a expoziției internaționale specializate „MoldMedizin. MoldDent & Medical Travel Expo, din 27 septembrie.

Totodată, specialiștii secției Farmacovigilență au fost invitați să vorbească despre siguranța medicamentelor în cadrul emisiunilor televizate.

Iar ca mesajul să ajungă la cât mai mulți consumatori/utilizatori de medicamente, subiectul a fost promovat larg și pe rețelele sociale-Instagram și TikTok. Au fost subliniate modalitățile de raportare, inclusiv aplicația mobilă MedSafety, lansată recent, impactul raportării reacțiilor adverse, modalități de reunoaștere a reacțiilor adverse specifice și prevenirea acestora. Ca rezultat, peste 5000 de utilizatori au vizualizat mesajele distribuite.

Surse:

<https://who-umc.org/medsafetyweek/>



Cazuri marcante/semnale de siguranță declarate la nivel național

Eroare de administrare- Supradozare cu Metoclopramidum

În data de 15 septembrie 2023, a fost raportat un caz de supradozare cu Metoclopramidum, comprimate 10 mg.

Pacient: 17 ani, gen feminin, greutatea corporală 85 kg, înălțimea 165 cm.

Medicament suspectat: Metoclopramidum, comprimate 10 mg.

Indicație terapeutică: Medicamentul a fost administrat pentru simptome de greață continuă după suportarea unei intoxicații alimentare.

Mod de administrare: câte 2 comprimate de 3 ori pe zi, timp de 3 zile.

Reacție adversă: Conracții musculare de tip extrapiramidal, greață, amorteala capului, gâtului.

Medicație concomitentă: Omeprazol, Enterosgel.

La a 3-a zi de tratament a fost solicitat serviciul AMU și a fost stabilit diagnosticul de tulburări extrapiramidale, caracterizat prin somnolență, confuzie, contracții de tip extrapiramidal.

Ținând cont de cazul raportat, care include o relație temporală strânsă și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil a fost considerată o relație cauzală de o posibilitate rezonabilă dintre Metoclopramidum și tulburări extrapiramidale.

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) - doza unică recomandată pentru adolescenți cu vârsta cuprinsă între 15-18 ani și greutate corporală de peste 60 kg este de 10 mg, repetată de până la 3 ori pe zi. Prin urmare doza administrată a fost depășită de 2 ori cea recomandată, inclusiv pentru adult.

La secțiunea 4.8 și 4.9 sunt descrise "următoarele reacții, uneori asociate, apar mai frecvent atunci când se utilizează doze mari: - Simptome extrapiramidale: distonie acută și dischinezie, sindrom parkinsonian, acatizie, chiar și după o administrare unică a

medicamentului, în special la copii și adulți tineri.

4.8 Reacții adverse

"Următoarele reacții, uneori asociate, apar mai frecvent atunci când se utilizează doze mari: - Simptome extrapiramidale: distonie acută și dischinezie, sindrom parkinsonian, acatizie, chiar și după o administrare unică a medicamentului, în special la copii și

tineri (vezi pct. 4.4). - Somnolență, reducerea nivelului de conștiență, confuzie, halucinații."

4.9 Supradozaj

„Simptome Pot să apară tulburări extrapiramidale, somnolență, reducerea nivelului de conștiență, confuzie, halucinații și stop cardio-respirator. Tratament În caz de simptome extrapiramidale asociate sau nu supradozajului, tratamentul este doar simptomatic (benzodiazepine la copii și/sau medicamente anti-parkinsoniene anticolinergice la adulți). În funcție de starea clinică, trebuie efectuate un tratament simptomatic și o monitorizare continuă a funcțiilor cardiovasculare și respiratorii."

Totodată a fost analizată și baza de date națională Vigiflow, pentru ultimii 5 ani și a fost identificat un caz similar caracterizat prin distonie, spasm muscular în regiunea occipitală, spasm pronunțat al mușchilor occipitali și cervicali posteriori, ținerea privirii în sus, spasmul mușchilor mandibulari cu imposibilitatea deglutiției și închiderii cavității bucale. (NB! Cazul a fost descris în buletinul informativ Nr.2/2021).

