

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„IULIU-HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
FACULTATEA DE FARMACIE**

**Rezumatul tezei de doctorat**

**FARMACOVIGILENȚA. STUDII PRIVIND SIGURANȚA  
UTILIZĂRII MEDICAMENTELOR**

**Doctorand,  
Farcaș Maria Andreea**

**Coordonator științific,  
Prof. Dr. Marius Bojiță**

**Cluj-Napoca  
- 2010 -**

## Cuprins

<b>INTRODUCERE</b> .....	4
<b>Lista de abrevieri utilizate în text</b> .....	6
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b> .....	7
<b>1. Farmacovigilența</b> .....	8
1.1. Introducere în farmacovigilență.....	8
1.2. Importanța și complexitatea farmacovigilenței.....	11
1.3. Definiții în farmacovigilență.....	18
1.4. Parteneri în farmacovigilență.....	21
1.5. Importanța comunicării eficiente și a accesului la informația adecvată în farmacovigilență.....	26
<b>2. Reacțiile adverse la medicamente</b> .....	28
2.1. Introducere.....	28
2.2. Clasificarea și mecanismul reacțiilor adverse.....	29
2.3. Factorii ce pot contribui la apariția reacțiilor adverse.....	36
2.4. Detectarea și managementul reacțiilor adverse.....	46
2.5. Stabilirea cauzalității reacțiilor adverse.....	49
2.6. Metode utilizate pentru detectarea și studiul reacțiilor adverse.....	58
2.6.1. Sistemul de raportare spontană a reacțiilor adverse.....	59
2.6.2. Raportări de caz. Serii de cazuri.....	64
2.6.3. Studii de monitorizare intensivă.....	65
2.6.4. Studii în baze de date multifuncționale.....	68
2.6.5. Studii cohortă și caz-control.....	69
2.6.6. Studii clinice randomizate.....	70
2.6.7. Generarea și investigarea unui semnal.....	70
<b>CONTRIBUȚII PROPRII</b> .....	74
<b>3. Atitudinea medicilor practicieni față de raportarea reacțiilor adverse la medicamente</b> .....	75
3.1. Introducere.....	75
3.2. Ipoteză de lucru.....	77
3.3. Metodă.....	77
3.4. Rezultate și discuții.....	78
3.5. Concluzii.....	54
<b>4. Determinarea incidenței reacțiilor adverse ce constituie cauza spitalizării într-un departament de urgențe</b> .....	85
4.1. Introducere.....	85
4.2. Ipoteză de lucru.....	86
4.3. Metodă.....	86
4.4. Rezultate și discuții.....	91
4.5. Concluzii.....	152
<b>5. Caracterizarea reacțiilor adverse detectate prin raportare spontană stimulată într-un departament de medicină internă din Cluj-Napoca</b> .....	153
5.1. Introducere.....	153
5.2. Ipoteză de lucru.....	154

5.3. Metodă.....	155
5.4. Rezultate și discuții.....	159
5.5. Concluzii.....	248
<b>6. Raportarea reacțiilor adverse ale antidepressivelor direct de către pacienți utilizând farmaciile comunitare – studiu pilot metodologic.....</b>	<b>249</b>
6.1. Introducere.....	249
6.2. Ipoteză de lucru.....	252
6.3. Metodă.....	253
6.4. Rezultate și discuții.....	255
6.5. Concluzii.....	266
<b>CONCLUZII.....</b>	<b>267</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>272</b>
<b>ANEXE.....</b>	<b>290</b>

**Cuvinte cheie:** farmacovigilență, reacții adverse, secție de urgențe, pacienți spitalizați, secție de medicină internă, raportare spontană stimulată, raportare de către pacienți

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### Capitolul 1. Farmacovigilența

Terapia modernă a schimbat modul în care bolile sunt controlate și a adus beneficii semnificative vieții, având ca rezultat reducerea morbidității și a mortalității. În pofida tuturor beneficiilor, posibilitatea apariției reacțiilor adverse la medicamente constituie o cauză comună, deseori evitabilă, de boală, invaliditate și chiar moarte. În afară de pericolul intrinsec asociat medicamentului, pacienții pot prezenta o sensibilitate particulară și impredictibilă la anumite medicamente. Pe lângă toate acestea, dacă sunt prescrise mai multe medicamente, există întotdeauna riscul apariției unor interacțiuni medicamentoase cu efecte negative.

Pentru a preveni și reduce riscul apariției reacțiilor adverse la medicamente și pentru a îmbunătăți sistemul de sănătate publică, mecanismele de monitorizare și evaluare a siguranței medicamentelor în practica medicală sunt vitale. Acest lucru presupune existența unui sistem de farmacovigilență bine organizat [1].

Autoritățile ce reglementează activitatea cu medicamente autorizează produsele medicamentoase pe baza profilului beneficiu-risc stabilite în condițiile limitate ale studiilor clinice. După autorizare trebuie continuată supravegherea siguranței unui medicament pe toată durata vieții acestuia în cadrul sistemului de farmacovigilență, rolul farmacovigilenței fiind crucial în colectarea eficientă și sistematizată a informației referitoare la reacțiile adverse necunoscute și la profilele de siguranță în continuă schimbare [2].

Prin *farmacovigilență* se înțelege totalitatea activităților de detectare, evaluare, validare și prevenire a efectelor adverse sau a altor probleme relaționate cu medicamentele. Obiectivul final al activității de farmacovigilență constă în îmbunătățirea siguranței și asistenței pacientului prin promovarea utilizării raționale a medicamentelor [3].

### Capitolul 2. Reacțiile adverse la medicamente

Reacțiile adverse (RA) la medicamente pot constitui o cauză majoră de morbiditate în rândul comunității, devenind o constantă preocupare a practicii medicale și a sistemelor de sănătate publică. Un studiu prospectiv ce a cuprins 18 820 de pacienți, a demonstrat că reacțiile adverse sunt responsabile de 6,5% din totalul internărilor [4]. O meta-analiză a mai multor studii

sugera faptul că, în anul 1994, reacțiile adverse la medicamente s-au situat între a patra și a șasea cauză de mortalitate în Statele Unite ale Americii, reacțiile adverse fatale putând fi așteptate la 0,32% din totalul pacienților spitalizați [5]. Procentul de pacienți care experimentează o reacție adversă pe durata spitalizării variază între 1,5 și 35%. Diversitatea acestor rezultate poate fi explicată de rigurozitatea și acuratețea metodelor utilizate în detectarea acestor reacții adverse. Pe lângă impactul medical, reacțiile adverse au și un important impact economic [6]. S-a demonstrat faptul că, pacienții la care apar reacții adverse în timpul spitalizării sunt spitalizați în medie cu 1,2 - 3,8 zile mai mult decât pacienții care nu prezintă reacții adverse, ducând la o creștere substanțială a costurilor de spitalizare [7].

## **CONTRIBUȚII PROPII**

### **Capitolul 3. Atitudinea medicilor practicieni față de raportarea reacțiilor adverse la medicamente**

#### **Obiective**

În țările dezvoltate există o preocupare constantă în ceea ce privește monitorizarea siguranței medicamentelor, sistemele de raportare spontană constituind principala metodă de colectare a informației referitoare la reacțiile adverse în cadrul monitorizării post-marketing. Nivelul scăzut de raportare este marele dezavantaj al acestor sisteme, nivelul sub-raportării putând să ajungă până la 94%.

Obiectivul acestui studiu a fost acela de a determina atitudinea medicilor practicieni (medici specialiști și medici de familie) din Cluj-Napoca, față de raportarea voluntară a reacțiilor adverse la medicamente, de a determina factorii implicați în decizia medicilor de a raporta sau nu o reacție adversă și cunoștințele acestora în ceea ce privește reacțiile adverse ce trebuie prioritar raportate.

#### **Metodă**

A fost elaborat un chestionar care a fost distribuit medicilor specialiști din 6 clinici din Cluj-Napoca și medicilor generaliști în cadrul unei întâlniri lunare a acestora; chestionarul a fost completat anonim. Chestionarele conțineau întrebări referitoare la cunoștințele privind Sistemul de Raportare Spontană a Reacțiilor Adverse (SRS), la existența și rolul Centrului Național de Farmacovigilență (CNFV) din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului. Medicii au fost întrebați dacă au raportat sau nu reacții adverse la medicamente, în cazul în care au raportat, unde au raportat, iar în cazul în care nu au raportat au fost întrebați care au fost motivele pentru care nu au raportat. De asemenea în cadrul chestionarului medicii au fost rugați să aleagă dintre 16 reacții adverse ipotetice, cele pe care le-ar raporta. Reacțiile adverse enumerate se refereau la una dintre următoarele opțiuni: reacție adversă gravă vs. reacție adversă ușoară, reacție adversă la un medicament nou autorizat vs. reacție adversă la un medicament vechi și reacție adversă descrisă în Rezumatul Caracteristicilor Produsului vs. reacție adversă necunoscută.

