USMF “NICOLAE TESTEMIŢANU”

Farmacologia Clinică si reforme la moment in DM. Conceptil URM

Lucia TURCAN dr in şt med., conf. univ

USMF ‘’Nicolae Testemitau’’ MOLDOVA

Rezumat

- Definiții
- Scopul și sarcinile Farmacologiei Clinice
- Date Istorice
- Studiul Clinic al Medicamentelor. IND & NDA
- Metodele Farmacologiei Clinice
- Farmacologia Clinică în MOLDOVA
- Baza Legislativă în domeniul Med-lui
- Conceptul URM (după OMS)/ Selectarea MP

Istorie:FC este o disciplină relativ nouă

- Individualizarea farmacologiei clinice s-a produs in anii 1950 în urma activitatii cercetatorilor anglosaxoni Laurence în Anglia si Lasagna, Gold si Model în S.U.A. Cercetari clinico-farmacologice au existat si anterior, precursorii fiind: *Withering (a introdus digitalicele în* farmacoterapie), *Kraepelin (a evidentiat efectele psihice ale medicamentelor existente la sfârsitul* secolului al XIX – lea) si *Martini (a studiat în cursul anilor '30 metode obiective de evaluare a* rezultatelor clinice terapeutice).
- Începând cu 1960 s-au înfiintat departamente de farmacologie clinica la multe universitati, dar si în cadrul companiilor farmaceutice.

Istorie

- Câteva personalități au avut o influență semnificativă asupra dezvoltării farmacologiei clinice:
- Rudolph Bucheim (1820-1879) a fost creditat că a stabilit farmacologia ca disciplină de laborator.
- În Statele Unite, Harry Gold și Walter Modell în anii 1930 au pus temelia disciplinei moderne farmacologie clinica.
- Ei au propus design-ul dublu-orb pentru studiile clinice și utilizarea cineticii de efect pentru a măsura biodisponibilitatea absolută a digoxinei.

Definiţii

- *Farmacologia clinica cuprinde toate aspectele stiintifice ale studiului medicamentelor la* om, vizând cercetarea, elaborarea si aplicarea în practica medicala a *medicamentelor noi, precum*
- si *optimizarea tratamentului medicamentos la om, prin determinarea valorii clinice a* medicamentelor si celor mai bune modalitati de utilizare a lor.
- Farmacologia clinica ofera baza stiintifica pentru aspectele generale a unei terapii medicamentoase rationale, sigure si eficiente.

Factorii care au dus la aparitia farmacologiei clinice:

- Avalansa noilor medicamente obtinute prin metode de sinteza
- cercetarea efectuata pe animale de laborator a aratat si deosebiri importante între om si animale, în ceea ce priveste reactivitatea FD si FC
- Importanța FD clinice și a FC clinice.
- Dezvoltarea metodelor de cercetare paraclinice, ce au permis urmarirea detaliata a functiilor organismului sub actiunea medicamentelor, urmarirea concentratiei

medicamentelor în diferite lichide ale organismului, dozarea metabolitilor.

5

- Elucidarea aspectelo etice si legale în legatura cu efectuarea cercetarilor pe oameni.
- Principiile cercetarii în farmacologia clinică: GCP (Etica cercetării: Declaratia de la Helsinki,Tokyo sau Venetia)
- Farmacologia clinica (umana) o specialitate medicala situata la mijlocul drumului între stiintele fundamentale si clinica, având drept preocupare principala medicamentul.

- Scopul principal al FC este argumentarea administrării medicamentelor, de a crea o gândire terapeutica stiintifica, ceea ce va avea ca rezultat prescrierea judicioasa a medicamentelor, prin selectarea rațională.

BAZA LEGISLATIVĂ

- Politica Națională a RM în Domeniul Medicamentului (PNM, 14-17.04.1997)

Sarcinile principale ale PNM:

- Armonizarea principiilor și normelor legislative ale RM în DM cu standardele internaționale.
- Implementarea LME, stimularea utilizării raționale a medicamentelor, minimalizarea abuzului medicamentos.

BAZA LEGISLATIVĂ

- Consolidarea Sistemului de Stat al asigurării Calității medicamentelor la toate etapele (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP)
- Garanția accesibilității asistenței cu medicamente a populației
- Dezvoltarea continuă și modernizarea SIA
- Perfecționarea sistemului de pregătire a specialiștilor în domeniul medicamentului

BAZA LEGISLATIVĂ

* **Legea nr. 1456 – XII din 25 mai 1993 “Cu privire la activitatea farmaceutică” cu modificările ulterioare.**
* **Legea nr. 1409 – XIII din 17.12.1997 “Cu privire la medicamente” (capitolul III, art. 11-testările clinice, 12-apărarea drepturilor pacienților și voluntarilor și 13-finanțarea testărilor cinice)**

BAZA LEGISLATIVĂ

- Ordinul MSPS al RM nr. 10 din 14.01.2002“Cu privire la desfășurarea studiului clinic în Republica Moldova”, aprobarea Regulilor de Bună Practică în Studiul Clinic (ICH Guideline for GCP) și bazelor clinice
- Ordinul MSRM nr. 22 din 12.01.2006 “Cu privire la desfășurarea studiului clinic în Republica Moldova”
- Ordinul MSPS nr. 20 din 12.01.2006 “Cu privire la monitorizarea reacțiilor adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice în Republica Moldova”.
- Ordinul MSRM nr. din 1999 “Cu privire la implementarea serviciului farmacologiei clinice în Republica Moldova”
- Ordinul MSRM nr. Din 2015 “Cu privire la Medicamentele Compensate în Republica Moldova”, etc…

- **Ordinul MSRM nr. 960 din 2012 “Cu privire la prescrierea medicamentelor în Republica Moldova”**

NOMENCLATURA si Categoriile de M-te

- Denumire Chimică; DCI, generică; comercială, originală (brand name), etc
- Several trade names: Use generic name to avoid confusion
- După obținerea APP se atestă următoarele categorii:
  - Cu Prescriptie
  - Fără prescriptie (Nonprescription –OTC)
  - Substanțe stupefiante (Controlled substance)
  - Medicamente “orfane”

Metronidazole

Ranitidin

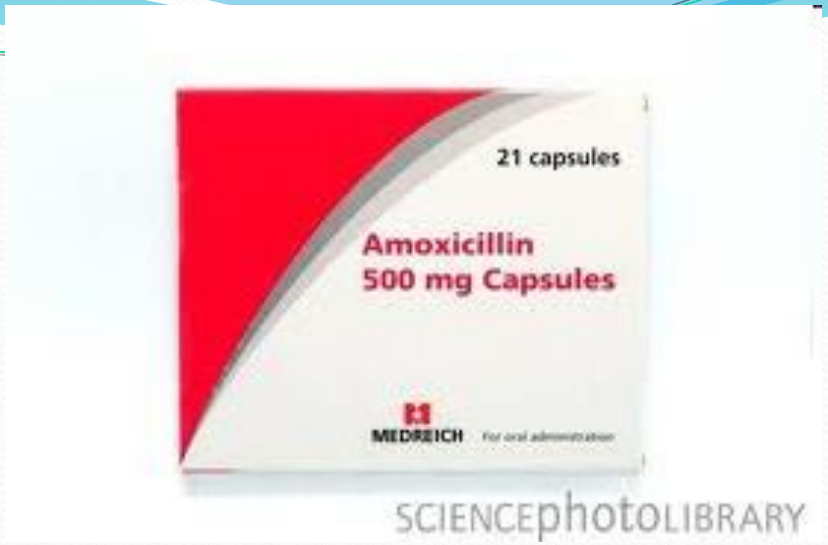
Ranitidin 150 mg

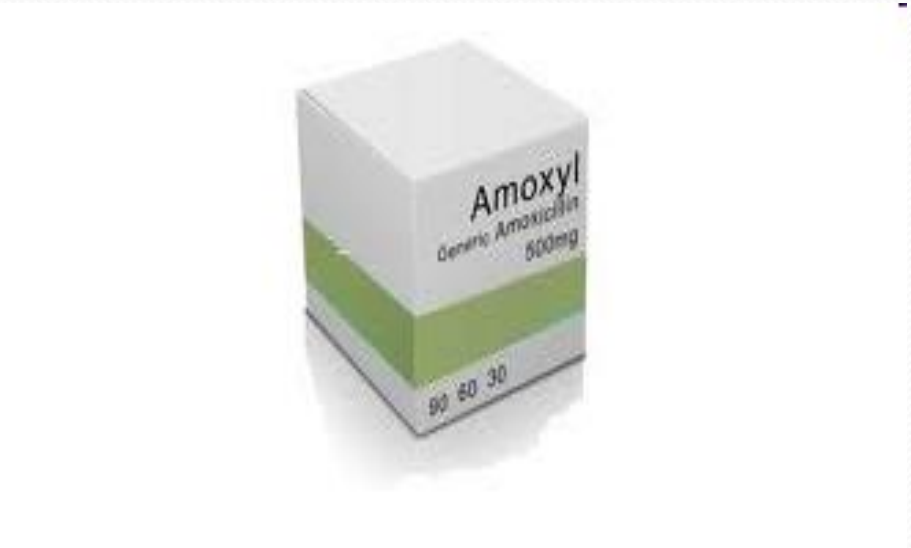
Ranitidin 150 mg
20 comprimate
PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ
fabiol
FABIOL S.A.
Bucureşti
b-dul Timişoara nr. 50

Ranitic® 150 mg akut
Filmtabletten
Wirkstoff: Ranitidin
Zur Verminderung der Magensäureproduktion
150 mg
10 Filmtabletten N1
HEXAL

Ranisan® 150 mg
30 obalených tabliet

Amoxicillin





Medicamente “orfane”

Medicamentele „orfane” se folosesc pentru a trata **boli rare.** Industria farmaceutică manifestă un interes scăzut pentru producerea și comercializarea unor astfel de produse destinate numai unui număr redus de pacienți, care suferă de afecțiuni foarte rare. Astfel de medicamente primesc autorizația de punere pe piață de la Agenția Europeană a Medicamentului, fără a mai fi necesară autorizarea de către instituția desemnată pentru aceasta din fiecare țară a Uniunii Europene.

Medicamente “orfane”

- Conform Regulamentului European nr 141/2000, numai medicamentele pentru uz uman pot fi desemnate ca “medicamente orfane”, această terminologie neaplicându-se la suplimentele nutriționale și produsele dietetic, la dispozitivele medicale și medicamente veterinare.
- Medicamentele desemnate ca orfane sunt incluse în Registrul Comunitar pentru produse medicinale orfane.
- În 2001 a fost înființat Comitetul pentru medicamente orfane însărcinat cu examinarea cererilor de denumire depuse de către persoanele sau firmele care intenționează să conceapă medicamente pentru boli rare.

Maladie rara Angioedem eriditar AEE

- Angioedemul ereditar – sau deficitul de inhibitor de C1-esterază – este o boală genetică rară, caracterizată prin episoade recurente de angioedem izolat, care au, cel mai frecvent, răsunet asupra tegumentului sau asupra tractului respirator superior și gastrointestinal.
- Prevalența AEE este relativ scăzută cuprinsă între **1 : 10 000 și 1: 50 000** de persoane.
- Într-o analiză a pacienților care nu au antecedente de AEE în familia lor, dar care au un nivel relativ scăzut de C1-INH mutant și manifestă un angioedem recurent, 25% dintre pacienții noi cu AEE au avut modificări C1-INH care nu prezintă semne de moștenire[7)8)].
- Există trei tipuri de AAE după deficiența de inhibitor C1 (C1-INH)[9)].
- **AEE de tip I este în primul rând cauzată de o deficiență a proteinelor din sânge (inhibitori ai esterazei C1) care în mod normal suprimă activarea sistemului complement. Stimularea excesivă a acestui sistem conduce la producerea de anafilatoxine inflamatorii, care afectează fluxul fluidelor corporale dintre sistemul vascular și țesuturile corpului.**
- **Această deficiență este responsabilă pentru aproximativ 80-85% din cazuri.**

Conestat alfa is the recombinant analogue of the human C1 esterase inhibitor (rhC1INH) produced by recombinant DNA technology in the milk of transgenic rabbits.