În concluzie este de menționat că raportul descris reprezintă un caz de automedicație necontrolată, care putea fi prevenit consultând un profesionist din domeniul sănătății, sau prin analiza prospectului pentru pacient atașat la medicament.

Surse:

[1] <http://nomenclator.amdm.gov.md>

[2] <https://vigiflow.who-umc.org/>



Cazuri marcante/semnale de siguranță declarate la nivel național

Semnal de siguranță- Propofolum- erupții eritematoase

În data de 22-24.04.2024, au fost recepționate 5 cazuri de reacții adverse la produsul medicamentos *Diprofol (DCI Propofolum), emulsie injectabilă/perfuzabilă 10 mg/ml, 20 ml N5, seria 181023*.

Primar cazurile au fost înregistrate în baza de date națională Vigiflow și a fost solicitată informația suplimentară cu privire la fiecare caz.

Nr. d/o	Nr. de identifi care	Pacient	Descrierea cazului	Reacția adversă	Doza
1	MD-MMDA - 3000256 24	Femeie 27 ani, 60 kg Polipoza endometrială. Interventia chirurgicala prin histerorezectoscopia	După administrare sol. Diprofol au apărut erupții de tip eritematos pe partea superioară a trunchiului și gâtului, eritem. Rechallenge pozitiv.	Erupții eritematoase 19.04.2024 (19.04.2024) Durata 15 minute	100 mg
2	MD-MMDA - 3000256 25	Femeie 38 ani, 58 kg. Polipoza endometrială. Polipectomie prin histerorezectoscopia.	După administrare de sol.Diprofol au apărut erupții eritematoase pe torace, gât, membrele superioare. Hemodinamic stabila. Alte manifestări absente.	Erupții eritematoase 19.04.2024 Durata 13 minute	100 mg
3	MD-MMDA - 3000256 26	Femeie 26 ani, 61 kg. Avort spontan incomplet, complicat cu hemoragie întârziată severă.	După administrarea de sol. propofol 160 mg au apărut erupții de tip eritematos pe gât, torace, membrele superioare.	Erupții eritematoase (20.04.2024) Durata 10 minute	160 mg
4	MD-MMDA - 3000256 27	Femeie 36 ani, 76 kg. Polip uterin	După adminstrare de propofol 150 mg au apărut erupții de tip eritematos pe partea superioară a trunchiului, gâtului, membrul superior.	Erupții eritematoase (23.04.2024) Durata 17 minute	150 mg
5	MD-MMDA - 3000256 28	Femeie 41 ani, 80 kg. Chist ovarian	După administrare de 100 mg propofol a a apărut hiperemia feței, erupții de tip eritematos gât și trunchi, membrele superioare.	Erupții eritematoase (24.04.2024) Durata 24 minute	100 mg

1.A fost evaluată cauzalitatea reacțiilor adverse conform *WHO-UMC system for standardised case causality assessment* [1]. Relația de cauzalitate a fost stabilită **posibilă** în cazurile MD-MMDA-300025625, MD-MMDA-300025626, MD-MMDA-30002562, MD-MMDA300025628 și **probabilă** în cazul MD-MMDA-300025624. Gradul respectiv al relației de cauzalitate a fost stabilit ținând cont de plauzibilitatea temporală, biologică și influența posibilă a altor produse medicamentoase cu potențial alergic.



2. Suplimentar a fost evaluată cauzalitatea conform criteriilor *Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale*: [2]

Criteriu/Număr de identificare	MD-MMDA-300025624	MD-MMDA-300025625	MD-MMDA-300025626	MD-MMDA-300025627	MD-MMDA-300025628
1.Are there previous conclusive reports on this reaction? Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)	+1	+1	+1	+1	+1
2.Did the adverse event appear after the suspected drug was administered? Yes (+2) No (-1) Do not know or not done (0)	+2	+2	+2	+2	+2
3.Did the adverse event improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered? Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)	+1	+1	+1	+1	+1
4.Did the adverse event reappear when the drug was readministered? Yes (+2) No (1) Do not know or not done (0)	+2	0	0	0	0
5.Are there alternative causes that could on their own have caused the reaction? Yes (-1) No (+2) Do not know or not done (0)	-1	-1	-1	-1	-1
6.Did the reaction reappear when a placebo was given? Yes (-1) No (+1) Do not know or not done (0)	0	0	0	0	0
7.Was the drug detected in blood or other fluids in concentrations known to be toxic? Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)	0	0	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased? Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)	0	0	0	0	0
9.Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure? Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)	0	0	0	0	0
10.Was the adverse event confirmed by any objective evidence? Yes (+1) No (0) Do not know or not done (0)	0	0	0	0	0
Score	5	3	3	3	3

Scoring

- ≥ 5 = definite ADR
- 5-8 = probable ADR
- 1-4 = possible ADR
- 0 = doubtful ADR

3.Toate 5 cazuri de RA la *Diprolol* au fost evaluate din punct de vedere al gravității acestora.