#### **Rezultate**

A fost distribuit un număr de 200 de chestionare; un chestionar a fost returnat fără a fi completat, 27 au fost incomplete, deci analiza datelor a fost efectuată pe 172 de chestionare complete (86%). Dintre medicii care au răspuns, 99 erau medici specialități medicale, 47 erau medici generaliști, 18 medici specialități chirurgicale și 8 pediatri; 74% erau femei și 26% bărbați.

Din cei 172 de medici ce au completat chestionarul, 68% au declarat că nu cunosc SRS, în timp ce doar 32% au declarat faptul că sunt familiarizați cu acest sistem. Dintre medicii ce cunosc SRS, 56% nu au raportat niciodată o reacție adversă în cazul diagnosticării ei, 31% au raportat reacția adversă la CNFV, iar 5% au raportat industriei farmaceutice.

Ceea ce este îngrijorător este procentul de 56% medici ce cunosc SRS, însă nu au raportat niciodată reacțiile adverse detectate, fapt care contribuie de asemenea la nivelul foarte scăzut de raportare întâlnit în țara noastră. Acest rezultat nu a fost găsit în nici unul dintre studiile similare efectuate în țările cu un sistem de farmacovigilență activ și bine organizat, deși și în aceste țări există un nivel scăzut de raportare [8].

Între primele trei motive pentru care medicii incluși în acest studiu, nu raportează o reacție adversă detectată, se numără faptul că reacția adversă este prea ușoară ca severitate pentru a fi raportată, nu cunosc că există un SRS, și faptul că reacția adversă este bine cunoscută.

Analizând răspunsurile medicilor referitoare la cele 16 reacții adverse ipotetice, se poate concluziona faptul că medicii nu au cunoștințe clare referitoare la reacțiile adverse care trebuie prioritar raportate. Chiar și reacțiile adverse grave, necunoscute sau reacțiile adverse ale medicamentelor recent autorizate ar fi raportate doar de un procent scăzut de medici. În mod surprinzător, mulți medici ar raporta reacții adverse cunoscute, la medicamente vechi (de exemplu 34,9% din medici ar raporta rash manifestat la 6 zile după începerea tratamentului cu amoxicilină).

### **Concluzii**

Rezultatele studiului demonstrează clar faptul că principalul factor pentru nivelul scăzut de raportare a reacțiilor adverse la medicamente este lipsa de informare în ceea ce privește existența unui Sistem de Raportare Spontană a Reacțiilor Adverse și a Centrului Național de Farmacovigilență din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului, organizație care reglementează activitatea de farmacovigilență în România. Tot în acest context, medicii nu cunosc necesitatea raportării reacțiilor adverse ale medicamentelor, probabil datorită faptului că nu conștientizează scopul farmacovigilenței și importanța contribuției lor la sistemul de raportare spontană și implicit la monitorizarea siguranței medicamentelor.

## **Capitolul 4. Determinarea incidenței reacțiilor adverse ce constituie cauza spitalizării într-un departament de urgențe**

### **Obiective**

Utilizarea medicamentelor, pe lângă beneficiul adus, poate presupune și un anumit risc, acela ca la un moment dat, pacientul să sufere un proces iatrogenic, proces ce să necesite spitalizarea pacientului. Pentru pacient, o spitalizare nedorită, cauzată de o reacție adversă la un medicament poate avea un impact negativ considerabil, atât asupra calității vieții, cât și asupra stării de sănătate a acestuia, în funcție de severitatea, durata și gravitatea reacției adverse.

Prezentul studiu este un studiu de farmacovigilență, prospectiv, observațional și descriptiv, ale cărui obiective sunt: (1) identificarea reacțiilor adverse (RA) ce au dus la spitalizare; (2) identificarea medicamentelor implicate în apariția acestor reacții adverse; (3) determinarea incidenței reacțiilor adverse ce duc la internare; (4) elaborarea unei metodologii de detectare a reacțiilor adverse prezente la internare, metodologie care să poată fi ulterior implementată și utilizată în cadrul spitalului.

### **Metodă**

Studiul a fost realizat în cadrul unui spital universitar din Valencia, pe o perioadă totală de 3 luni. În prima lună a studiului, s-a realizat o analiză inițială a diagnosticelor stabilite în secția de urgențe și a pacienților internați, cu scopul identificării acelor diagnostice a căror etiologie este frecvent asociată cu utilizarea medicamentelor. Acest studiu pilot a permis stabilirea <diagnosticelor alertante> (DA) ce au fost folosite în următoarea perioadă a studiului ca și criteriu de selecție a pacienților.

Zilnic, pornind de la lista cu pacienții consultați în cadrul secției de urgență în ziua anterioară, au fost selectați, dintre pacienții ce au rămas internați în cadrul spitalului, aceia care

prezentau un diagnostic alertant. Acești pacienți au fost incluși în programul de monitorizare prospectivă. Pentru toți acești pacienți s-au analizat informațiile disponibile în baza de date a spitalului, cu scopul identificării unor indicii care să susțină faptul că prezenta internare se datorează unei reacții adverse la un medicament.

În cazul suspectării unei reacții adverse la un medicament, s-au interogat pacienții cu referire la medicamentele administrate înaintea internării, inclusiv automedicația și OTC-urile. În cazul în care unul sau mai multe medicamente, ce ar fi putut cauza apariția reacției adverse, au fost administrate înaintea internării, a fost urmărită evoluția pacientului pe toată durata spitalizării acestuia. În cadrul acestei monitorizări intensive a pacientului s-au urmărit toate datele de laborator și toate explorările efectuate ce au dus la un diagnostic final și care au făcut posibilă excluderea cauzelor alternative. De asemenea s-a urmărit dacă medicamentul suspectat a fost retras din terapia pacientului sau dacă doza a fost redusă, dacă a existat reexpunere și evoluția pacientului în toate aceste cazuri.

## Rezultate

În timpul celor 2 luni corespunzătoare etapei de monitorizare prospectivă din cadrul studiului, s-au internat în cadrul spitalului, prin secția de urgență 989 de pacienți. Din diagnosticele de internare emise pe secția de urgențe, 286 de diagnostice au fost considerate diagnostice alertante. Analizând informațiile medicale din fișele pacienților, 188 de cazuri au fost excluse din studiu deoarece nu existau indicii care să susțină faptul că prezenta internare se datorează unei reacții adverse. Au rămas pentru investigare și monitorizare intensivă pe întreaga durată a spitalizării pacienților, 98 de cazuri. S-a demonstrat că 43 de pacienți au prezentat 46 de reacții adverse (incidență 4,65%), reacții adverse ce au constituit cauza spitalizării.

Din totalul de 46 RA, 29 au fost detectate la 27 de pacienți vârstnici (peste 65 de ani), iar 17 RA la 16 pacienți cu vârsta sub 65 de ani. Din totalul de 43 de pacienți care s-au internat pentru o RA, 24 au fost femei și 19 bărbați.

Din cele 46 de reacții adverse, 45,6% RA au fost *reacții adverse la nivel gastrointestinal* (în special hemoragii gastrice superioare, unele dintre ele fiind considerate foarte grave, pacientul necesitând transfuzii repetate de sânge). A fost detectat un procent mult mai scăzut de *reacții adverse la nivelul sistemului nervos central* (13%), manifestate în special la populația vârstnică datorită administrării de benzodiazepine și un procent tot de 13% *reacții adverse manifestate la nivel renal* datorate IECA, diureticelor sau fluorochinolonele administrate în doze inadecvate sau pentru o durată lungă de timp. *Reacțiile adverse de la nivel cardiovascular* s-au datorat glicozidelor cardiotonice și antiaritmicelelor.

Medicamentele cel mai frecvent implicate în apariția reacțiilor adverse au fost *medicamentele ce acționează la nivel cardiovascular* (conform clasificării ATC), reprezentând un procent de 25% din totalul medicamentelor responsabile de apariția reacțiilor adverse. *Anticoagulantele orale* au fost responsabile de 17% din totalul reacțiilor adverse, cel mai frecvent de hemoragii gastrice, însă și de apariția unui hematom intraparenchimos parietoccipital drept. Acestea au fost urmate de *medicamentele ce acționează la nivelul sistemului musculo-scheletal*, cu precădere antiinflamatoarele nesteroidiene, au dus la apariția a 15% din totalul reacțiilor adverse. Pe locul patru în apariția reacțiilor adverse sunt incriminate *antineoplazicele*, dintre care metotrexatul a fost responsabil de un caz de hepatită medicamentoasă și de un sindrom de hipersensibilitate. Un procent de 13% din totalul medicamentelor implicate în apariția reacțiilor adverse a fost reprezentat de *medicația SNC*, benzodiazepinele fiind incriminate de alterare cognitivă, confuzie, disartrie la pacienții vârstnici datorită co-administrării de alte medicamente deprimante SNC.