- Pharming Reports Positive Results from Compassionate Use of Ruconest in COVID-19 Patients April 22, 2020
- Pharming reported positive results from COVID-19 patients treated with its C1 esterase inhibitor Ruconest (conestat alfa) in a compassionate use program in Switzerland.
- **Ruconest is approved for treatment of hereditary angioedema (HAE), an immune disease caused by low levels or improper function of C1-esterase inhibitor.**
- The drug was administered to five COVID-19 patients with severe pneumonia. Fever resolved in four of the five patients within 48 hours and inflammation significantly decreased, the company said.

- Michael Osthoff of University Hospital Basel said: "**Although this is an uncontrolled, small treatment experience, the results demonstrate the potential effectiveness of using Ruconest as an anti-inflammatory approach to inhibit the complement and contact systems after SARS-CoV-2 infection.**"
- He added: "We are now in the midst of planning a multinational, randomized controlled trial in up to 150 patients to further understand the safety and efficacy of this approach in preventing deterioration in COVID-19 patients."

RUCONEST

- The cost for Ruconest intravenous powder for injection 2100 intl units is around **$6,518 for a supply of 1 powder for injection,** depending on the pharmacy you visit. Prices are for cash paying customers only and are not valid with insurance plans.

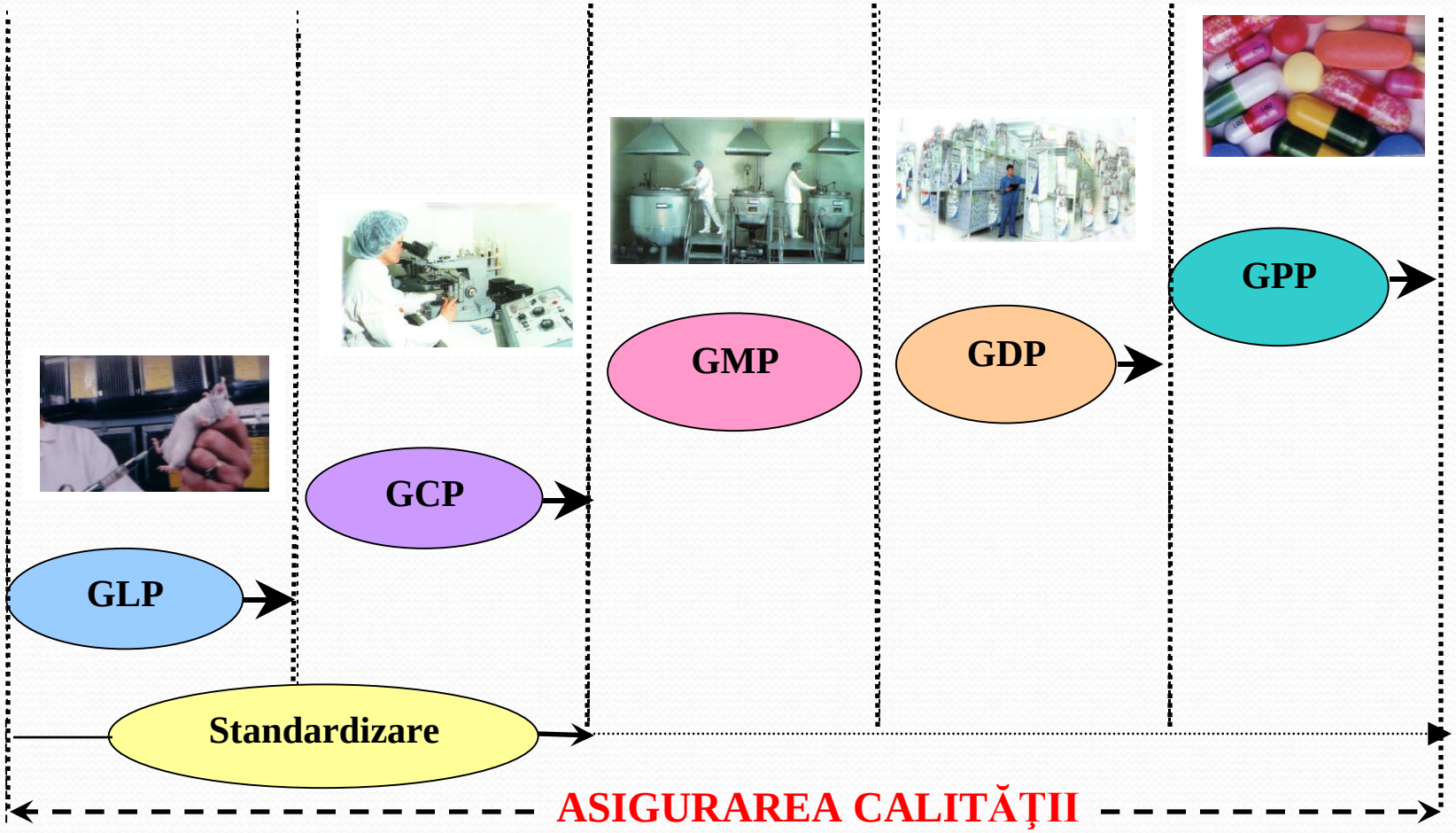
RECOMANDĂRILE OMS PRIVITOR LA MEDICAMENTE

- SIGURANȚĂ
- EFICACITATE
- CALITATE
- ACCESIBILITATE
- CORELAȚIE FAVORABILĂ BENEFICIU/RISC

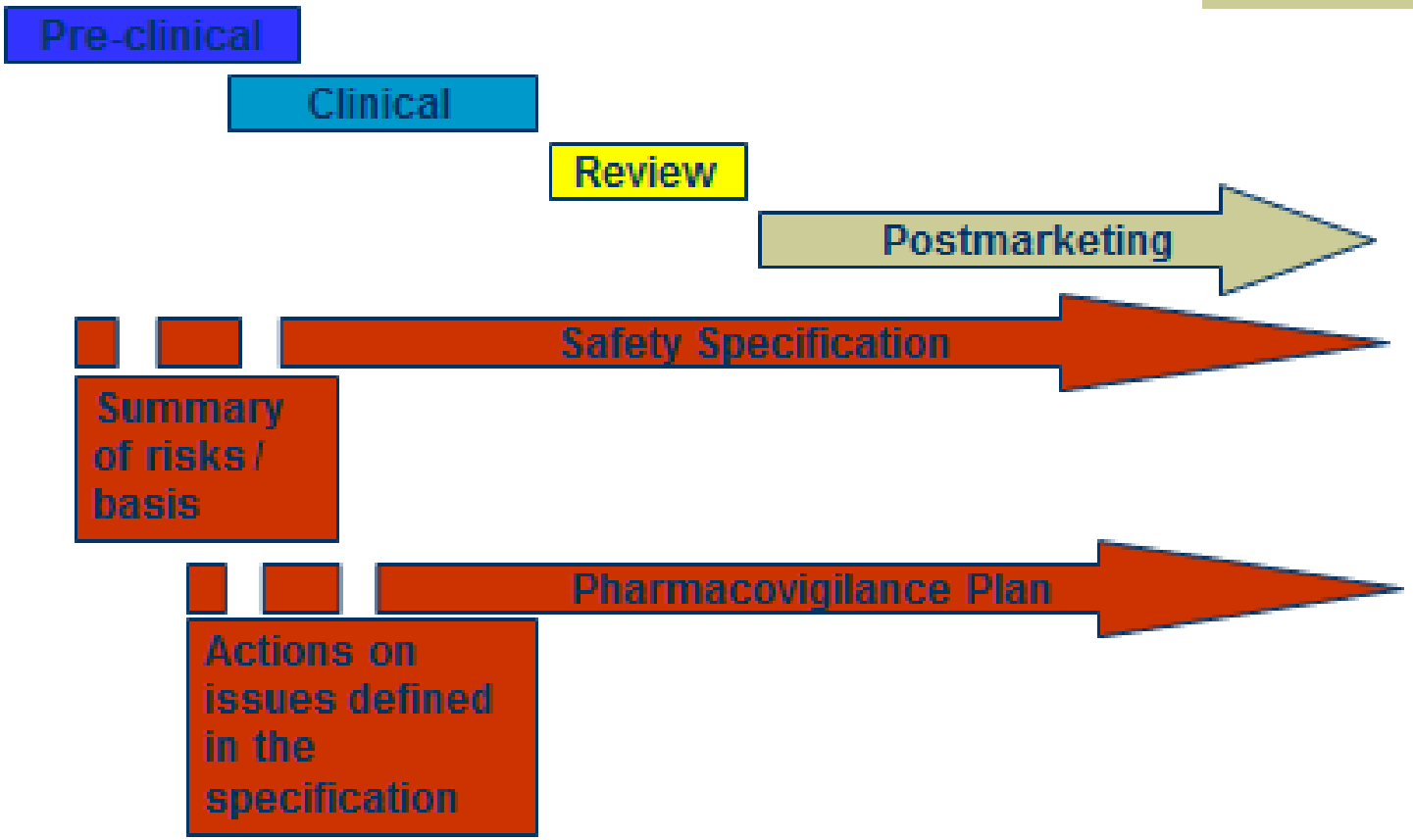
- ***Contemporary drug development*** is a **complex process** that is conventionally divided into **preclinical research** and a number of **clinical development** phases;

- A following figure illustrate these two main steps:
- **I.Preclinical Development**
- **II.Clinical Development**

FACTORII CE DETERMINĂ ASIGURAREA CALITĂŢII MEDICAMENTELOR



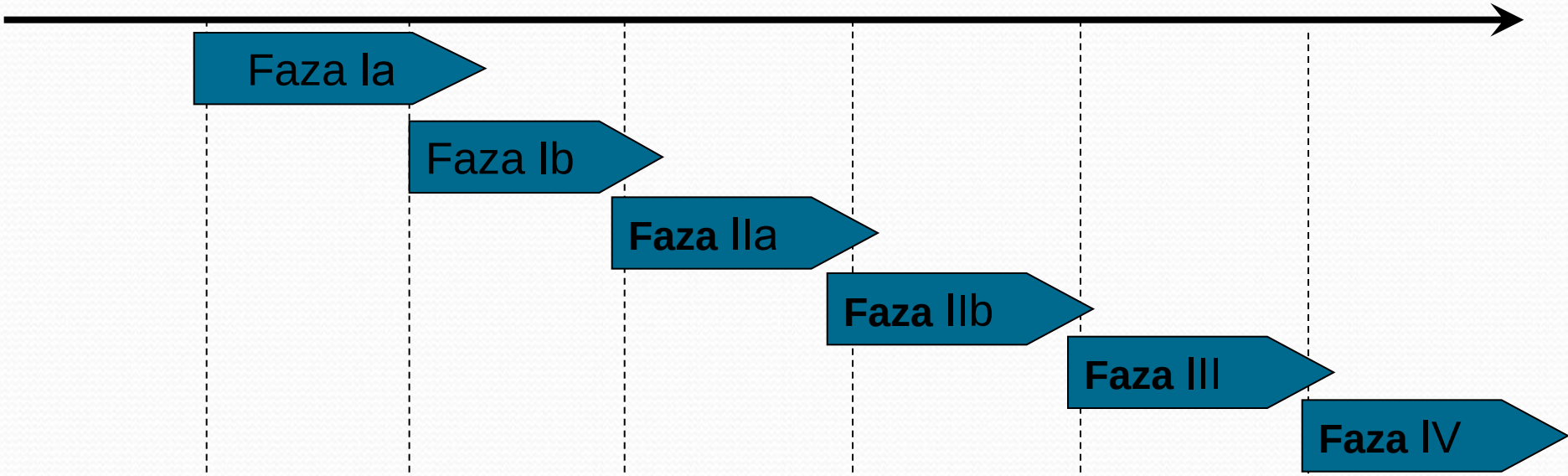
Schematic Overview



DEFINIŢIE Directiva CE 2001/83/EC, Anexa 1, P. 4

STUDIUL CLINIC - orice investigaţie făcută asupra unui subiect uman cu intenţia de a descoperi sau verifica efectele farmacocinetice și/sau farmacodinamice ale unui produs de investigat și/sau de a constata reacţiile adverse ale unui astfel de produs, și/sau de a studia absorbția, distribuția, metabolismul și excreția produsului investigat cu **scopul constatării siguranței și/sau eficacității** acestuia.