Conform datelor din literatură, anafilaxia perioperatorie se caracterizează printr-un tablou clinic diferit de alte forme acute de hipersensibilitate care variază de la manifestări ușoare până la foarte grave. În cazul manifestărilor ușoare, acestea sunt cupate ușor prin medicație de ameliorare a reacțiilor adverse, pot sa nu necesite tratament special (precum în cazul MD-MMDA-300025625) și deseori permite finalizarea intervenției chirurgicale planificate (în toate 5 cazuri intervenția chirurgicală a fost continuată și finalizată). [3]

Conform *Garvley LH* - erupțiile localizate și tranzitorii sau urticaria la locul de injectare sunt cauzate de eliberare localizată de histamină. Acestea nu reprezintă dovada unei hipersensibilități marcate și nu necesită investigații suplimentare.

De asemenea, înroșirea tranzitorie a feței, gâtului și pieptului care apare la scurt timp după injectarea medicamentelor care provoacă eliberarea de histamină, cum ar fi barbituricele, miorelaxante și opioidele de obicei se rezolvă spontan după 5 minute sau mai puțin.

Aceste reacții sunt provocate prin eliberare nespecifică de histamină și poate fi evitată prin injectarea mai lentă a dozelor, atunci când este posibil, de ex. pentru opioide. Tratamentul preliminar cu antihistaminice



poate fi util și nu necesită investigații suplimentare.

Aceste reacții sunt însoțite de prurit, în unele cazuri însoțite de erupții tranzitorii cutanate a feței și toracelui, recurente la mai multe anestezice fără a crește în severitate, se consideră, de asemenea, că se datorează eliberării nespecifice de histamină. Aceste reacții necesită reasigurarea pacientului că sunt ușoare și este puțin probabil să crească în severitate la următoarea anestezie. Simptomele de obicei răspund foarte bine la tratamentul cu antihistaminice și majoritatea pot fi, de asemenea prevenite prin tratament preliminar cu antihistaminice orale cu câteva zile înainte de procedurile ulterioare. [4]

Conform clasificării anafilaxiei *World Federation of Societies of Anesthesiologists* [5], o reacție de hipersensibilitate ușoară la un produs medicamentos (gradul 1) se caracterizează prin manifestări cutanate generalizate (eritem, urticarie, prurit, edem angioneurotic), care se dezvoltă după acțiunea agentului declanșator.

Table 1. Grading of perioperative hypersensitivity/anaphylaxis used for determining inclusion or exclusion in the NAP6 project

Grade	Features	NAP6
1 Not life-threatening	Rash, erythema and/or swelling	Excluded
2 Not life-threatening	Unexpected hypotension – not severe, eg, not requiring treatment and/or bronchospasm – not severe, eg, not requiring treatment +/- Grade 1 features	Excluded
3 Life-threatening	Unexpected severe hypotension and/or severe bronchospasm and/or swelling with actual or potential airway compromise +/- Grade 1 features	Included if perioperative anaphylaxis suspected
4 Life-threatening	Fulfilling indications for CPR	Included if perioperative anaphylaxis suspected
5 Fatal	Fatal	Included if perioperative anaphylaxis suspected

Potrivit scalei Ring și Messmer [6], utilizată cel mai frecvent în descrierea fenotipurilor clinice ale anafilaxiei perioperatorii, eritemul, fără manifestări din partea

tractului gastro-intestinal, tractului respirator și sistemului cardiovascular se încadrează în gradul I, care nu reprezintă pericol pentru viață.