Din cele 46 de reacții adverse detectate, în urma stabilirii cauzalității, conform algoritmului Karch-Lasagna modificat, 30 de reacții adverse au fost probabile, 15 posibile și una relativă. Nici o reacție adversă nu a fost sigură. Pentru ca o reacție adversă să fie sigură este nevoie să existe reexpunere la medicamentul suspectat pentru a dovedi că reacția adversă apare

din nou, în aceleași condiții. În nici unul dintre cazurile de reacții adverse detectate nu a fost justificată o reexpunere a pacientului la medicamentul responsabil pentru apariția reacției adverse, datorită faptului că toate aceste reacții adverse au fost grave, necesitând spitalizare, readministrarea medicamentului expunând pacientul la riscuri suplimentare, cu prelungirea spitalizării, putând chiar pune în pericol viața acestuia.

Toate reacțiile adverse detectate au fost grave, conform definiției OMS, necesitând spitalizare. În ceea ce privește evoluția pacienților, în 27 de cazuri a fost vorba despre o recuperare fără sechele, în 11 cazuri recuperarea după RA a fost parțială, iar în 6 dintre cazuri pacienții au rămas cu sechele permanente. În cazul a 28 dintre RA a fost necesară spitalizarea pacienților mai mult de o săptămână iar în 18 cazuri, pacienții au fost spitalizați sub o săptămână, cu impact asupra costurilor necesare spitalizării. 25 de reacții adverse au fost inevitabile, iar 21 de reacții adverse au fost considerate evitabile, fiind urmarea unei interacțiuni medicamentoase, doze inadecvate, contraindicații, sau a altei cauze ce ar fi putut fi corectată.

Doar 17 (37%) dintre cele 46 de reacții adverse au fost recunoscute și consemnate de către medicul curant ca fiind reacții adverse ale unui medicament administrat înainte de internare.

### **Concluzii**

În cadrul studiului efectuat, procentul de 4,65% reacții adverse identificate, RA ce au constituit urgențe medicale și care au necesitat spitalizare, este unul semnificativ. Acest procent subliniază încă o dată impactul negativ al RA asupra sistemului de sănătate publică și asupra pacienților cât și necesitatea implementării unor măsuri eficiente de prevenire a RA. Metodologia elaborată pentru detectarea RA într-un departament de urgențe, bazată pe diagnostice alertante, este o metodă eficientă de identificare a RA ce necesită internarea pacienților. Această metodă permite atât implementarea unor programe de farmacovigilență în cadrul secțiilor de urgență, programe menite să identifice și să cuantifice reacțiile adverse, cât și detectarea timpurie a reacțiilor adverse prezentate de pacienți și managementul corespunzător al acestora.

## **Capitolul 5. Caracterizarea reacțiilor adverse detectate prin raportare spontană stimulată într-un departament de medicină internă din Cluj-Napoca**

### **Obiective**

Reacțiile adverse ale medicamentelor au constituit subiectul a numeroase studii efectuate în țările vestice. În România nu există studii recente care să evalueze impactul RA asupra pacienților, să determine incidența, factorii de risc și evitabilitatea acestora. Obiectivul studiului a fost stimularea raportării RA și caracterizarea RA recunoscute de către medicul curant, într-un departament de medicină internă dintr-o clinică universitară din Cluj-Napoca. Elaborarea unei baze de date cu reacțiile adverse detectate în rândul pacienților a constituit un alt obiectiv al acestui studiu.

### **Metodă**

Studiul prospectiv observațional a inclus toți pacienții internați într-o secție de medicină internă de 50 de paturi din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca pe o perioadă de un an. Toți medicii de pe secție au fost informați despre desfășurarea studiului, subliniindu-se periodic importanța detectării reacțiilor adverse. Studiul s-a bazat pe notificarea voluntară de către medici a tuturor evenimentelor adverse observate în rândul pacienților internați. În cazul detectării unei RA, pacientul a fost monitorizat intensiv pe toată durata spitalizării, întocmindu-se o fișă cu informații despre vârstă, motivul internării, durata internării, afecțiuni existente la internare, istoric medical, date de laborator și alte investigații invazive sau non-invazive, medicamente administrate înaintea apariției reacției adverse (doză, durata terapiei), descrierea RA, retragerea sau reducerea dozei medicamentului suspectat în apariția reacției adverse, tratamentul reacției adverse, reexpunere, diagnostic de externare și alte date de interes.

Reacțiile adverse au fost clasificate în reacții adverse de tip A, doză-dependente, dacă au fost relaționate cu o proprietate farmacologică cunoscută a medicamentului, și în reacții adverse de tip B, în cazul în care a fost vorba de o reacție a pacientului (reacții doză-independente, de hipersensibilitate, mediate imunologic). A fost evaluată de asemenea severitatea reacției adverse (ușoară, moderată severă), gravitatea (reacții adverse ce au cauzat sau au prelungit spitalizarea / au pus în pericol viața pacientului /au cauzat decesul pacientului), forma apariției reacției adverse (treptat, brusc), evoluția pacientului după reacția adversă, interacțiunile medicamentoase, factorii de risc și cauzalitatea conform algoritmului Karch-Lasagna modificat. Evitabilitatea reacției adverse a fost apreciată utilizând algoritmul propus de Imbs *et al*, utilizat de centrele de farmacovigilență din Franța și testat ca fezabilitate în alte diferite studii [9].

## Rezultate

Pe durata studiului au fost internați 1854 de pacienți în secția de medicină internă de 50 de paturi. Medicii de pe secție au raportat 112 reacții adverse (incidență de 6,04%) la 94 de pacienți (5,07%). Au existat pacienți care au prezentat 2 sau chiar 3 reacții adverse simultan sau succesiv la medicamente diferite sau la același medicament. În ceea ce privește RA grave incidența este de 4,69% reacții adverse grave identificate în acest studiu. Din cele 112 de reacții adverse raportate, 42 de reacții adverse au constituit cauza spitalizării pentru 38 de pacienți (2,04%), iar 41 de reacții adverse la 35 de pacienți (1,88%) au apărut pe durata spitalizării. Restul reacțiilor adverse au apărut înaintea internării însă nu au cauzat-o.

Din cei 94 de pacienți ce au prezentat reacții adverse, 30,85% au fost bărbați și 69,15% au fost femei. Media de vârstă a pacienților cu reacții adverse a fost de 65 de ani (interval 29-89). Dintre pacienți care au prezentat reacții adverse, 60,6% pacienți au fost vârstnici, peste 65 de ani.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost cele de *la nivel gastrointestinal* (n=20), printre care 4 cazuri de diaree (la inhibitori ai pompei de protoni și la metformin), din care 1 caz de diaree hemoragică la sulfasalazină, 3 cazuri de dureri abdominale, la diclofenac și colchicină, 3 cazuri de gingivoragii la acenocumarol, 3 cazuri de vomă, la pentoxifilin, perindopril și doxiciclină, un ulcer gastric la diclofenac, un ulcer duodenal hemoragic la aspirină și un hematom colonic la acenocumarol. Acestea au fost urmate de *RA la nivel metabolic* (n=15), dintre care amintim 9 cazuri de hipokaliemie, la furosemid (într-un caz asociat cu hidrocortizon), indapamid, aminofilină și prednison, 2 cazuri de hiperkaliemie la spironolactonă, 2 de hiperuricemie la furosemid și 2 de hiperglicemie la prednison. Dintre *reacțiile adverse la nivel vascular* (n=13) cele mai multe (9) au fost accidentele hemoragice la acenocumarol, urmate de cazuri de hipotensiune, la metoclopramid și pentoxifilin și un caz de hipertensiune la prednison. Într-o *reacție adverse la nivel hepatic* (n=11) se numără 8 cazuri de hipertransaminazemie, la statine, fibrați, AINS și paracetamol, 1 caz de hepatotoxicitate la paracetamol, 1 caz de hepatită la amiodaronă și 1 caz de hepatită colestatică la metformin. Dintre *reacțiile adverse la nivel renal* au fost 5 cazuri de hematurie la acenocumarol, 2 cazuri de insuficiență renală acută la ciprofloxacina și diclofenac, un sindrom nefrotic la piroxicam și o nefropatie toxică la diclofenac.