Indicatorii de bază în funcţie de Faza SC



Numărul de pacienţi	40-60	30-50	50-200	200-500	500-<1000	> 10000
Durata SC	6 luni	6 luni	9 luni – 2 ani	2 – 3ani	2 - > 5 ani	2 - > 4 ani

(Rang H.P., 2006)

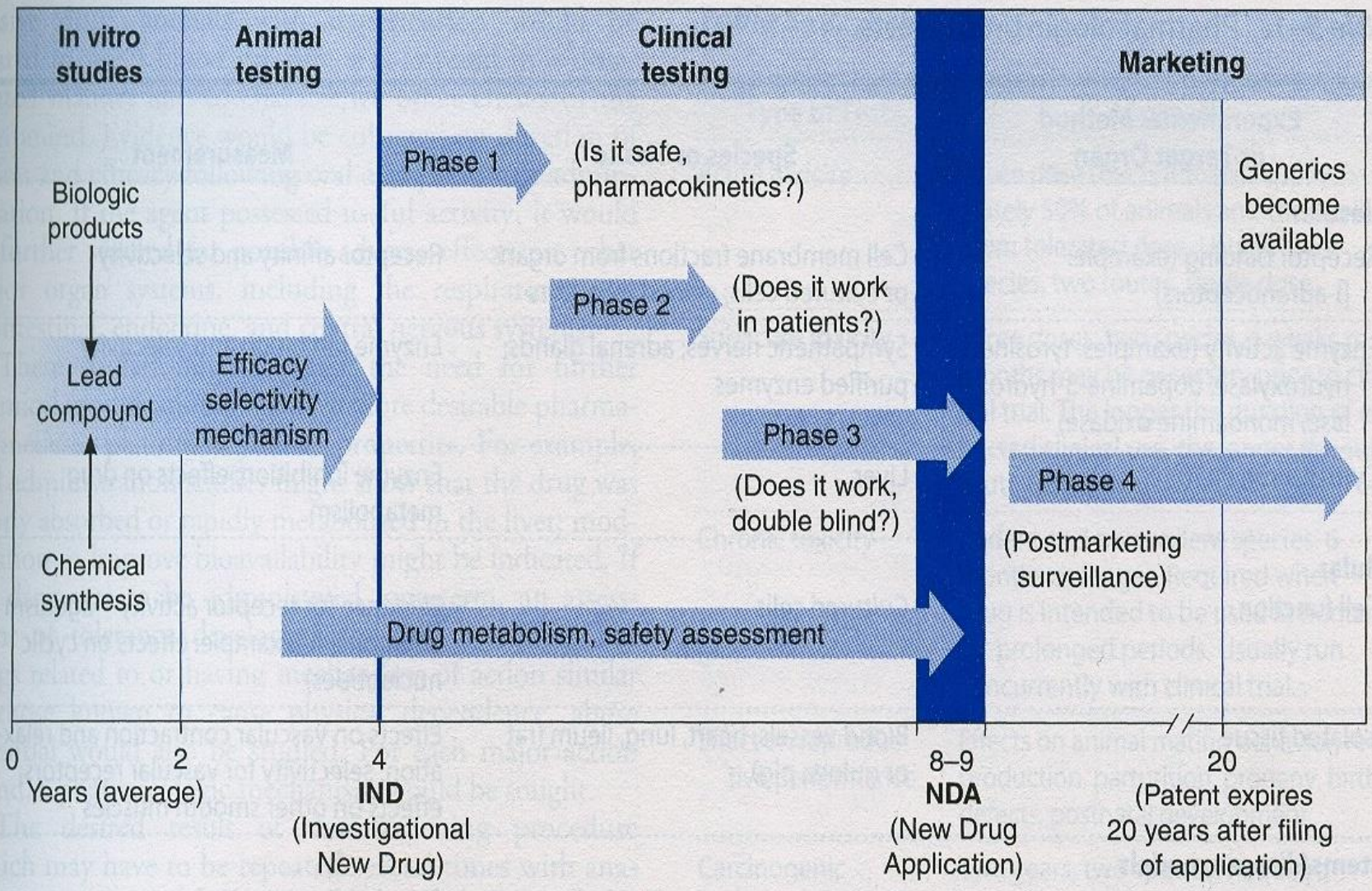


Figure 5–1. The development and testing process required to bring a drug to market in the USA. Some of the requirements may be different for drugs used in life-threatening diseases.

SCURT ISTORIC al SC

- 1937 – Compania M.E. Masengil a elaborat o formă farmaceutică pediatrică, lichid oral, cu conţinut de SULFANILAMIDE (solvent – dietilenglicol) – 107 cazuri de deces, în special copii.
- 1947 – Codul Nurnberg (în rezultatul procesului Medicilor Germaniei Naziste)
- 1959-1961 – Tragedia cu Talidomida – 10000 cazuri de malformaţii (focomelie) şi decese.
- 1964 – Declaraţia de la Helsinki, cu rectificările ulterioare, ultima – Edindurg, octombrie 2000.
- 1930-1972 – SC "Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male". Studiu iniţiat în SUA în vedere studierii evoluţiei tabloului clinic şi rezultatelor de laborator la pacienţii cu sifilis netrataţi.

REPERE

- The ***thalidomide tragedy*** provided an major impetus for developing a number of NIH-funded academic centers of excellence of **clinical pharmacology**.
- **NIH = National Institutes of Health**
- **FDA = Food and Drug Administration**
- In 1932, **Paul Martini** published a monograph: Methodology of Therapeutic Investigation, that summarized his experience in **drug evaluation** and probably entitles him to be considered the **"first clinical pharmacologist"**.

- A great challange for the pharmacologists and physicians was ***adverse drug reaction*** (**ADR**) to **thalidomide** – *"an inofensive anxiolytic and antivomiting drug"*;
- Few drugs have focused as much public attention on problem of ADRs as did **thalidomide**, which was first linked in 1961 to catastrophic outbreaks of ***phocomelia*** by Lenz in Germany and McBride in Australia.

Thalidomide disaster

SCURT ISTORIC AL SC

- 1975 – termenul GCP este propus de către OMS
- 1977 – FDA propune un șir de reguli care determină efectuarea SC-GCP- Standard științific internațional al calității și eticii SC, destinat proiectării, înregistrării și raportării SC în care sunt implicați subiecți umani.
- 1986-1990 – Anglia, Franța, Germania, Spania, Australia și Japonia, de asemenea, au elaborat propriile standarde GCP.
- 1990 – ICH (UE, SUA, Japonia) - unificarea și armonizarea cerințelor față de autorizarea de punere pe piață și elaborarea produselor medicamentoase noi.

Ce presupune GCP?

Good Science

Ethical

Monitoring

safety

Training

Quality

SOPs/OGs

Honest

GxPs

Efficacy

Credible data

protection of rights

Reguli de Bună Practică în SC

- Drepturile, siguranța și starea de bine a subiecților unui SC sunt puse înaintea oricărui interes științific sau al societății.
- Fiecare persoană implicată în efectuarea SC trebuie să fie CALIFICATĂ.
- SC trebuie să se bazeze pe principii ETICE în toate aspectele.
- Toate informațiile nonclinice și clinice disponibile despre PI trebuie să fie adecvate pentru a argumenta SC propus.

Reguli de Bună Practică în SC

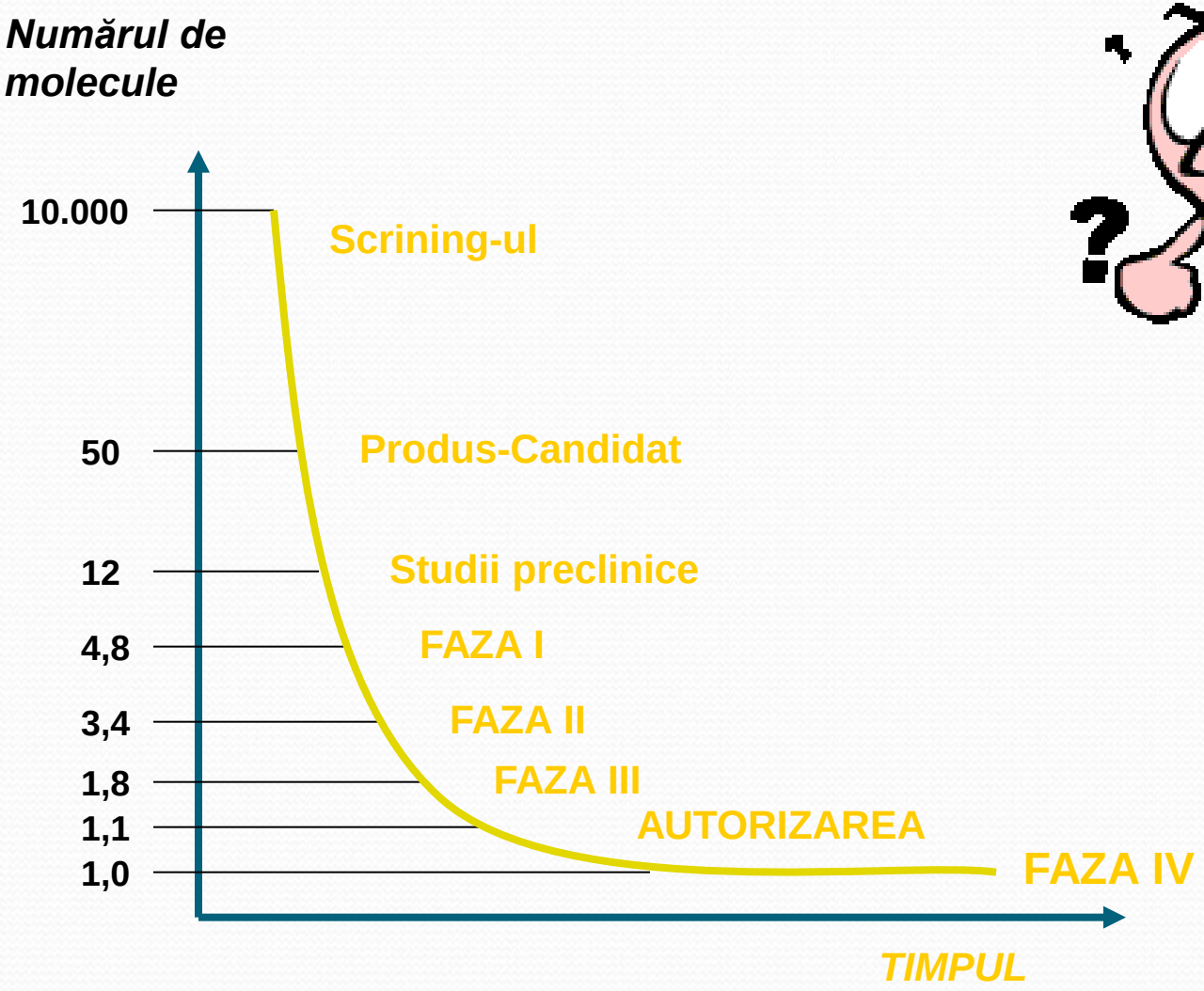
- SC trebuie să fie efectuate în concordanță cu Declarația de la Helsinki asupra principiilor etice ale cercetării care implică subiecți umani, adoptată de Adunarea Generală a Asociației Medicale Mondiale.
- Protocolul SC trebuie să conțină definirea criteriilor de includere și de excludere a subiecților care participă la SC, monitorizarea și politica de publicare a datelor.
- Înregistrarea, gestionarea și depozitarea informației despre SC – în așa mod ca să poată fi raportate, interpretate și verificate (cu păstrarea confidențialității subecților participanți la SC).