Grade	Skin	Abdomen	Respiratory Tract	Cardiovascular System
I	Itch Flushing Urticaria Angioedema	No symptoms	No symptoms	No symptoms
II	Itch Flushing Urticaria Angioedema	Nausea Cramps	Rhinorrhea Hoarseness Dyspnea	Tachycardia (≥ 20 bpm rise in heart frequency) Hypotension (≥ 20 mm Hg fall of SBP) Arrhythmia
III	Itch Flushing Urticaria Angioedema	Vomiting Defecation	Laryngeal edema (stridor) Bronchospasm Cyanosis	Circulatory shock
IV	Itch Flushing Urticaria Angioedema	Vomiting Defecation	Respiratory arrest	Circulatory arrest

Bpm, beats per minute. SBP, systolic blood pressure.

Ring and Messmer grading scale for allergic reactions (25).

4.Ținând cont de faptul detectării unui semnal de siguranță cu potențial impact asupra sănătății publice, a fost emis *Ordinul Nr. Rg04-000098 din 24 aprilie 2024 cu privire la suspendarea temporară a circulației produsului Diprofol, emulsie injectabilă/perfuzabilă, 10 mg/ml, 20 ml N5, seria 181023, pe piața farmaceutică din Republica Moldova.*

Totodată, a fost inițiat controlul de stat în baza *Legii Parlamentului Nr.131 din 08.06.2012 privind controlul de stat și prelevată proba medie de medicament pentru efectuarea Controlului Calității la Laboratorul pentru controlul calității medicamentului.*

5.Semnalul de siguranță detectat – *Diprofol-erupții eritematoase*, a fost validat și evaluat în conformitate cu procedurile interne aprobate.

-Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului [8], reacția adversă- eritem se regăsește la secțiunea 4.8 *Reacții adverse: Tulburări ale sistemului imunitar, Foarte rare- Anafilaxie - poate include angioedem, bronhospasm, eritem și hipotensiune arterială.* La secțiunea 4.3 Contraindicații este menționat că *Diprofol 10 mg/ml*



conține ulei de soia și, de aceea, nu trebuie administrat pacienților cu hipersensibilitate la arahide sau soia. A fost verificat dacă există informații despre posibile interacțiuni medicamentoase. Conform RCP, *Propofolul a fost utilizat în asociere cu anestezia spinală și epidurală și cu premedicații utilizate în mod obișnuit, blocante neuromusculare, anestezice inhalatorii și analgezice; nu s-a evidențiat nicio incompatibilitate farmacologică.* Prin urmare nu au fost identificate interacțiuni medicamentoase cu preparatele administrate concomitent.

Suplimentar, au fost contactate telefonic pacientele pentru a colecta anamneza alergologică. În toate 5 cazuri, pacientele au negat prezența unor alergii alimentare, medicamentoase, alergii la arahide, ulei de soia, ou. Pacientele nu suferă de patologii cu statut alergic precum rinită alergică, astm bronic, dermatita atopică.

A fost analizat Raportul Periodic Actualizat privind Siguranța (perioada de raportare 16.09.2016-07.11.2022) pentru *Diprofol emulsie injectabilă/perfuzabilă*, în vederea identificării semnalelor de siguranță similare. A fost analizată baza de date cu privire la reacții adverse similare la

produsul medicamentos suspectat, cât și la alte produse medicamentoase cu același DCI (denumire comună internațională).

Prin urmare, în perioada 01.01.2019-13.06.2024 au mai fost raportate 3 cazuri de reacții adverse la produsul medicamentos cu același DCI-Propofolum. Reacțiile adverse raportate au inclus la fel erupții eritematoase.

6.Totodată, având ca scop evaluarea amplă a semnalului de siguranță detectat și necesitatea adoptării unei decizii finale de către AMDM, au fost solicitate date despre cantitățile utilizate și restante din partea tuturor instituțiilor medico-sanitare care au achiziționat *Diprofol emulsie injectabilă/perfuzabilă, 10 mg/ml, 20 ml N5, seria 181023*. De asemenea, au fost solicitate informații cu privire la prezența sau lipsa reacțiilor adverse depistate la produsul sus-menționat.