După cum era de așteptat, 87,50% au fost RA de tip A, doză-dependente, predictibile din farmacologia medicamentului și doar 12,50% au fost RA de tip B, idiosincrazice, ce nu sunt predictibile în cazul în care pacientul nu este cunoscut ca fiind alergic la medicamentul suspectat.

50% din totalul reacțiilor raportate au fost considerate inevitabile. Restul de 50% au fost considerate evitabile (40,18% RA - potențial evitabile și 9,82% RA în mod sigur evitabile).

Conform algoritmului Karch-Lasagna modificat, 74,29% reacții adverse au fost evaluate ca fiind probabile, 8,57% ca fiind posibile și alte 8,57% ca fiind sigure.

În cazul a 25,89% cazuri, 41 de interacțiuni medicamentoase au fost implicate în apariția reacțiilor adverse. Au fost 10 cazuri în care pacientul a avut 3 medicamente ce au interacționat între ele cauzând aceeași reacție adversă (IECA cu diuretic și AINS ducând la insuficiență renală sau nefropatie toxică; acenocumarol cu fenofibrat și fluconazol, etc) și 1 caz în care au existat 3 interacțiuni cu același efect (amiodaronă cu propafenonă – asociere contraindicată – cu



metoprolol și diltiazem cu apariția blocului atrio-ventricular). 13 interacțiuni au fost considerate majore ca severitate (cazul mai sus amintit al amiodaronei, teofilină cu ciprofloxacina, digoxin cu verpamil, digoxin cu amiodaronă), 24 moderate și 4 interacțiuni cu consecințe minore.

### **Concluzii**

Acest studiu este unul dintre cele mai recente studii de farmacovigilență ce a urmărit să caracterizeze atât ca și incidență, cât și ca natură, reacțiile adverse detectate prin raportare spontană stimulată într-un departament de medicină internă din România. Medicamentele cel mai frecvent implicate în apariția reacțiilor adverse au fost cele ce acționează la nivel cardiovascular (37,14%) și anticoagulantele orale (20,95%). Caracterizarea incidenței, naturii, gravității și evoluției reacțiilor adverse, a medicamentelor și cauzelor frecvent implicate în apariția acestora ar trebui să sensibilizeze asupra importanței identificării timpurii și a managementului corespunzător al reacțiilor adverse și să permită propunerea unor strategii de prevenire.

## **Capitolul 6. Raportarea reacțiilor adverse ale antidepressivelor direct de către pacienți utilizând farmaciile comunitare – studiu pilot metodologic**

### **Obiective**

A fost sugerat în nenumărate alte studii că raportarea de către pacienți este o sursă de informație suplimentară asupra reacțiilor adverse minore, care sunt importante pentru pacienți și care afectează calitatea vieții acestora [10].

Acest studiu pilot, metodologic, a fost inițiat pentru a determina fezabilitatea unui sistem care ar permite monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse la antidepressive, dar posibil și la alte medicamente, direct de către pacienți, sistem bazat pe farmaciile comunitare, care informează pacienții la eliberarea medicamentului despre posibilitatea raportării reacțiilor adverse.

### **Metodă**

Pacienții care se prezentau la una din cele 10 farmacii ce au acceptat să colaboreze în prezentul studiu, cu o prescripție pentru unul din cele 6 medicamente antidepressive monitorizate (fluoxetină, paroxetină, sertralină, citalopram, escitalopram și venlafaxină), erau informați de desfășurarea unui ”studiu în cadrul căruia se urmăresc eventualele manifestări neplăcute ce pot să apară în urma terapiei antidepressive”. Pacienților, care doreau să afle mai multe detalii despre acest studiu în eventualitatea participării, li se nota numărul de telefon la care puteau fi contactați. Se preciza de asemenea că participarea lor la studiu va fi anonimă și va consta în completarea unui chestionar ce trebuie returnat gratuit prin poștă.

Chestionarul elaborat conține întrebări deschise și închise și solicită informații referitoare la vârstă, sex, antidepressivul și doza administrată, data începerii tratamentului și afecțiunea pentru care a fost prescris, alte medicamente administrate și existența altor afecțiuni asociate. În partea a doua a chestionarului sunt grupate pe organe și sisteme reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la antidepressive de către pacienți și de către profesioniștii din domeniul sănătății în cadrul diferitelor studii de monitorizare sau sisteme de raportare a reacțiilor adverse.

### **Rezultate**

Un total de 85 de pacienți au acceptat să își lase numărul de telefon pentru a fi contactați cu informații suplimentare. Deși s-a menținut o legătură constantă cu farmaciștii din farmaciile participante, reamintindu-se periodic de desfășurarea studiului, importanța acestuia, cu scopul de a îi stimula în a anunța și a include pacienți în studiu, numărul de pacienți primiți de la farmacie este unul scăzut. Pentru a convinge însă un pacient să participe la un astfel de studiu sau sistem, modul de expunere a informațiilor și relația farmacist – pacient sunt foarte importante.

Toți cei 85 de pacienți contactați telefonic au acceptat mai departe participarea la studiu. Au fost returnate un număr de 50 de chestionare completate (59%). Toți pacienții ce au returnat

chestionarele au prezentat evenimente adverse. Dintre pacienții care au returnat chestionarele 68% au fost femei, iar 32% bărbați. Media de vârstă a fost de 45 de ani, intervalul 20-82.

Pacienții au raportat minim un simptom pe care l-au considerat asociat administrării unuia dintre antidepresivele luate în studiu. Numărul total de simptome/ evenimente adverse raportate a fost de 375 și media pe pacient a fost de 7,5 (interval 1-26). Pacienții sub tratament cu paroxetină și escitalopram, cei mai numeroși de altfel, au raportat în medie cele mai multe evenimente adverse. Mai mult de jumătate din pacienți (54%) au raportat un număr mai mare de 5 evenimente adverse. Cele mai frecvente evenimente adverse raportate au fost cele generale, aici, conform chestionarului, încadrându-se stările de oboseală, transpirația excesivă, creșterea poftei de mâncare și creșterea în greutate, precum și tulburările de natură sexuală. Acestea au fost urmate de evenimentele adverse de la nivel neurologic (somniațență, tremor, parestezii, mialgii) și de cele de la nivel psihic (dificultăți de concentrare, anxietate, amnezie, confuzie). Acestea au constituit și majoritatea RA care au deranjat cel mai mult pacienții și pentru care s-au prezentat la medic.

### **Concluzii**

Pacienții au fost în mod evident dornici să raporteze evenimente adverse pe care le consideră asociate cu terapia urmată. Chestionarul propus a fost elaborat în așa fel încât să permită pacienților să identifice aceste evenimente adverse ce pot fi asociate cu administrarea medicamentului în cauză. Aceștia au demonstrat că sunt perfect capabili să recunoască și să ofere informații și descrieri clare ale evenimentelor adverse experimentate și să pună în balanță atât beneficiile, cât și riscurile asociate unei terapii.

În cazul unei implicări active a farmaciilor comunitare, sistemul de farmacovigilență propus ar permite monitorizarea evenimentelor adverse experimentate de pacienții cu boli cronice, caracterizarea frecvenței și severității acestor evenimente adverse și a modului în care acestea afectează calitatea vieții pacienților.

### **Bibliografie selectivă:**

1. World Health Organization *WHO Policy Perspectives on Medicines. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines*, Geneva, WHO, 2004
2. Moseley JNS. Risk Management. A European Regulatory Perspective. *Drug Saf* 2004; 27 (8): 499-508
3. The Safety of Medicines in Public Health Programmes. *Pharmacovigilance an essential tool*. World Health Organization, 2006
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ* 2004; 329: 15-19
5. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta –analysis of Prospective Studies, *JAMA* 1998; 279 (15): 1200-1205
6. Lundkvist J, Jonsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 275-280
7. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the Economic Impact of Adverse Drug Effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 623-650
8. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *Drug Saf* 2006; 29 (5): 385-396
9. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL; Jonville-Bera AP, Lagier G et al. Validation d'une echelle de mesure: exemple de l'echelle française d'évitabilité des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie* 2005; 60 (1): 39-45
10. Blekinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63 (2): 148-156

## CURRICULUM VITAE

Nume și prenume: Farcaș Maria Andreea

Data și local nașterii: 09.04.1980 Sibiu

E-mail: [afarcas@umfcluj.ro](mailto:afarcas@umfcluj.ro); [axfpobox@yahoo.com](mailto:axfpobox@yahoo.com)

LOCUL DE MUNCĂ ACTUAL ȘI FUNCȚIA: Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie, Centrul de Cercetări privind Informarea asupra Medicamentului, Cercetător științific