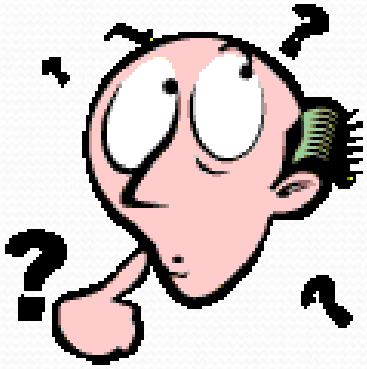
Nivelul veridicităţii datelor (în descreştere)

- SC Randomizat Controlat
- SC Nerandomizat Controlat
- SC Nerandomizat comparat cu datele existente (Control istoric)
- SC Cohortă
- SC “Caz-Control”
- SC Încrucișat
- SC Observator
- Descriere de cazuri clinice concrete

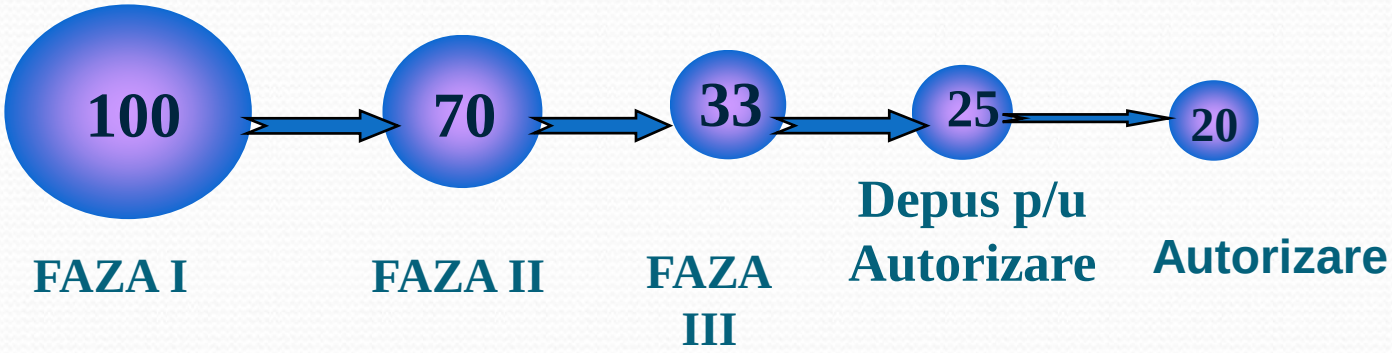
Li Wan Po, 1998

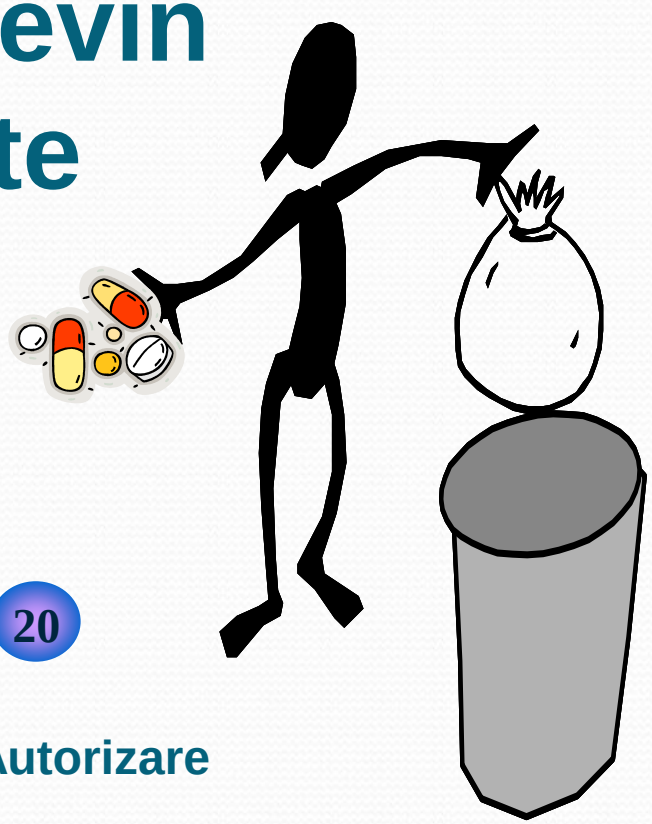
ELABORAREA UNUI PRODUS NOU





Majoritatea moleculelor cercetate nu devin medicamente





Costul şi Riscul elaborării unui produs inovator

- Din **1999 până în a. 2005 cheltuelile medii pentru imlementarea unui produs nou au crescut de la $1.1 până la $1.7 miliarde (Bain and Co., 2003)**

- **În anii 90 relativitatea succesului la etapa SC constituia 1 din 8, actualmente - 1 din 13 produse de investigat**

- **Numai 1 produs din 6 produse autorizate acoperă cheltuelele investite**

CALITĂŢILE UNUI PRODUS INOVATOR

- **Eficacitate înaltă şi Siguranţă în tratamentul unei anumite patologii**
- **Asigurarea rezultatului tratamentului vs de Cost** (costul curei anuale de tratament pentru un pacient cu hepatita cronică C cu pegInterferon în combinaţie cu Ribaverin- 20155 $ vs eficacitate 46 %)
- 95 % din produsele oncologice inovatoare elaborate nu ajung să fie lansate pe piaţă – dificultăţi în aprecierea rezultatelor obţinute la etapa preclinică şi extrapolarea rezultatelor la om (Cancer Research UK, 2005).

Conform datelor OMS, pentru 75% din patalogiile cunoscute, lipseşte un tratament adecvat

Delimitările SC

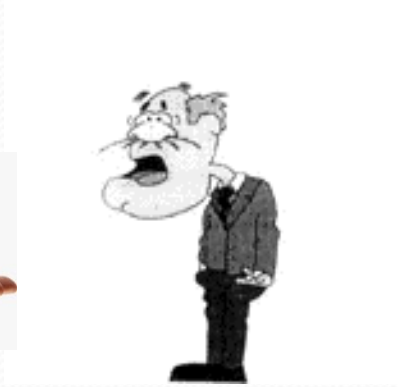
- Condiţii diferite în SC şi practica medicală reală
- Nu sunt luate în consideraţie patologiile curente
- Nu participă copiii, gravidele, vârstnicii
- Imposibil de cuantificat pe deplin profilul siguranţei produsului de investigat
- Nu se studiază rezultatele economice şi sociale îndepărtate ale utilizării produsului de investigat

Criteriile de Includere / Excludere VÂRSTNICII

- Vârstnicii constituie cca 18% din populaţie, însă administrează 45% din medicamentele prescrise de medici

- Incidenţă înaltă a patologiilor concomitente
- Afecţiuni hepatice şi/sau renale

- Particularităţi ale farmacocineticii



Studiu clinic:
Criteriile de Includere / Excludere
COPII

- **Aproximativ 50-75% de produse medicamentoase pediatrice nu sunt cercetate adecvat în vederea furnizării informaţiei precise în prospectul pacientului**
- **Cca 46% medicamente în Anglia se administrează copiilor fără indicaţia din prospect**
- **Administrarea "off-label" sporeşte riscul RA, intoxicaţiilor (riscul relativ constituie 3,44)**

Drug safety, 2004; 27(8): 535-554

Sponsor

Investigator

Pacientul

SC

Autorităţile de Reglamentare

Comitetul de Etică

Instituţiile Publice

Problema inofensivității remediilor medicamentoase are un impact serios asupra sănătății populației și este determinată de:

- creșterea numărului de medicamente cu activitate biologică sporită, ce implică nemijlocit și extinderea utilizării lor;
- sensibilizarea sporită a populației la substanțele chimice și biologice;
- pericolul datorat utilizării iraționale și necontrolate a remediilor medicamentoase;
- riscul de utilizare a remediilor contrafăcute și substandarde;
- interacțiunile periculoase dintre 2 sau mai multe medicamente.

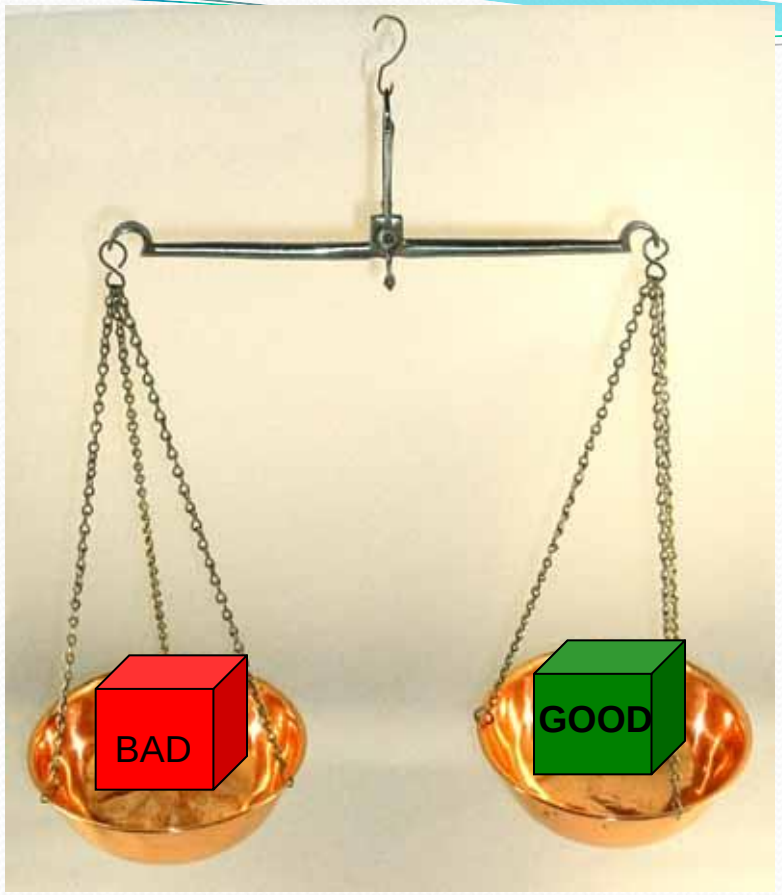
All Drugs are Dangerous

No Drugs are Dangerous if used properly

Some drugs have a low therapeutic ratio

Some drugs have a low incidence of horrendous effects

Some drugs are dangerous in acute poisoning but not when used therapeutically



The most dangerous drugs have the greatest potential for benefit

Some adverse effects occur after a delay or after stopping

How dangerous a drug is depends on the skill of the prescriber

Some adverse effects can be predicted if you know the pharmacology (Type A); some are not (Type B)

Problemele determinate de farmacoterapie

- Prezența indicațiilor - Lipsa FT
- Selectarea incorectă a M
- Posologie incorectă (doză insuficientă)
- Supradozare
- Pacientul nu administrează M
- Efecte secundare, reacții adverse
- Interacțiuni cu alte M, alimente, băuturi, interferarea testelor de laborator
- Polipragmazia
- Administrarea M fără indicații terapeutice / Abuz medicamentos

Cauzele farmacoterapiei iraţionale

- *IMSP: șarja crescută asupra personalului, insuficiența monitorizării farmacoterapiei, vacansii.*
- *Aprovizionarea: deficit de M, termenul de valabilitate, medicamente contrafăcute, substandarde.*
- *Organele de Reglementare: dificultatea coordonării administrării M.*
- *Compania Farmaceutică: atitudinea față de M*

  Medicament = Marfă, publicitate agresivă, salarizarea medicilor.