În perioada 27.12.2023-25.04.2024, 58 de instituții medico-sanitare au achiziționat *Diprofol emulsie injectabilă/perfuzabilă, 10 mg/ml, 20 ml N5, seria 181023*, după cum urmează:

IMSP	Cantitatea utilizată	Cantitatea restantă
IMSP Spitalul Raional Strășeni	30 fiole	45 fiole
IMSP Maternitatea Municipală nr.2	7 fiole	18 fiole
IMSP Institutul Mamei și a Copilului	-	574 fiole
IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății	-	1000 fiole
IMSP Institutul de Cardiologie	68 fiole	82 fiole
IMSP Spitalul Raional Orhei	6 fiole	18 fiole
IMSP Spitalul Raional Cantemir	30 fiole	70 fiole
IMSP Spitalul Raional Hâncești	-	-
IMSP Centrul Național de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească	0	5 fiole
IMSP Spitalul Raional Telenești	13 fiole	77 fiole
IMSP Spitalul Raional Edineț	10 fiole	30 fiole
IMSP Spitalul Raional Rezina	80 fiole	20 fiole
Invitro Diagnostics SRL	120 fiole	80 fiole



IMSP Spitalul Raional Nisporeni	0	150 fiole
IMSP Spitalul Raional Șoldănești	0	25 fiole
IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sfântul Arhanghel Mihail”	184 fiole	316 fiole
IMSP Spitalul Raional „Ciadir-Lunga”	0	20 fiole
IMSP Spitalul Raional Dondușeni	0	20 fiole
IMSP Spitalul Raional Ungheni	0	90 fiole
IMSP Institutul de Medicină Urgentă	0	500 fiole
IMSP Spitalul Raional Ialoveni	0	5 fiole
IMSP Spitalul Raional Ștefan Vodă	0	15 fiole
IMSP Spitalul Raional Drochia “Nicolae Testemițanu”	0	60 fiole
IMSP Spitalul Raional Fălești	0	0
IMSP Spitalul Clinic militar central al Ministerului Apărării RM	0	200
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”	7 fiole	18 fiole
Total	555 fiole	3438 fiole

Reacții adverse suspectate la produsul medicamentos vizat nu au fost raportate de nici o instituție medicală sus-menționată.

Prin urmare, ca rezultat al evaluării clinice a semnalului de siguranță cu potențial impact asupra sănătății publice, în urma concluziilor formulate după efectuarea controlului de stat și în baza certificatului de calitate emis de către Laboratorul pentru controlul calității medicamentelor,

semnalul de siguranță *Propofolum -erupții eritematoase* **a fost infirmat.**

8. Prin urmare, în data de 21.10.2024 a fost luată decizia finală prin aprobarea *Ordinului de abrogare a ordinului AMDM nr. Rg04-000098 din 24.04.2024 Cu privire la suspendarea temporară a circulației produsului Diprofol, emulsie injectabilă/perfuzabilă, 10 mg/ml, 20 ml N5, seria 181023 pe piața farmaceutică din Republica Moldova.*

Surse:

1. <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.*1981 Aug;30(2):239-45.doi: 10.1038/clpt.1981.154.
3. M.A.Rose, S.L. Green, H.M.Crilly, H.Kolawole, Perioperative anaphylaxis grading system: 'making the grade'. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 117, Issue 5, November 2016, Pages 551-553, <https://doi.org/10.1093/bja/aew251>
4. *Perioperative Hypersensitivity Reactions: Diagnosis, Treatment and Evaluation* Lene Heise Garvey, MD, PhD *Curr Treat Options Allergy* (2016) 3:113–128 DOI 10.1007/s40521-016-0078-0
5. Yim R, Poon CCM. An update on perioperative anaphylaxis. *World Fed Soc Anaesthesiol*;2016. Available from: <http://resources.wfsahq.org/atotw/an-update-on-perioperative-anaphylaxis/>
6. Dewachter P, Savic L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. *BJA Educ.* 2019 Oct; 19(10):313-320.doi:10.1016/j.bjae.2019.06.002.
7. <https://www.nationalauditprojects.org.uk/downloads/NAP6%20Report%202018.pdf>
8. <https://nomenclator.amdm.gov.md>



Noi informații privind siguranța medicamentelor

În Republica Moldova, în perioada ianuarie-decembrie 2024, ca urmare a identificării a 36 semnale privind siguranța medicamentelor, au fost propuse și aprobate de Comisia Medicamentului modificări în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și în Prospectul pentru Pacient (PP) cu privire la actualizarea informației de siguranță pentru următoarele produse:

Denumire comună internațională	Semnal de siguranță identificat
Pirfenidonum	Riscul de reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice
Cefotaximum	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Cobimetinibum	Ulcer aftos, ulceratie bucală, stomatită
Metoclopramidum	Creșterea Tranzitorie a Tensiunii Arteriale și Distoniei (inclusiv Tulburările Vizuale și Crizele Oculogire)
Aprotininum	Recomandările CMDh cu privire la raportul de evaluare al PRAC privind raportul final al PASS (studiu de siguranță post-autorizare) non-intervențional impus pentru medicamentele care conțin substanța activă aprotinină
Valproatum	Riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției
Clormadinonum/ Ethinylestradiolum	Riscul de TEV (tromboembolism venos) asociat cu utilizarea clormadinonei/etinilestradiolului
Amoxicillinum	Riscul de apariție a meningitei aseptice, sindromul Kounis, cristalurie (inclusiv afecțiuni renale acute), sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) și boala cu IgA liniară, precum și interacțiunile medicament-medicament dintre amoxicilina și metotrexat, și dintre amoxicilina și probenecid asociate cu amoxicilina.
Ibuprofenum/ pseudoephedrinum	Riscul de neuropatie optică ischemică și sindromul Kounis pentru medicamentele cu conținut de ibuprofen/pseudoefedrină.
Paracetamolum/ pseudoephedrinum	Riscul de apariției colitei ischemice și de abuz asociat cu paracetamol/pseudoefedrină.
Atezolizumabum; pembrolizumabum; durvalumabum	Boală celiacă și insuficiență pancreatică
Clorhexidinum	Leziuni corneene persistente și tulburări de vedere semnificative
Ethambutolum	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Paracetamolum/Tramadolum	Consecințe negative ale tulburărilor legate de consumul de opioide și interacțiunea dintre opioide și gabapentinoide (gabapentin și pregabalin)
Propofolum	Insuficiență hepatică
Chlormadinonum/ ethinylestradiolum	Riscul de tromboembolism venos
Vincristinum	Neurotoxicitate și alte reacții adverse grave



Trimetazidinum	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Dexibuprofenum	Sindromul Kounis și reacțiile adverse cutanate severe
Naproxenum	Riscul de reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) Riscul de erupție medicamentoasă fixă (EMF) Riscurile utilizării în timpul sarcinii
Diclofenacum (formele topice)	Riscurile utilizării în timpul sarcinii
Levofloxacinum (utilizare intravenoasă și orală)	Riscul de insuficiență medulară, mioclonia, mania și hiperpigmentarea cutanată
Baclofenum	Riscul de encefalopatie și încetinirea generalizată a electroencefalogramei (EEG)
Nimodipinum	Riscul de hipoxie
Ceftazidimum	Riscul de reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție produsă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
Acetazolamidum	Riscul de edeme pulmonare
Semaglutidum	Aspirație și pneumonie de aspirație
Vaccin 9-valent împotriva papilomavirusului uman	Riscul de granulom
Minoxidilum	Hipertricoza la copii ca urmare a unei expuneri cutanate accidentale la minoxidil
Pseudoephedrinum	Medicamentele care conțin pseudoefedrină sunt asociate cu riscuri de sindrom de encefalopatie reversibilă posterior (PRES) și sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă (RCVS)
Glatiramer acetate	Riscul de reacție anafilactică
Methylprednisolonum	Riscul de paralizie tireotoxică periodică
Hydroxycarbamidum	Interferență cu sistemele de monitorizare continuă a glucozei
Nebivololum + Hydrochlorothiazidum	Riscul de hipoglicemie în cazul utilizării concomitente cu sulfoniluree
Acidum salicylicum	Riscul de utilizarea acidului salicilic topic în timpul sarcinii
Cefpodoximum	Riscul apariției reacțiilor adverse cutanate severe (RACS), inclusiv pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) și reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom RMESS)

[1]

Surse:

[1] <https://www.ema.europa.eu/>

Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova (AMDM).

Orice valorificare a conținutului prezentei publicații fără acordul excepțional al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, este interzisă..

Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova (AMDM).