### EDUCAȚIE

- § 2004 – prezent - Doctorand fără frecvență - Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultatea de Farmacie
- § 2005- 2006 - Master în Studiul și Analiza Medicamentului Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca
- § 1999-2004 - Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Facultate de Farmacie
- § 1995-1999 - Colegiul "Gheorghe Lazăr" Sibiu

### CURSURI ȘI STAGII / CONFERINȚE:

Perioada	Denumirea cursului/ specializarea
Octombrie 2008	Cursul 'Pharmacovigilance, from fundamental basis to practice', International Society of Pharmacovigilance, Buenos Aires
Martie – Iunie 2007	Stagiu de cercetare, Spitalul Universitar La Fe, Valencia, Monitorizarea reacțiilor adverse ca principală cauză de internare în cadrul unui serviciu de urgență
Octombrie 2006	Stagiu practic, Centrul Național de Farmacovigilență, ANM
Mai 2006	METTLER TOLEDO BENELUX Thermal Analysis Customer Courses "Better product knowledge leads to higher measurement quality"
Martie 2006	Curs postuniversitar: Validarea metodelor analitice
Ianuarie 2006	Curs postuniversitar: Curs practic de HPLC – elaborarea de metode
Februarie-Iulie 2004	Universitatea din Valencia, Facultatea de Farmacie, Departamentul de Chimie Analitică - Studiul separării HPLC a celor patru izomeri ai tocoferolului utilizând beta –ciclodextrina
Iulie - August 2003	Spitalul Joaquim Urbano, Porto, Portugalia, - Studiul terapiei antiretrovirale la pacienți cu HIV
Iulie - Septembrie 2002	University of Pennsylvania, Statele Unite ale Americii, Departamentul de Farmacologie; Studiu asupra realizării unui inhibitor al kinazei proteice Pak <i>in vivo</i> prin tehnici de genetică moleculară

### PARTICIPARE GRANTURI

- § **Membru în echipa de cercetare** - Proiect PNCDI 2, Parteneriate în Domenii Prioritare 12-102/2008 'Sistem informatic pentru identificarea și caracterizarea reacțiilor adverse detectate prin monitorizarea intensivă a pacienților spitalizați având ca scop utilizarea rațională a medicamentelor (INFORAD)' 2008-2011
- § **Director de proiect** - Grant CNCISIS Tineri Doctoranzi 150/2008 'Farmacovigilența. Studii privind siguranța utilizării medicamentelor' 2008-2009
- § **Membru în echipa de cercetare** - Grant CEEX nr.7/3.10.2005, VIASAN – 'Forme polimorfe și încapsularea substanțelor bioactive în ciclodextrine pentru îmbunătățirea calității medicamentelor (CALIMED)' 2005-2008

## LUCRĂRI PUBLICATE:

### *Articole publicate in extenso*

- § **Farcas A**, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, Dumitrascu D. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. Eur J Int Med – in print
- § **Andreea Maria Farcas**, Camelia Farah, Marius Traian Bojita. Patients reporting of suspected adverse reactions to antidepressants – a pilot methodological study. FARMACIA 2010; Vol 58, No 3: 255-264
- § **Farcaș A**, Bojiță M. Adverse drug reactions in clinical practice. Causality assessment of a drug-induced pancreatitis case. J Gastrointest Liver Dis 2009; 18 (3): 353-358
- § **Andreea Farcas**, Corina Macavei, M. Bojiță. Physicians' attitude towards voluntary reporting of adverse drug reactions. FARMACIA, 2008, Vol. LVI, 5: 563-570
- § Cristina Pop, **Andreea Maria Farcas**, Daniel-Corneliu Leucuta, Camelia Bucsa, Dana Faraian, Dan Razvan Florea, Doina Tatulescu, Marius Traian Bojita. Monitoring adverse reactions of the Cantgrip® vaccine. FARMACIA 2010 –in print
- § Bojita M, **Farcas A**, Macavei C, Farah C. Drug Information Research Center – promoting the rational use of medicines from 2004. Ann Acad Ro Sci 2010; 1(1):109-120
- § Lucia Rus, Daniela Constantinescu, Felicia Dragan, **Andreea Farcas**, Irina Kacsó, Gheorghe Borodi, Ioan Bratu, Marius Bojita. Inclusion complex of enalapril maleate / $\beta$ -cyclodextrin. FT IR, X-ray diffraction, DSC and molecular modeling. FARMACIA 2007 Vol LV, 2: 185-192
- § Kacso I, Bratu I, **Farcas A**, Bojita M. Spectrophotometric studies of diazepam -  $\beta$ -cyclodextrin complex formation. Studia Chemia 2007; 4:131-137

### *Lucrări publicate în rezumat:*

- § AM Farcas, CD Farah, M Palage, C Mogosan, O Vostinaru, AC Achimas, MT Bojita. First results from an intensified monitoring system to estimate and characterize adverse drug reactions in a department of internal medicine. Drug Saf 2009; 32 (10) 875-993
- § AM Farcas, O Vostinaru, C Mogosan, M Palage, AC Achimas, MT Bojita. Doxycycline induced severe thrombocytopenia: a case report. Drug Saf 2009; 32 (10) 875-993
- § Andreea Farcaș, Cristina Iuga, Lucia Rus, Ioan Bratu, Marius Bojiță - Analiza termică a complexilor de incluziune ai clorazepatului dipotasic cu ciclodextrine (Congresul Național de Farmacie Cluj-Napoca, 2006)

### *Lucrări publicate on-line (<http://www.pulsmedia.eu/inpage/farmacist-ro/>)*

- § Farcaș A, Palage M, Bojiță M. Antidiabeticele orale. Farmacist.ro 2008; Nr 36(116)
- § Farcaș A. Anticoagulatele orale. Farmacist.ro 2008; Nr 36(116)
- § Farcaș A, Palage M, Bojiță M. Utilizarea terapeutică a inhibitorilor selectivi a recaptării serotoninei. Farmacist.ro 2008; Nr 38 (118)
- § Farcaș A, Palage M, Bojiță M. Antipsihotice atipice utilizate în terapie. Farmacist.ro 2008; Nr 39 (119)
- § Farcaș A, Palage M. Bojiță M. Antihistaminicele H1 de generația a doua, utilizate în afecțiuni alergice. Farmacist.ro 2008; Nr 41 (121)

## MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE:

- § Membru International Society of Pharmacovigilance din 2009
- § Membru al Colegiului Farmaciștilor din 2004
- § Membru al Societății de Științe Farmaceutice din România din 2004

LIMBI STRĂINE: engleză (Cambridge First Certificate 1997; TOEFL 1998); spaniolă

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
„IULIU-HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA  
SCHOOL OF PHARMACY**

**Doctoral thesis abstract**

**PHARMACOVIGILANCE. SAFETY STUDIES REGARDING THE  
USE OF DRUGS**

**PhD student,  
Farcaș Maria Andreea**

**PhD Coordinator,  
Professor Marius Bojiță**

**Cluj-Napoca  
- 2010 -**

## Contents

<b>INTRODUCTION</b> .....	4
<b>Abbreviations list</b> .....	6
<b>LITERATURE REVIEW</b> .....	7
<b>1. Pharmacovigilance</b> .....	8
1.6. Introduction in pharmacovigilance.....	8
1.7. The importance and the complexity of pharmacovigilance.....	11
1.8. Definitions used in pharmacovigilance.....	18
1.9. Partners in pharmacovigilance.....	21
1.10. The importance of effective communication and of the access to adequate information in pharmacovigilance.....	26
<b>2. Adverse drug reactions</b> .....	28
2.1. Foreword.....	28
2.2. Classification and mechanism.....	29
2.3. Factors contributing to adverse drug reactions.....	36
2.4. Detection and management.....	46
2.5. Causality assessment.....	49
2.6. Methods used for detection and evaluation of adverse drug reactions.....	58
2.6.1. Spontaneous reporting system.....	59
2.6.2. Case reports. Case series.....	64
2.6.3. Intensive monitoring studies.....	65
2.6.4. Database studies.....	68
2.6.5. Cohort and case-control studies.....	69
2.6.6. Randomized clinical studies.....	70
2.6.7. Signal generation and investigation.....	70
<b>ORIGINAL RESEARCH</b> .....	74
<b>3. Physicians' attitude towards voluntary reporting of adverse drug     reactions</b> .....	75
3.1. Introduction.....	75
3.2. Objective.....	77
3.3. Methods.....	77
3.4. Results and discussions.....	78
3.5. Conclusions.....	54
<b>4. Incidence of adverse drug reactions leading to hospitalizations in an     emergency department</b> .....	85
4.1. Introduction.....	85
4.2. Objective.....	86
4.3. Methods.....	86
4.4. Results and discussions.....	91
4.5. Conclusions.....	152
<b>5. Characterization of adverse drug reactions detected by stimulated     spontaneous reporting in an internal medicine department</b> .....	153
5.1. Introduction.....	153
5.2. Objective.....	154

5.3. Methods.....	155
5.4. Results and discussions.....	159
5.5. Conclusions.....	248
<b>6. Patients reporting of suspected adverse reactions to antidepressants – a pilot methodological study.....</b>	<b>249</b>
6.1. Introduction.....	249
6.2. Objective.....	252
6.3. Methods.....	253
6.4. Results and discussions.....	255
6.5. Conclusions.....	266
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>267</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>272</b>
<b>APPENDIX.....</b>	<b>290</b>

**Keywords:** pharmacovigilance, adverse drug reactions, emergency department, hospitalized patients, internal medicine department, stimulated spontaneous reporting, patients reporting

## **LITERATURE REVIEW**

### **Chapter 1. Pharmacovigilance**

Modern medicines have changed the way in which diseases are managed and controlled. However, despite all their benefits, evidence continues to outline that adverse reactions to medicines are a common, yet often preventable, cause of illness, disability and even death. Beside the intrinsic dangers associated with the products themselves, individual patients may exhibit particular and unpredictable sensitivities to certain medicines. In addition, if more than one medicine is prescribed, there is always a risk of negative interactions.