Cauzele farmacoterapiei iraţionale

- *Pacientul: informație eronată despre medicament, opinie greșită, speranță exagerată.*
- *Medicul/ Farmacistul: lacune în instruire, inaccesibilitate la informație obiectivă, exagerarea experienței proprii, opinie eronată, hiperbolizată despre eficiența preparatului.*

- Dezvoltarea impetuoasă a farmacologiei a determinat apariţia succesivă a unor ramuri ce au cuprins variate aspecte ale acestei disciplini:
- · farmacologia experimentală şi biochimică
- · farmacologia clinică
- · farmacoeconomia
- · farmacologia socială
- * farmacoepidemiologia şi farmacovigilenţa

Farmacovigilenţa

- sistem ce asigură depistarea, colectarea, analiza, înregistrarea, validarea şi evaluarea sistematică a reacţiilor adverse la medicamente.

- **Farmacoepidemiologia** -

ramură a farmacologiei clinice ce reprezintă studiul administrării şi al efectelor medicamentelor la grupe populaţionale.

- **Obiectul de studiu:**

- evoluţia reacţiilor adverse şi corelaţiile cu consumul de medicamente
- tipurile reacţiilor adverse şi tendinţele fenomenelor farmacotoxicologice, ţinând seama de caracteristicele particulare ale consumatorilor şi de condiţiile mediului natural şi sociocultural
- legile generale ale procesului epidemiologic medicamentos, etc.

- Câmpul caracteristic de preocupare al **farmacoepidemiologiei** este studiul **reacţiilor adverse la medicamente.**

- **Organizația Mondială a Sănătății definește ca reacție adversă orice răspuns la un medicament ce este dăunător și nedorit și care apare la doze prescrise pacientului pentru prevenția, diagnosticul și tratamentul unor boli.**

- În cazul reacţiilor adverse la medicamente, se includ toate consecințele neterapeutice ale medicamentului cu excepţia:
- greşelilor terapeutice
- intoxicației ocazionale
- intoxicației voluntare
- abuzului de medicamente

- Este important faptul că reacţiile adverse apar la administrarea **dozelor terapeutice**.

Definiţia include:

- efecte secundare previzibile sau neprevizibile
- interacţiuni medicament/medicament
- consecinţele existentei în organism a unor căi metabolice
- farmacogenice alterate
- alterarea ecosistemului tisular (mediu vaginal sau intestinal
- după administrarea unor doze mari de antibiotice)
- apariţia unor manifestări clinice exagerate legate de
- administrarea specifică a unui medicament
- apariţia de aspecte clinice specifice aberante datorate
- medicamentului.
-
- **Definiţia dată de OMS este extrem de variabilă şi largă, incluzând în mare parte şi termenul uzual de efecte secundare.**

TIPURILE REACŢIILOR ADVERSE LA MEDICAMENTE

I. Reacţii adverse de tip A

- Sunt reacţii ce rezultă dintr-o ***acțiune farmacologică*** normală, dar
- ***exagerată***, la administrarea unui medicament în doze terapeutice.
- **2.** Pot apărea la trei categorii de pacienţi:
- cei neobișnuit de susceptibili la acţiunea medicamentului, situaţi în
- extremitatea stângă a curbei Gausa;
- pacienţi ce au primit o doză mai mare de medicament decât se
- administrează în mod obișnuit;
- pacienţi care au primit o doză convenţională de drog, dar au o
- capacitate redusă de a-l metaboliza sau excreta (la care apare deci un
- nivel anormal de crescut de medicament).
- **3.** Sunt ***previzibile,*** pe baza cunoștințelor anterioare despre farmacologia
- medicamentului respectiv.
- **4.** Sunt de obicei ***dependente de doză*** (frecvența lor crește cu mărirea
- dozei, iar diminuarea dozei ameliorează simptomele).
- **5.** Au ***incidența*** și ***morbiditatea ridicată*** **(1:100)**, dat ***mortalitatea mică***.
- Exemple:
- - bradicardia la administrarea unui betablocat;
- - hemoragia la anticoagulante.
-

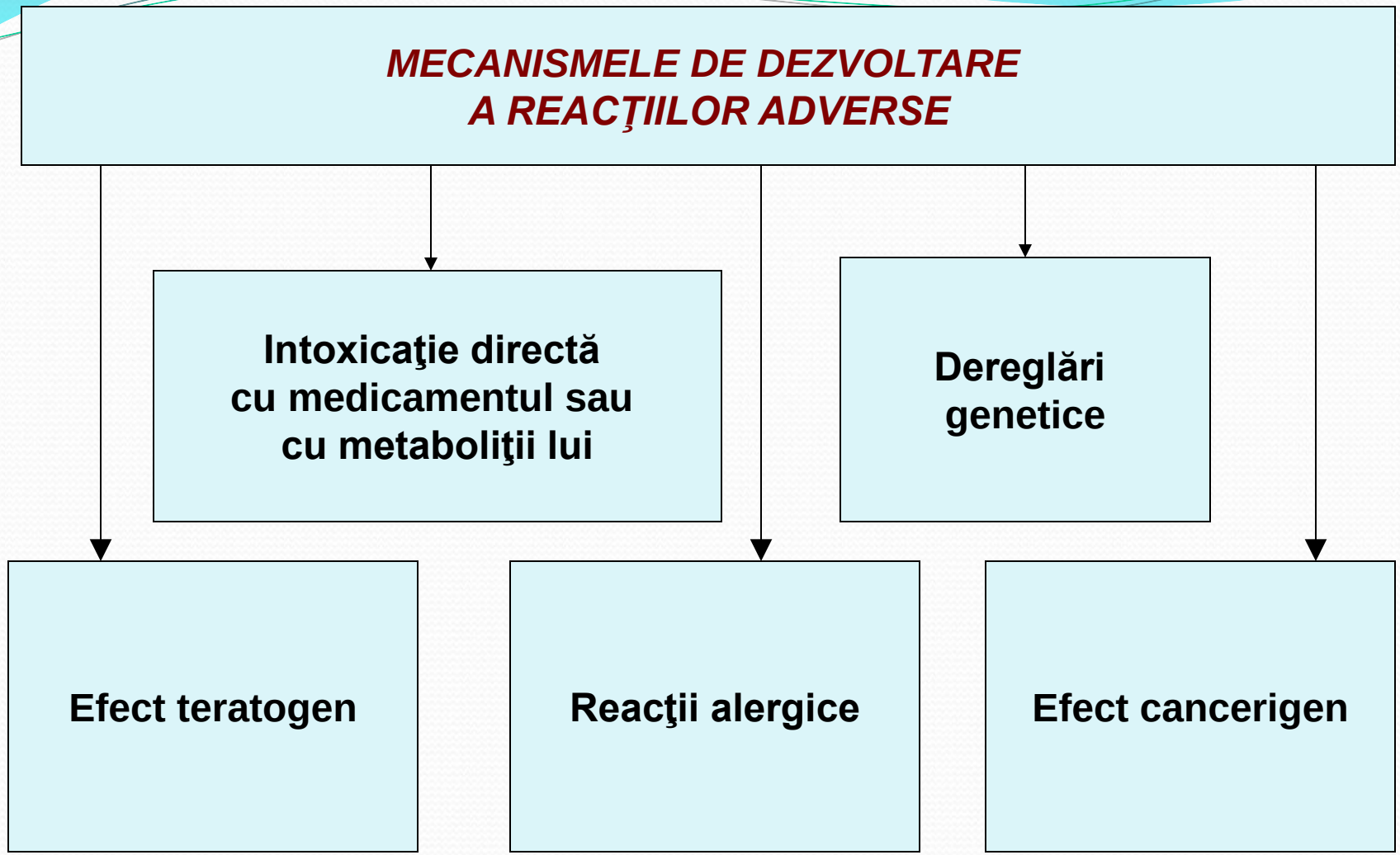
II. Reacţii adverse de tip B

- 1. Sunt reacţii complet ***aberante***, neanticipate de acţiunile farmacologice
- cunoscute ale unui medicament atunci când este administrat în doze
- terapeutice.
- 2. Sunt de obicei ***imprevizibile***, nefiind observate în cursul programelor
- convenționale de screening farmacologic și toxicologic.
- 3. Deși incidența și morbiditatea sunt de obicei mici **(1:1000)**,
- ***mortalitatea*** este ridicată.
- 4. Nefiind legate de doză, nu sunt ameliorate de scăderea ei; pentru
- aceasta este obligatorie sistarea completă a medicamentului.
- Exemple:
- - hipertermia malignă la anestetice;
- - reacţiile imunologice sau alte reacţii ideosincrazice.
- Acest tip de reacţii reprezintă ţinta majoră a studiilor
- farmacoepidemiologice despre reacţiile adverse la medicamente.
-
- **III. Reacţii adverse de tip C – dependența medicamentoasă**
- (reacţie adversă de suspendare)
- **IV. Reacţii adverse de tip D – cancerigenitate, mutagenitate**
- **teratogenitate**

Alphabetic classification of types of adverse drug effects

Type	Type of effect	Definition	Examples
A	Augmented pharmacologic effects	Adverse effects that are known to occur from the pharmacology of the drug, and are dose-related. They are seldom fatal and relatively common	Hypoglycemia due to insulin injection Bradycardia due to β adrenoceptor antagonists Hemorrhage due to anticoagulants
B	Bizarre effects	Adverse effects that occur unpredictably and often have a high rate of morbidity and mortality. They are uncommon	Anaphylaxis due to penicillin Acute hepatic necrosis due to halothane Bone marrow suppression by chloramphenicol
C	Chronic effects	Adverse effects that only occur during prolonged treatment and not with single doses	Iatrogenic Cushing's syndrome with prednisolone Orofacial dyskinesia due to phenothiazine tranquilizers Colonic dysfunction due to laxatives
D	Delayed effects	Adverse effects that occur remote from treatment, either in the children of treated patients, or in patients themselves years after treatment	Second cancers in those treated with alkylating agents for Hodgkin's disease Craniofacial malformations in infants whose mothers have taken isotretinoin Clear-cell carcinoma of the vagina in the daughters of women who took diethylstilbestrol during pregnancy
E	End-of-treatment effects	Adverse effects that occur when a drug is stopped, especially when it is stopped suddenly (so-called withdrawal effects)	Unstable angina after β adrenoceptor antagonists are suddenly stopped Adrenocortical insufficiency after glucocorticosteroids such as prednisolone are stopped Withdrawal seizures when anticonvulsants such as phenobarbital or phenytoin are stopped

Fig. 6.4 An alphabetic classification of adverse drug effects.



Căile de bază de dezvoltare a reacţiilor adverse la remediile medicamentoase după V.V. Celţov, 1998

CLASIFICAREA COMPLICAŢIILOR TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS

1. **Complicațiile terapiei medicamentoase cauzate de supradozarea remediilor medicamentoase:**

   supradozarea absolută,
   supradozarea relativă a PM;

2. **Complicațiile provocate de efectele adverse specifice și nespecifice și proprietățile organotrope ale remediilor :**

   neurotoxică, hepatotoxică, hematotoxică,
   nefrotoxică, ulcerogenă, cancerogenă,
   embriotoxică, fetotoxică, teratogenă, etc.;

3. **Complicațiile cauzate de hipersensibilitatea bolnavilor:**

   reacții imunoalergice de tip imediat, citotoxice,
   cu participarea complexelor imune,
   tip întârziat tardiv etc.

4. **Complicațiile cauzate de factorii genetici*:***

   idiosincrazia, enzimopatiile,
   inducția și supresia enzimelor metabolice hepatice.

5. **Complicațiile cauzate de administrarea repetată a medicamentelor:**

   cumularea, deprinderea sau toleranța, tahifilaxia.
   dependența medicamentoasă,

6. **Complicațiile manifestate prin suspendarea tratamentului medicamentos:** ***fenomenul rebound (de suspendare), fenomenul de lipsă,***

7. **Complicațiile manifestate prin reacția de acutizare:** ***bacterioliză.***

8. **Complicațiile cauzate, de dereglările capacităților imunobiologice ale macroorganismului:**
   suprainfecția,
   recidivul infecțiilor,
   disbacterioza,
   candidomicoza,
   aspergiloza medicamentoasă etc.

9. **Complicațiile cauzate de interacțiunile medicamentoase:**
   farmaceutice și farmacologice (de ordin farmacocinetic și de ordin farmacodinamic).

10. **Complicațiile cauzate de autotratamentul răspândit.**

11. **Complicațiile cauzate de medicamente falsificate** ***(contrafăcute).***

1. ***Supradozarea absolută*** – rezultatul greșelii medicului;

- administrării ocazionale;
- administrării conștiente a dozelor mari.

2. ***Supradozarea relativă*** – acțiunea adversă toxică a PM la utilizarea în doze terapeutice. Acesta poate fi:

Retenția metabolizării PM în :

- IH sau IR (maladii de acestor sisteme)
- la nou-născuți (cloramfenicolul → lipsa glucuronoconjugării → sindromul cenușiu (până la 2 luni)
- vârsta înaintată (constipații, metabolizare redusă etc.),
- hipoalbuminemii (hemoragii, combustii, subnutriție etc.),
- enzimopatiile – acatalazia (apă oxigenată), 6-fosfat-dehidrogenază (nitrofurani, sulfanilamide etc.)
- interacțiuni medicamentoase: la utilizarea PM inhibitoare ai enzimelor microsomiale (cimetidina, codeina, etilmorfină),
- Afinitatea crescută a PM față de proteine plasmatice la asocierea mai multor RM.

Complicaţiile provocate de efectele adverse specifice şi nespecifice şi proprietăţile organotrope ale PM

Acţiunea adversă şi toxică se manifestă la persoanele cu premize respective:

1) Neurotoxică (dereglările funcţiei SNC):

- convulsii (analeptice, anestezice locale, anticolinesterazice);
- depresii (hipnoticele, neuroleptice, anestezice generale);
- nevrite (nitrofuranele, sulfanilamidele);
- atrofia nervilor optici (enteroseptol, mexaza, ac. nalidixic),) etc.;

2) Hepatotoxică (maladiile ficatului):

- hepatită (corticosteroizi, AINS, anticoncepţionale, halotanul, nitrofuranele, sulfanilamidele);
- steatoză (androgenii, tetracicline, eritromicina, co-trimoxazol, barbiturice, unitiol, alcool etilic, cloralhidrat etc.);
- colestază şi icter (anabolice steroidiene, androgeni, estrogeni, tetracicline, co-trimoxazol, eritromicina);

3) Nefrotoxică

- IRA (sulfamide, aminoglicozide, cefalosporine, polimixine, indometacina, compuşii: aurului, bismutului, mercurului);
- nefropatii (peniciline, cefalosporine, aminoglicozide, polimixine, paracetamol, ac. acetilsalicilic, fenilbutazona);
- calculi (triamteren, acetazolamida, alopurinol, sulfamide, Vit D - doze mari).

4) **Ulcerogenă** (în anamneză ulcer gastro-duodenal): glucocorticoizi, AINS, PAS, citostatice, spironolactona, sulfamide, tetracicline

5) **Osteopatii medicamentoase- provocate de:**

- **glucocorticoizi**

a) prin micşorarea formării matricii proteice osoase,

b) prin resorbţia matricii deja formate (în urma catabolismului);

c) prin demineralizarea osului.

- **tetracicline** –prin inhibiţia sintezei proteinelor→dereglarea dezvoltării scheletului şi dinţilor la copii. Se suprimă creşterea oaselor în lungime, se colorează dinţii în gri-cafeniu, galben, hipoplazia smalţului, carie dentară.

Contraindicat la gravide, în per. alăptare, copii până la 8-14 ani.

- **heparină** – e cauzată de:

a) inhibiţia formării substanţei osoase de novo;

b) resorbţia sporită a osului.

Tratamentul anabolice steroidiene, săruri de calciul, iar la glucocorticoizi + alimentaţie proteică.

6) Teratogenă (Ereditatea poligenică este factorul important, care determină sensibilitatea embrionară la remediile cu risc teratogen. Iată de ce malformaţiile nu întotdeauna apar la utilizarea PM cu risc înalt).

După riscul apariţiei RA embriotoxice şi teratogene PM pot fi clasificate în următoarele grupe:

1. **PM cu risc înalt,** care necesită întreruperea gravidităţii.

Citostaticile (*metotrexat, ciclofosfamida, fluoruracil* etc.). Dereglând metabolismul ac. folic → la efectul embriotoxic sau teratogen (malformaţii în regiunea feţei, dereglarea formării ţesutului osos).

Antimicotice şi antibiotice anticanceroase (actinomicina, rubomicina).

Imunodepresante (azatioprina) la fel influenţează celulelor sexuale (adică încă pînă la fecundare).

NB. Acţiunea PM se menţine pînă la 3 luni la bărbaţi şi 6 -12 luni la femei.

2. **PM cu risc considerabil, utilizarea căror în primele 3 -10 săptămâni de graviditate pot fi cauza morții embrionului și/sau avortului spontan:**

- ***Antibioticele*** *(aminoglicozide, tetracicline, rifampicina);*
- ***Antiprotozoice*** *– prep. aminochinolinei, chininei;*
- ***Anticonvulsivante*** *– (fenitoina, carbamazepina);*
- ***Antiparkinsoniene****;*
- ***Neurolepticele, Prep. Litiului;***
- ***Glucocorticoizii; Antitiroidiene.***
- ***Antidiabeticele orale;***
- ***Anticuagulantele inditecte,***
- ***AINS, Alcoolul etilic;***

3. **PM cu risc moderat:**

- ***Sulfanilamide antimicrobiene;***
- ***Tranchilizante,***
- ***Hormonii sexuali (estrogenii);***
- ***Metronidazol;***

3. Complicaţiile cauzate de hipersensibilitatea bolnavilor:

1) ***reacţii alergice acute*** **(30-60 min) - şocul anafilactic:**

peniciline, vaccinuri, iodul, prep. organice, procaina, tetracaina, Vit B1, ac. acetilsalicilic, difenhidramina, sulfamide, furosemid, PAS, ACTH

2) ***subacute*** **(1-24 ore): urticaree, demul Quincke, astmul bronşic, purpura vasculară etc.**

3) ***tip întârziat*** **(1-10 zile) - trombocitopenie, agranulocitoză, boala serului, febra medicamentoasă, etc:**

heparina, iodul (săruri), salicilaţii, peniciline, streptomicine, sulfamide

4. Complicaţiile cauzate de factorii genetici:

Idiosincrazia - se manifestă prin efecte toxice netipice la doze mici din cauza lipsei fermentului necesar pentru metabolizarea lui.

- **Insuficienţa de glucozo-6- fosfatdehidrogenaza → anemie hemolitică la utilizarea PM cu activitate oxidantă înaltă (8-10 % popul. negroidă şi mediteraiană):**

  Sulfanilamidele (sulfadimezina)

  Nitrofuranele (nitrofurantoina)

  analgezice antipiretice (ac. acetilsalicilic, aminofenazona)

  antituberculoasele (PAS-ul)

  antibiotice (cloramfenicolul, amfotericina B)

  vit K.

- **Insuficienţa pseudocolinesterazei - 1:2500 albi (lidocaina, suxametoniu)→ efecte toxice: pierderea cunoştinţei, inhibarea respiraţiei, convulsii clonice-tonice etc.**

5. Complicaţiile cauzate de administrarea repetată a medicamentelor:

Dependenţa medicamentoasă este o stare de intoxicaţie cronică, caracterizată prin necesitatea de folosire a unor toxice sau medcamente. Deosebim 4 trăsături, care definesc dependenţa:

- ***dependenţa psihică,*** **adică necesitatea de ordin psihologic;**
- ***toleranţa*** **–**diminuarea progresivă a efectului la repetarea administrării, necesitând creşterea dozei;
- ***dependenţa fizică*** **–** necesitatea de a continua utilizarea pentru evitarea dereglările sistemice – s-mul de abstinenţă (palpitaţii, ↓TA, anorexie, diaree).

Potenţial mare: analgezice opioide, barbiturice, benzodiazepine amfetamina, alcoolul;

Potenţial mic: lizergida, canabinoide, tutun, cafea.

Toleranţa – poate avea explicaţie f-cinetică şi f-dinamică.

Ex: hipnotice face ca aceeaşi doză să realizeze progresiv concentraţii sanguine mici datorită inducţiei enzimatice. Pe de altă parte scade reactivitatea neuronilor ca urmare a unor mecanizme adaptive.

6. Complicaţiile manifestate prin suspendarea tratamentului medicamentos:

1. Fenomenul rebound (de suspendare)- **reprezintă complexul de simptome, care se dezvoltă la întreruperea bruscă a adminstrării lui după utilizare îndelungată, de obicei în doze mari.**

Fenomenele de abstinenţă care apar la persoanele cu dependenţă medicamentoasă reprezintă o varietate **a s-mului rebound:**

- Antihipertensive (clonidina, β-AB); Psihotrope (barbiturice, BD);
- Preparate hormonale (glucocorticoizi, tireoidinei);
- H2- blocante (cimetidina); Anticoagulante indirecte (varfarina).

Pentru profilaxia riscului apariţiei fenomenului rebound se recomandă reducerea treptată a dozelor PM.