In order to prevent and reduce harm to patients and thus improve public health, mechanisms for evaluating and monitoring the safety of medicines in clinical use are vital. In practice, this means having a well-organized pharmacovigilance system [1].

Regulatory authorities approve medicinal products based on acceptable benefit-risk profiles under clinical trial conditions. However, the limitations of clinical trial populations are well-known. Drug hazards may become apparent post-approval because of greater patient exposure in normal clinical practice. We need pharmacovigilance and processes in place to systematically monitor medicines throughout their whole ‘lifetime’ and to efficiently capture emerging information on previously unrecognized or changing patterns of undesirable effects [2].

Pharmacovigilance is defined as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other possible drug-related problems” [3]. The final goal of pharmacovigilance is improving drug safety and optimization of patients’ therapy by promoting rational drug use.

### **Chapter 2. Adverse drug reactions**

Adverse drug reactions (ADRs) are a major cause of morbidity inside the community, becoming a constant preoccupation of the healthcare systems and the general medical practice. A recent prospective study that included 18.820 patients has demonstrated that ADRs are responsible for 6.5% of the total number of hospitalizations [4]. The meta-analysis of Lazarou *et al* found the incidence for serious and fatal ADRs to be very high. They estimated that ADRs

constitute the sixth leading cause of death in United States after heart disease, cancer, stroke, pulmonary disease and accidents [5]. The percentage of patients experiencing an ADRs during hospitalization varies from 1.5% to 35%. The diversity of these results could be explained by the accuracy of the methods used to detect ADRs. Besides the medical impact, ADRs have an important economic impact [6]. It has been demonstrated that patients who develop ADRs during the hospitalizations are hospitalized an average of 1.2-3.8 days longer than the patients who do not, with direct consequences on hospital costs [7].

## **ORIGINAL RESEARCH**

### **Chapter 3. Physicians' attitude towards voluntary reporting of adverse drug reactions**

#### **Objective**

In developed countries there is a constant preoccupation regarding the surveillance of drug safety profiles. Spontaneous reporting systems (SRS) are used for continuous, systematic surveillance for ADRs, monitoring the safety of drugs after marketing and offering a fast and cost-efficient method of detecting ADRs. Under-reporting is the main disadvantage of these systems and it can reach as high percentages as 94%.

The current survey was made to assess the Romanian physicians' attitude towards voluntary reporting of ADRs, to study the factors involved in their decision for reporting or not an ADR and their knowledge regarding which ADR is essentially to report.

#### **Methods**

Several main hospitals in Cluj-Napoca were selected for the study. The healthcare professionals in the selected hospitals included general practitioners (GPs), medical specialists (MSs), surgical specialists (SSs) and pediatric specialists (PSs). A knowledge and attitude questionnaire was designed. All questionnaires were replied anonymously with regard to their names, but physicians were asked to write their qualification and the time passed since specialization. The questionnaire contained questions about whether or not the physicians are familiar with the national SRS and if they had ever reported an ADR. Further, if they had reported ADRs, to whom they had sent the report, and if not, they were asked for the reasons for not reporting. In order to assess their knowledge about ADR, they were asked to choose from several hypothetical adverse reactions which they would report. The hypothetical questions included serious and less serious adverse drug reactions, ADR to a new drug and ADR to a well established drug, ADR described in the Summary of Product Characteristics and an unlabelled ADR.

#### **Results**

A total of 200 questionnaires were distributed, 1 was returned empty, 27 were incomplete, and 172 were complete (86%). All analyses were therefore made on the 172 completed questionnaires. From the responders, 99 were MSs, 47 were GPs, 18 were SSs and 8 were PSs.

68% responders from the total number of physicians stated that they are not familiar with the Romanian national SRS, whereas only 32% physicians stated that they are familiar with this system. Out of the responders that are familiar with the SRS, 56% had never reported an ADR in case they had diagnosed one, 31% reported the ADR to the National Pharmacovigilance Center within the National Drug Agency and 5% reported the ADR to the pharmaceutical industry. The fact that 56% out of the responders that are familiar with the SRS never reported an ADR contributes to the high under-reporting level from our country. This result wasn't found in any other study that assessed the reporting rates in countries with a well-organized pharmacovigilance system [8].



Between the three most important reasons for not reporting, for the overall of the physicians, were the fact that the ADR was too mild and of minor medical significance to report, the unawareness of the spontaneous reporting system and the fact that the ADR is too well-known to report.

Analyzing the physician's answers regarding which adverse drug reactions, from the 16 hypothetical examples, they would report, we found that even some serious, unlabelled ADRs or ADRs to a newly marketed drug would be substantially under-reported. Surprisingly, many of the physicians would report well-known ADRs to well established drugs (e.g. rash after amoxicillin).

### **Conclusions**

The results of our study clearly demonstrate that the main factor that causes the considerable degree of under-reporting of adverse drug reactions in Romania is the lack of knowledge most probably due to the lack of information. First of all, there is a lack of knowledge regarding the existence of a national spontaneous reporting system and of a National Pharmacovigilance Center. Secondary, there is a misunderstanding of the purpose of pharmacovigilance and an unawareness of the importance of the spontaneous reporting system.

In order to improve the reporting rate of suspected ADRs, it is of crucial importance to increase the information to healthcare professionals, information regarding the existing rules for reporting ADRs and to make them more aware of the importance of their contribution to pharmacovigilance. This requires regular communication regarding the reporting procedures, regular publication of pharmacovigilance bulletins, education and training on pharmacovigilance issues.

## **Chapter 4. Incidence of adverse drug reactions leading to hospitalizations in an emergency department**

### **Objective**

Drug utilization, aside the assumed benefit, implies a certain risk, the one that, at a certain moment in time, the patient suffers an iatrogenic process which requires the hospitalization. For the patient an undesired hospitalization due to an adverse drug reaction can have a considerable negative impact on life quality and on health status, depending on the severity and on the duration of the ADRs.

The present study is a prospective, observational pharmacovigilance study aiming: (1) the identification of ADRs leading to hospitalization through an emergency department; (2) the identification of the drugs responsible for ADRs; (3) to characterize the incidence of ADRs leading to hospitalization; (4) the development of a ADRs detection methodology that can be regularly used in the emergency department.

### **Methods**

The study took place in a university teaching hospital in Valencia for a 3-months period. During the first month of the study an initial analysis of the emergency department admission diagnoses was performed in order to identify those diagnoses whose etiology is often related to adverse drug effects. This pilot study allowed us to define the 'alerting diagnoses' (AD) which were used in the second period of the study as selection criteria. Examples for alerting diagnoses are arrhythmia, gastrointestinal hemorrhage, pancreatitis, anemia, thrombocytopenia, renal or hepatic damage, seizures, rash and many others.

On a daily basis, patients that presented one of the 'alerting diagnoses' and were admitted to one of the hospital's departments were selected for the study. These patients were included in the prospective monitoring program. A chart review was performed for all these patients, in order

to identify any indication to sustain the possibility that the present hospitalization is due to an adverse drug event.

In the case of suspecting an adverse drug event (drug administration before the admission and lack of major alternative causes), an interview with the patient was conducted regarding the drugs used up to 3 months before the hospital admission, including the over-the counter drugs and self-medication. If one or several drugs that could cause the adverse outcome were indeed administered before, with plausible time relationship, the patient was intensively followed-up until discharge. Results of the laboratory tests and of invasive and non-invasive investigations, dechallenge or dose reduction for the suspected drug, rechallenge, patient evolution, possible alternative causes were all evaluated in order to correctly attribute a disease state to an adverse drug effect.