Ex: **La utilizarea glucocorticoizilor (cîte 40 mg prednizolon) deja peste 5-7 zile de tratament se poate manifesta insuficienţa suprareno-hipofizar, de aceea reducerea dozelor se face căte 0,5-5 mg fiecare 3-7 zile.**

2. Fenomenul de lipsă reprezintă -

7. Complicaţiile cauzate, de dereglările capacităţilor imunobiologice ale macroorganismului:

- *suprainfecţia,*
- *recidivul infecţiilor,*
- *disbacterioza,*
- *candidomicoza,*
- *aspergiloza medicamentoasă,*

<u>Disbacterioza</u> - sînt diverse dereglări ale microflorei organismului ce se dezvoltă pe fondalul aplicării chimioterapicelor (în special antibioticelor). Infecţia secundară e cauzată de infecţia nesensibilă la antibiotic (rezistenţa dobîndită).

Candidomicoza se dezvoltă la utilizarea antibioticelor cu spectrul larg de acţiune: teracicline, cloramfenicoli, β-lactamine de generaţia III şi IV. (*cu scop profilactic se administrează concomitent antifungice: ketoconazol, fluconazol, itraconazol*).

Tratamentul de lungă durată cu glucocorticoizii şi imunodepresivele a pacienţilor (↓ imunitatea) pot să se agraveze cu infecţii citomegalovirotice şi fungice ce duc la sfîrşit letal.

8. Complicaţiile manifestate prin reacţia de acutizare

Bacterioliza – liza masivă a microorganismelor sau liza rapidă a celulelor canceroase cu eliberarea unei cantităţi mari de endotoxine, microbi sau metaboliţi proteici. Aceşti factori patogeni nimerind în circulaţie, acutizează brusc maladia şi înrăutăţesc rapid starea pacientului prin colaps profund, uneori mortal.

***Ex:* - benzilpenicilina în tratamentul luesului;**

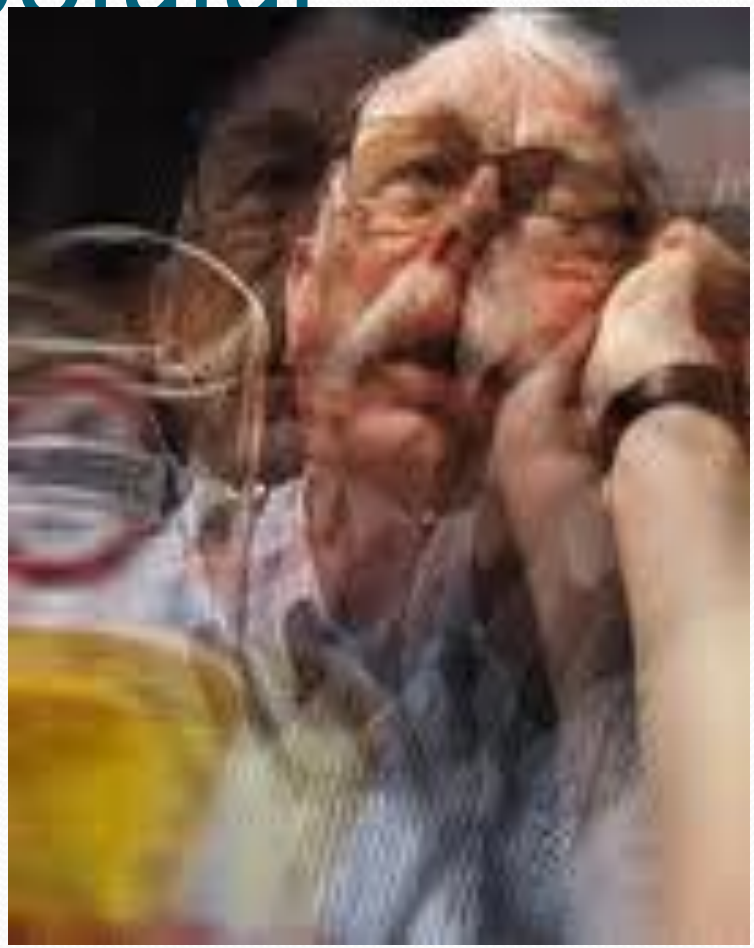
cloramfenicolul în tratamentul tifosului abdominal.

(Pentru profilaxia acestor complicaţii se recomandă diureză forţată).

Suapendarea alcoolului

Withdrawal Delirium (DTs)

- generally between 48-72 hours
- altered mental status, hallucinations, marked autonomic instability
- life-threatening



Fetal Warfarin Syndrome: infant with hypoplastic nose, flat face and low nasal bridge as well as altered calcification (Smith 1982).

ADR Effects (Coumadin Necrosis of the Leg)

Used with permission from Michelle Ehrlich, MD and eMedicine.com, Inc., 2005

ADR Effects (Erythema Multiforme)

Used with permission from Michelle Ehrlich, MD and eMedicine.com, Inc., 2005

ADR Effects (Gingival Enlargement due to Ca^{2+}-Channel Blockers)

Used with permission from Carl Allen, DDS and eMedicine.com, Inc., 2005

Metodele de Farmacovigilenţă

- Supraveghere pasivă
  - Comunicări spontane
  - Serii de cazuri
- Supraveghere intensivă
  - Studii de cohortă intraspitalicesc
  - Monitorizarea evenimentelor nedorite
  - Registrele
  - Studii clinice randomizate

Specificaţia de Siguranţă

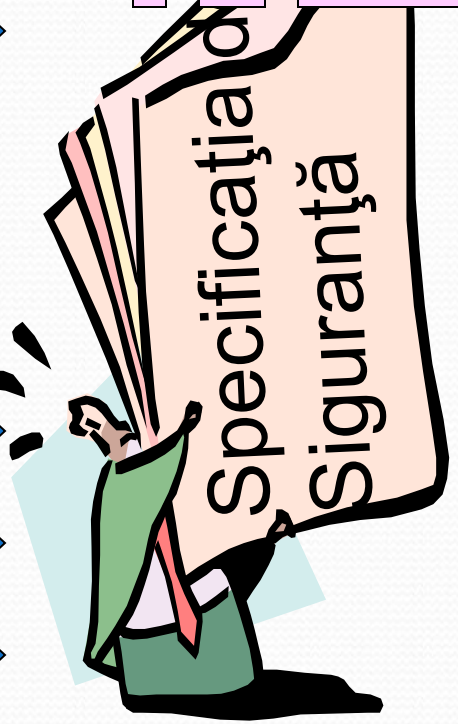
Plan de Pharmacovigileţă

Etapa Premarketing

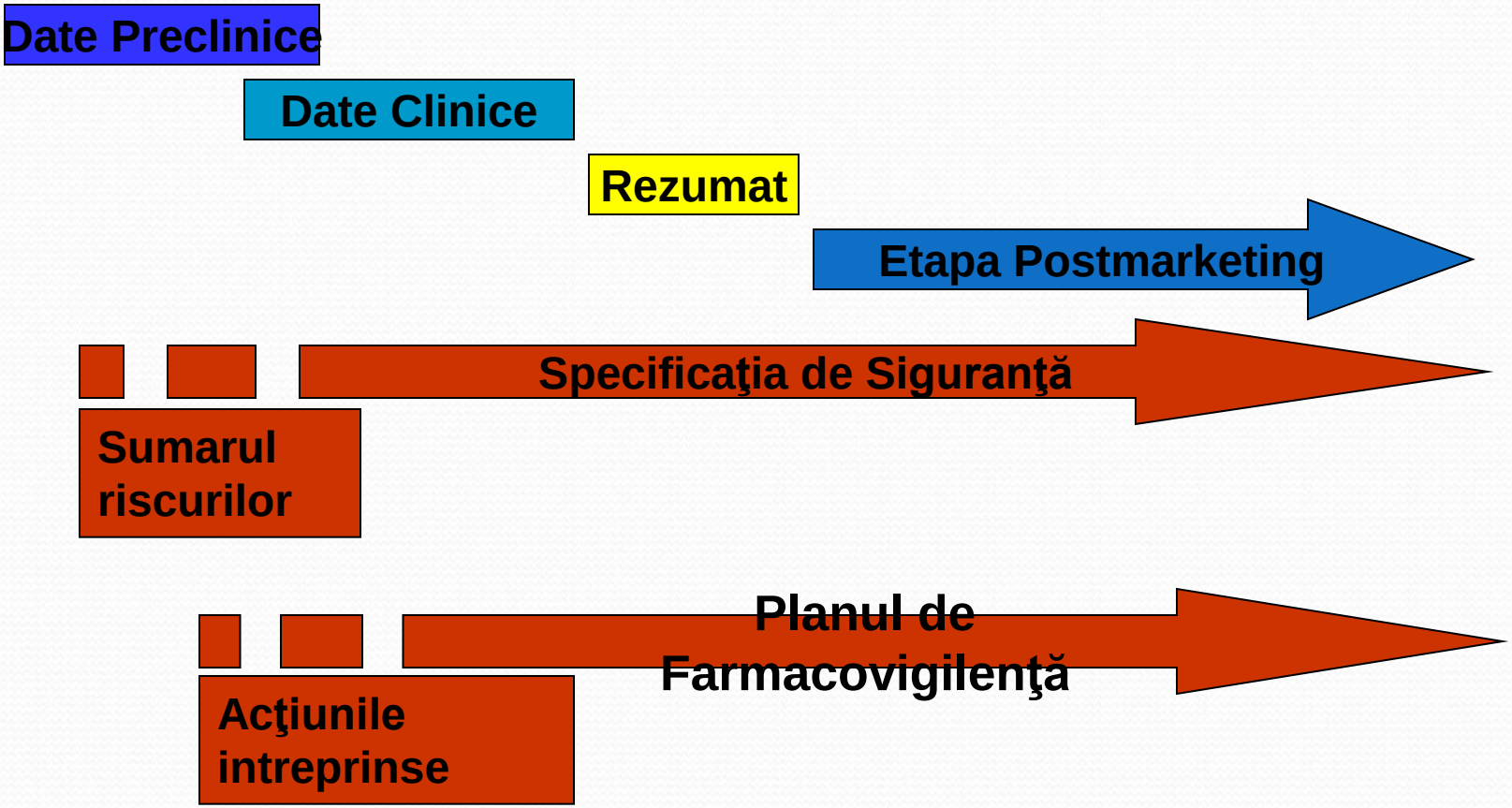
Etapa Postmarketing

CTD

2.5.5
2.5.6
2.7.4



Prezentare schematică



- Strategiile managementului Riscului trebuie elaborate şi analizate la etapa de cercetarea a medicamentului.
- Specificaţia de Siguranţă, Planul de Farmacovigileţă şi Planul de minimizare a Riscului sunt documentele de bază.
- Planificarea timpurie a managementului riscului poate preveni unele acţiuni drastice cum ar fi rechemarea produsului de pe piaţă.
- În conjuncţiune cu aplicarea instrumentele descrise poate fi acceptată autorizarea condiţionată în vederea urgentării autorizării produselor noi.

RISK MANAGEMENT

Selectarea raţională a medicamentelor.

- Principiile şi criteriile de selectare a medicamentelor personale.
- **Utilizarea rațională – include utilizarea corectă din punct de vedere terapeutic și efectiv economic a medicamentelor de către lucrătorii medicali și consumatori.**

The rational use of drugs requires that patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own individual requirements for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community.

WHO conference of experts Nairobi 1985

- **correct drug**
- **appropriate indication**
- **appropriate drug considering efficacy, safety, suitability for the patient, and cost**
- **appropriate dosage, administration, duration**
- **no contraindications**
- **correct dispensing, including appropriate information for patients**
- **patient adherence to treatment**

Utilizarea raţională

Depinde de motive obiective și subiective:

1) Prezența medicamentelor vitale;
2) Lipsa informației obiective despre medicamente;
3) Influența publicității asupra lucrătorilor medicali și pacienților;
4) Nivelul instruirii profesionale insufcient;
5) Complianța pacientului;
6) Autoritatea medicului pentru pacient.