## **Results**

During the second phase of the study, 989 patients were admitted in the hospital through the emergency gate. 286 diagnoses, out of the total admission diagnoses, were considered 'alerting diagnoses' and were further investigated. 188 cases were excluded due to the fact that during the chart review process we found no suspicion regarding the fact that the current admission diagnosis was due to a drug. 98 cases were therefore intensively monitored during the hospitalization and 46 ADRs in 43 patients were detected by strict and objective evaluation.

Out of the 46 ADRs, 29 affected 27 elderly patients (older than 65). Out of the 43 patients that presented ADRs, 24 were women (55.8%) and 19 were men (44.2%).

45.6% ADRs were gastrointestinal ADRs (upper gastrointestinal hemorrhages, some of them being severe as they required repeated blood transfusions). 13% ADRs were nervous system ADRs affecting mostly the elderly due to benzodiazepines administration. Renal ADRs to ACE inhibitors, diuretics or fluoroquinolones (administered in high doses or for long-term therapy) accounted for 13% of the total adverse reactions. Cardiovascular ADRs were the ones that followed, due to cardiac glycosides or antiarrhythmics.

The drugs that accounted for most of the ADRs (25%) were the cardiovascular agents (according to the ATC classification). They were followed by the anticoagulant drugs (17%), which were responsible for most of the gastric hemorrhages, but also for an intracerebral hemorrhage. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) accounted for 15% of the total number of detected ADRs. Antineoplastics were also involved in ADRs, among them methotrexate was responsible for a case of drug-induced hepatitis and a hypersensitivity syndrome. 13% of the ADRs were due to nervous system medication, benzodiazepines being responsible for altered cognition, confusion, dysarthria, as a consequence of co-administration of other CNS-depressant drugs to the elderly.

Accordingly to the Karch-Lasagna algorithm used for causality assessment, 30 ADRs were classified as probable, 15 as possible and 1 as relative. For an ADR to be classified as definite, rechallenge with the suspected drug has to be positive. In none of the detected adverse drug reactions rechallenge was justified, as all ADRs were serious, leading to hospitalization. Rechallenge could expose the patient to supplementary drug risks, possibly prolonging the hospitalization or endangering the patient's life.

As the detected ADRs were the main cause for the patient hospitalization, they were all serious according to the WHO definition. Regarding the patients evolution, 27 patients recovered without sequelae, 11 patients recovered only partially and 6 patients were left with permanent sequelae. For 28 ADRs the hospitalization time was more than a week and for the rest was less than a week, inflicting the hospitalization costs. 21 ADRs were considered avoidable as they were due to drug interactions, wrong doses, or the drug involved was contraindicated for that respective patient.

37% of the detected ADRs were not recognized by the attending physicians.

## **Conclusions**

The 4.65% incidence for the adverse drug reactions leading to hospitalization found in the present study, ADRs representing medical emergencies, is a high one. This high percentage outlines one more time the adverse drug reactions negative impact on patients' health status and on the healthcare system and the necessity for efficient preventive measures. The methodology developed and used for detecting ADRs in the emergency department, based on admission diagnoses, proved to be an efficient method for identifying adverse events in patients requiring hospitalization. The method can be used for the implementation of pharmacovigilance programs at the emergency gate, programs that will signal alerting diagnoses, allowing the early identification, evaluation and proper management of patients' adverse drug reactions.

## **Chapter 5. Characterization of adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department**

### **Objective**

Adverse drug reactions (ADRs) are a common and often preventable cause of in-hospital morbidity, becoming an important challenge in today's modern medicine in terms of early recognition, proper management and avoidability. Despite being studied intensively in the Western countries, there is no available data regarding the incidence, characteristics, risk factors and avoidability of ADRs in hospitalized patients in Romania. The purpose of the present prospective study was to stimulate ADRs reporting in an internal medicine department in Cluj-Napoca and to characterize the nature, severity and preventability of the reported ADRs. Developing a pharmacovigilance database with all the detected ADRs was a secondary objective.

### **Methods**

The study included all patients admitted to a 50-bed internal medicine ward from a university teaching hospital in Cluj-Napoca, over a period of 12 consecutive months. All physicians in the ward were informed about the study, outlining the ADRs' negative impact, and were asked to report all patients' adverse events (stimulated spontaneous reporting). When an adverse event was reported, the patient was intensively monitored until discharge and all the necessary data for the adverse event evaluation was collected in a chart. The information collected included demographics, reason for the hospitalization, active diagnoses, renal and hepatic function, history of alcohol intake, previous ADRs or known allergies, all drugs administered (including self-medication) before and during hospitalization with respective doses and duration of therapy, clinical and biological data, dechallenge or dose reduction, rechallenge, ADR treatment and outcome, length of hospital stay.

ADRs were classified as 'type A' if related to a known pharmacological property of the drug involved and as 'type B' if unrelated to a pharmacological property. ADRs severity was also described as in mild, moderate and severe. According to the WHO definitions, serious reactions were considered the ones that required the patient's hospitalization or prolongation of an existing hospitalization, those that put the patient's life at risk or were the main factor for permanent or significant sequelae. Patients' evolution, drug interactions, risk factors, causality according to the Karch-Lasagna algorithm was also assessed. Preventability of the ADRs was determined using the French scale proposed by Imbs *et al* and tested for feasibility [9].

### **Results**

During the study period, 1854 patients were admitted to the 50-bed internal medicine department, with planned and non-planned admissions. Physicians reported 112 suspected ADRs (6.04% incidence) in 94 patients (5.07% of the admitted patients). Some patients had 2 or even 3 ADRs simultaneously or successively, to the same or to different drugs. 4.69% ADRs out of the

identified ADRs were serious. In 2.04% cases, ADRs led to the patients' hospitalization and in 1.88% cases ADRs took place during the hospitalization, prolonging it.

From the total number of patients with ADRs 65 (69.15%) were women and 19 (30.85%) were men, a significant difference. The mean age of patients who experienced an ADR was 65 years old (range 29-89). 60.6% of the patients that presented ADRs were older than 65.

*Gastrointestinal ADRs* were the most frequent (17.86%), two thirds of them causing hospitalization. Among these there were 4 cases of diarrhea (to proton pump inhibitors and metformin), 1 case of hemorrhagic diarrhea to sulfasalazine, 3 cases of abdominal pain to diclofenac and colchicine, 3 cases of gingival bleeding to acenocoumarol, 3 cases of vomiting to pentoxifylline, perindopril and doxycycline, one gastric ulcer to diclofenac, one peptic ulcer to aspirin and one colonic haematoma to acenocoumarol. The gastrointestinal ADRs were followed by *metabolic ADRs* (13.39%) which affected women only. The most prevalent metabolic ADR was hypokalaemia to furosemide, indapamide, prednisone and aminophylline affecting mostly the elderly (7 out of 9 ADRs). There were also 2 cases of hyperkalaemia to spironolactone, 2 of hyperuricaemia to furosemide and 2 of hyperglycemia to prednisone. Among *vascular ADRs* (11.61%), the most prevalent were the hemorrhages to acenocoumarol (n=9), followed by hypotension to metoclopramide and pentoxifylline and one case of permanent hypertension to prednisone. Among the *hepatic ADRs* (9.82%) there were 8 cases of increased liver enzymes to statines, fibrates, NSAIDs and paracetamol, one case of hepatitis to amiodarone, 1 case of cholestatic hepatitis to metformin. The *renal ADRs* (8.93%) were also frequent, hematuria to acenocoumarol being the most prevalent, followed by 2 cases of acute renal failure to ciprofloxacin and diclofenac, one nephrotic syndrome to piroxicam, and a toxic nephropathy to diclofenac.

As expected, 87.5% ADRs were 'type A' predictable reactions that could be pharmacologically explained, while 12.5% ADRs were 'type B' hypersensitivity reactions. The 'type B' reactions included among others, 3 cases of rash, one Stevens Johnson syndrome, one neuroleptic malignant syndrome, one case of hepatitis induced by amiodarone and one of cholestatic hepatitis induced by metformin, one case of nephrotic syndrome associated with piroxicam and one case of thrombocytopenia associated with nifedipine.

According to the selected preventability scale, 50% were classified as being preventable (40.18% ADRs as being 'potentially preventable', 9.82% 'definitely preventable') and 50% 'not preventable'.

With respect to causality assessment, 74.29% ADRs were evaluated as being 'probable', 8.57% as being 'possible' and 8.57% were 'definite' due to rechallenge or due to the fact that the patient presented a similar ADR to the same drug or to one with cross reactivity in the past.