Tipurile de utilizări iraţionale:

- Prescrierea medicamentului în cazurile când nu necesită tratament;
- Selectarea incorectă a medicamentului;
- Prescrierea preparatelor neeficace;
- Prescrierea PM cu risc înalt de RA;
- Dozarea insuficientă a medicamentului sau cura de tratament insuficientă;
- Asocieri neraţionale (cu acelaşi MA, antagoniste, care modifică cinetica preparatelor);

Direcţiile principale generale sunt:

1. **Utilizarea raţională a medicamentelor de către lucrătorii medicali;**
2. **Utilizarea raţională a medicamentelor de către pacienţi (consumatori).**

Utilizarea raţională a medicamentelor de către lucrătorii medicali:

a) **Limitarea sectorului farmaceutic de stat prin**:

- elaborarea îndreptarelor (îndrumarelor) de standarde de tratament a celor mai răspândite boli şi stări patologice la nivel de Stat;
- elaborarea listelor medicamentelor de bază (vital-importante);

b) **Utilizarea raţională a M-lor prin**:

- prescrierea reţetelor şi revizuirea listei M-lor eliberate fără reţetă (OTC);
- excluderea autotratamentului;
- reducerea polipragmaziei;
- selectarea raţională a M-lor în dependenţă de starea individuală a pacientului (medicamentelor - P);
- supravegherea M-lor (monitoringul M-lor): prezenţa lor; preţurile; comportamentul, reacţii adverse;
- elaborarea programelor didactice şi altor mecanisme efective de stimulare a utilizării raţionale a medicamentelor de lucrătorii medicali.

Cerinţele faţă de medic pentru prescrierea raţională a Medicamentelor **sunt:**

- Cunoaşterea principiilor farmacoterapiei (strategiei şi tacticii);
- Să pesede informaţia autentică şi corectă despre medicamente;
- Să cunoască tot despre preparatele – P utilizate (f-dinamia, f-cinetica, toxicologie, accesibilitatea pentru pacient);
- Să ţină cont de posibilile interacţiuni (incompatibilităţi, să evite polipragmazia);
- Determinarea dozei şi regimul de administrare a medicamentului reeşind din particularităţi individuale (genetice, vicii etc.)

- **2. Utilizarea rațională a medicamentelor de către pacienți (consumatori).**
- - - crearea sistemelor efective de prezentare maselor largi a informației independente și obiective despre medicamente;
- - - informarea populației despre utilizarea rațională a medicamentelor și antrenarea populației cu scop de ameliorare a utilizării medicamentelor de către consumatori.

Principiile şi criteriile de selectare a medicamentelor personale.

- Medicamente Personale – sunt acele pe care medicul le-a selectat pentru prescrierea pacienților ca prioritare, în baza informației științifice autentice.
- Întocmirea formularului personal de PM este un proces creativ dinamic, ținînd cont de:

- inovațiile științifice;
- apariția noilor medicamente;
- noi proprietăți farmacologice;
- noi forme medicamentoase.

- Desigur la întocmirea Formularului de medicamente personale la includerea unui sau alt preparat se recomandă de ţinut cont de standarde şi protocoale clinice etc.
- Aceste liste trebuie să includă informaţia deplină despre M: DCI, sinonimele, formele medicamentoase, regimul de dozare, durata curei de tratament etc.

Selectarea medicamentelor pentru a fi incluse în lista medicamentelor -P

- Se face pentru tratamentul unei maladii (afecțiuni) și cu un scop bine determinat, dar nu pentru un pacient concret.

5 etape în selectarea medicamentului prioritar

1. Diagnosticul.
2. Scopul tratamentului
3. Întocmirea listei grupelor de PM eficiente în maladie dată.
4. Selectarea grupei după criteriile:

   eficacitate, inofensivitate, cost.

5. Selectarea medicamentului P după criteriile:

   eficacitate, inofensivitate, acceptabilitate, cost.

D-cul: Angină pectorală de efort
Scopul: Profilaxia acceselor anginoase

Grupele PM	Eficacitatea 0,5	Inofensivitatea 0,3	Costul 0,2	În total 1,0
B-adrenoblocante	8 (4,0)	7 (2,1)	8(1,6)	7,7
Nitraţi	7(3,5)	6 (1,8)	8(1,6)	6,9
Blocantele canalelor de calciu	8 (4,0)	8 (2,4)	8(1,6)	8,0

Criteriul acceptabilitate include:

- Contraindicațiile
- Interacțiunea cu alte medicamente
- Gradul de comoditate la pacient.

Pacientul 45 ani:

- Angină pectorală de efort. CF III. Astm bronşic

Preparatele medicamentoase	Eficacitatea 0,5	Inofensivitatea 0,3	Acceptabilitatea 0,1	Costul 0,1	În total 1,0
Verapamil tab 0,04	8 (4,0)	8 (2,4)	8 (0,8)	7(0,7)	8,0-1
Nifedipin tab 0,02	8 (4,0)	6 (1,8)	7 (0,8)	7(0,7)	7,3-3
Diltiazem tab 0,03	8 (4,0)	7 (2,1)	8(0,8)	7(0,7)	7,6-2
Metoprolol tab 0,05	8 (4,0)	7 (2,1)	4 (0,4)	7(0,7)	7,2-4
Propranolol tab 0,04	8 (4,0)	5 (1,5)	0 (0)	7(0,7)	6,2-5
Izosorbid dinitrat tab 0,02	8 (4,0)	7 (2,1)	8 (0,8)	7(0,7)	7,6-2

Informarea, instructajul, atenţionarea pacientului

- Informarea despre:

- scopul tratamentului;
- modificările posibile după iniţierea tratamentului, RA;
- consecinţele refuzului la tratament sau administrării incorecte;

- Instructajul despre:

- modul, regimul de dozare detaliat şi durata curei de tratament;
- termenii de prezentare la medic;

- Atenţionarea pacientului

- riscurile la modificarea dozei,
- suspendării anticipate.

! Este necesar repetarea de către pacient a celei mai importante informaţii.

The concept of Essential medicines

ME-acele M care satisfac nevoia de ingrijire medicală a majorității populatiei. (Nu trebiue să lipsească din rezerva de M, trebuie să fie disponibile in orice moment in cantități suficiente, corespunzător ca formă farmaceutică și la preț accesibil pentru toți membrii comunității!)-

ARSENALUL FARMACOTERAPEUTIC AL UNUI STAT

- Definition of essential medicines

Essential medicines are those that satisfy the priority health care needs of the population

(Report to WHO Executive Board, January 2002)

A limited range of carefully selected essential medicines leads to better health care, better drug management, and lower costs

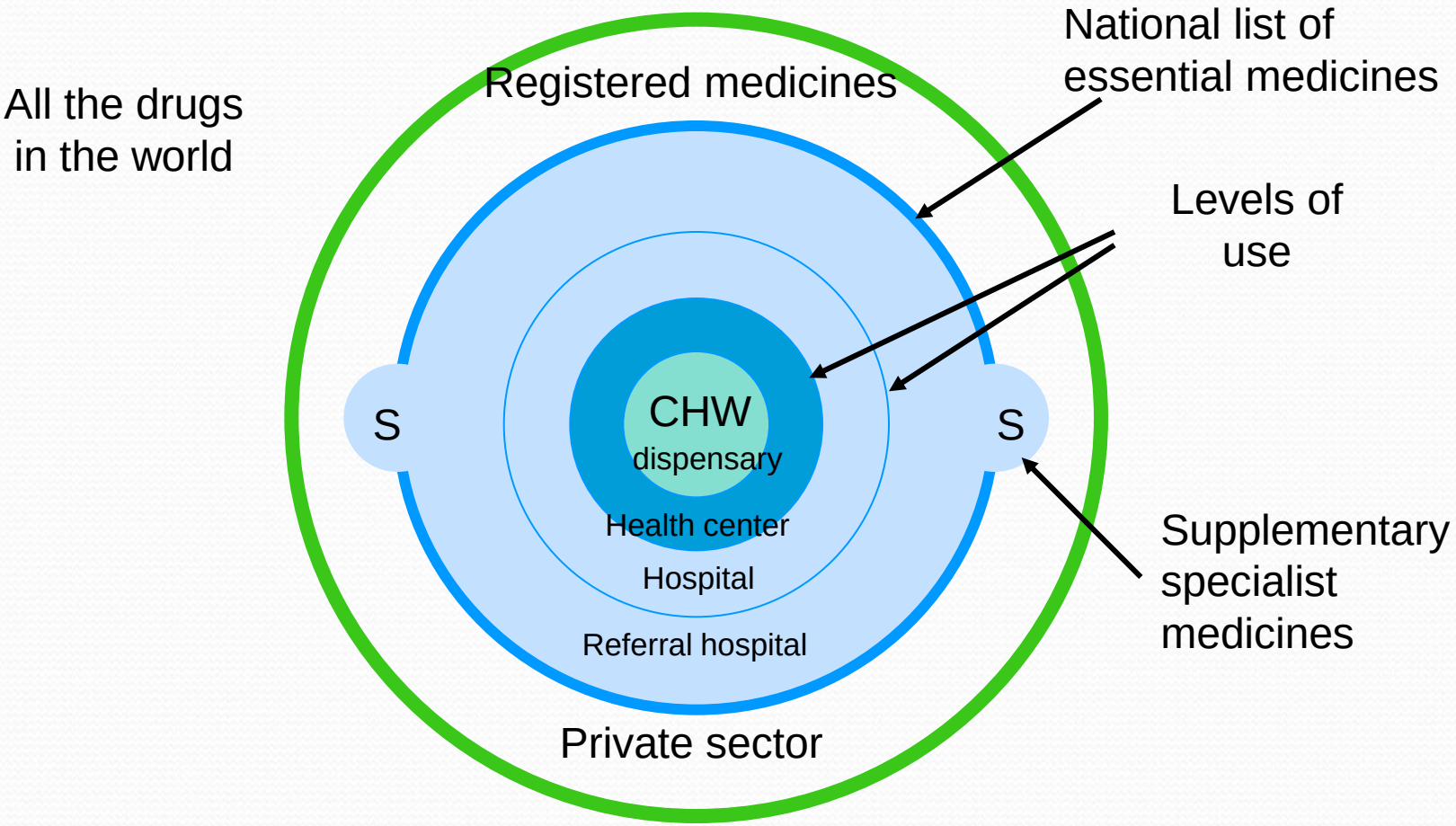
History of the WHO Model List of Essential Drugs

- 1977 First Model list published, ± 200 active substances
- List is revised every two years by WHO Expert Committee
- 2002 Revised procedures approved by WHO
- Last revision **19 th edition Essential Medicines WHO Model List (Mai 2015)**

The first list was a major breakthrough in the history of medicine, pharmacy and public health

Médecins sans Frontières, 2000

The Essential Medicines Target



VĂ MULŢUMESC PENTRU ATENŢIE !!!

References

- **Katzung**, **Bertram G**.: *Basic & Clinical Pharmacology*, Tenth Edition, Mc Graw Hill, 2007.
- **Arthur J. Atkinson, Jr., Darrell R. Abernethy, Charles E. Daniels, Robert L. Dedrick, Sanford P. Markey**: *Principles of Clinical Pharmacology*, Second Edition, Elsevier 2007.
- **Barton L. Cobert, Perre Biron**: *Pharmacovigilance form A to Z*, Balckwell Science 2002.
- **Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker**: *Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics*, Eleventh Edition, Mc Graw Hill, 2006.
- http://www.amed.md