Forty-one drug-drug interactions (DDIs) were responsible for 29 ADRs (25.9%), acenocoumarol being the drug involved in half of the cases, interacting even with more than one drug in the same patient. There were also 10 cases where the patient was prescribed 3 drugs that were interacting, causing the same adverse effect (e.g. ACE inhibitors with NSAIDs and diuretics causing acute renal insufficiency or nephrotoxicity, acenocoumarol with fenofibrate and fluconazole) and 1 case of severe interactions all causing the same adverse reaction (amiodarone and propafenone, contraindicated association, administered with metoprolol and diltiazem causing AV block). 13 drug interactions were considered major (the aforementioned cases, theophylline with ciprofloxacin, digoxin with verapamil, digoxin with amiodarone), 24 moderate and 4 were minor interactions.

## Conclusions

The present research is one of the most recent pharmacovigilance studies in Romania, aiming the characterization of the incidence and nature of ADRs reported by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department. The drugs associated with most of reported ADRs cluster in a few therapeutic classes. The cardiovascular agents were suspected for

37.14% of all ADRs, followed by anticoagulants (20.95%) and NSAIDs (11%). All the other classes accounted for less than 10% of all ADRs. The present study makes important contribution, as in a developing Romanian health system, monitoring the frequency and the pattern of ADRs is necessary in order to be able to propose interventions on better prescribing and on proper ADRs identification and management, with the final goal of preventing them.

## **Chapter 6 Patients reporting of suspected adverse reactions to antidepressants – a pilot methodological study**

### **Objective**

The benefits and the disadvantages of patients reporting have been much debated in the last years. In spite of being considered ‘anecdotal’, patient reporting had overcome at last the prejudices among regulators and it is now allowed in many Western countries. Moreover, studies have demonstrated that patient reporting is a useful tool of collecting experiences and information about what is a ‘tolerable’ adverse effect, but also about the daily use of medicines [10].

The current study aimed to develop a systematic method that enables patients to report experienced adverse events that they think are due to their medication, using questionnaires returned in prepaid envelopes. Antidepressants agents were the drugs chosen for this pilot. We also wanted to determine the feasibility of a community pharmacy-based system to inform the patients about the possibility to report adverse events.

### **Methods**

Ten community pharmacies in Cluj-Napoca accepted to collaborate for this study. Patients that came with a prescription for one of the six antidepressants chosen for the study (fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram and venlafaxine) were informed that “a survey of any suspected unpleasant event following the antidepressant administration” allows them to report adverse events. For the patients that gave the consent for participating to this survey, the pharmacists made a note of the name and telephone number of all participants and of the drug and the doses prescribed. The pharmacists also mentioned that the information the patients will provide for this survey will be strictly confidential.

The questionnaires sent asked for information regarding the antidepressant, the dose and the indication it was prescribed for, concurrent other therapy and other diseases. Regarding the adverse reactions, there were open and closed questions (check-box). The adverse reactions with check-box were the ones that are usually more frequently reported for antidepressants in others studies and they were grouped into organ-system classes (neurological, psychiatric, gastrointestinal, cardiac and general adverse events).

### **Results**

In total 85 patients agreed to participate to the study, a rather low figure. Although we maintained an active collaboration with the participating pharmacists, reminding them constantly about the importance and potential benefits of this system, few patients were informed about the possibility to report adverse events. As in such a study, the pharmacist-patient relationship and the way the information is presented are very important, enduring encouragement is needed to stimulate pharmacy personnel to include patients who come with the prescription for the drug under investigation in such a system.

After the investigators phoned the 85 patients, offering complementary information, all of them further agreed to participate to the study. So a total of 85 postal questionnaires were sent. Fifty questionnaires (59%) were returned completed. All the respondents presented adverse events. The majority of the respondents were female (68%). The average age of the patients taking antidepressants was 45 years (range 20-82).

All the patients that returned the questionnaires reported at least one adverse event that they associated with the use of the antidepressant drug. The total number of reported adverse events was 375, and the median per patient was 7.5 (range 1-26). Patients prescribed paroxetine and escitalopram, the most numerous, reported a wider range of adverse events. More than half of the patients (54%) reported more than 5 adverse drug events. The general adverse events (e.g. fatigue, somnolence, excessive sweating weight gain, sexual disorders) were the ones commonly reported. It has already been emphasized that self-reports can be a useful source of information on minor adverse drug reactions which are bothersome and important to the patients and may lead to non-adherence to a prescribed treatment. General adverse events were followed by adverse events that affected the nervous (somnolence, tremor, paresthesia, myalgia) and the mental systems (difficulty concentrating, anxiety, amnesia, confusion). These were also the ADRs that bothered the patients the most and the ones that they discussed with their physicians.

### **Conclusion**

Patients from this study were willingly and capable of providing clear description of their experiences and of balancing the benefits and the burden of a therapy. The method proposed enables the identification of adverse reactions that though are considered well-known, are bothersome to the patients. However, if further improvements of this system will be achieved, it could be used as a feasible system to identify and characterize also new adverse reactions of medication.

### **Selective references:**

1. World Health Organization *WHO Policy Perspectives on Medicines. Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines*, Geneva, WHO, 2004
2. Moseley JNS. Risk Management. A European Regulatory Perspective. *Drug Saf* 2004; 27 (8): 499-508
3. The Safety of Medicines in Public Health Programmes. *Pharmacovigilance an essential tool*. World Health Organization, 2006
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ* 2004; 329: 15-19
5. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta –analysis of Prospective Studies, *JAMA* 1998; 279 (15): 1200-1205
6. Lundkvist J, Jonsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 275-280
7. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the Economic Impact of Adverse Drug Effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 623-650
8. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *Drug Saf* 2006; 29 (5): 385-396
9. Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL; Jonville-Bera AP, Lagier G et al. Validation d'une echelle de mesure: exemple de l'echelle francaise d'evitabilite des effets indesirables medicamenteux. *Therapie* 2005; 60 (1): 39-45
10. Blekinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63 (2): 148-156

## CURRICULUM VITAE

Name: Farcaș Maria Andreea

Date and place of birth: 09.04.1980 Sibiu

E-mail: [afarcas@umfcluj.ro](mailto:afarcas@umfcluj.ro); [axfpobox@yahoo.com](mailto:axfpobox@yahoo.com)

PRESENT POSITION: University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, School of Pharmacy, Drug Information Research Center, Researcher

### EDUCATION

- § 2004 – present- PhD student - University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, School of Pharmacy
- § 2006 - Master Degree in Drug Analysis - University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, School of Pharmacy
- § 2004 - Pharmacist Degree - University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, School of Pharmacy
- § 1999 - Baccalaureate Diploma „Gheorghe Lazar” High School Sibiu– Double science major in mathematics and physics

### COURSES AND RESEARCH POSITIONS / CONFERENCES:

Period	COURSES / SPECIALIZATION
October 2008	'Pharmacovigilance, from fundamental basis to practice' Course, International Society of Pharmacovigilance, Buenos Aires
March – June 2007	Research position, La Fe University Hospital, Valencia, Monitoring the Adverse Drug Reactions Leading to Hospitalization in an Emergency Department
October 2006	Residential course, Pharmacovigilance National Center, National Medicines Agency
May 2006	METTLER TOLEDO BENELUX Thermal Analysis Customer Courses "Better product knowledge leads to higher measurement quality"
March 2006	'Validation of analytical methods and procedures' course, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu"
January 2006	'HPLC – practical aspects' course, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu"
February-July 2004	Erasmus Scholarship, University of Valencia, Analytical Chemistry Department - The study of HPLC tocopherols isomers separation using $\beta$ -cyclodextrin
July - August 2003	Joaquim Urbano Hospital, Porto, Portugal – The study of antiretroviral therapy at patients infected with HIV
July - September 2002	University of Pennsylvania, School of Medicine, Department of Pharmacology – working on a molecular pharmacology research project (making an inhibitor of Pak protein kinase that could be used to inhibit Pak in vivo)

### RESEARCH GRANTS

- § **Researcher** – PNCDI 2 Research Grant Partnerships in Priority Issues 12-102/2008 'Computerized system for identifying and characterizing side effects detected by intensive monitoring of hospitalized patients for rational drug use' (INFORAD) 2008-2011
- § **Research coordinator** - CNCSIS TD Grant 150/2008 'Pharmacovigilance. Safety Studies Regarding the Use of Drugs' 2008-2009
- § **Researcher** - CEEX nr. 7/3.10.2005 VIASAN Grant – 'Polymorphic forms and bimolecular encapsulation in cyclodextrins of several drugs in order to improve their quality' (CALIMED) 2005-2008

## PUBLICATIONS:

### *Published papers*

- § **Farcas A**, Sinpetrean A, Mogosan C, Palage M, Vostinaru O, Bojita M, Dumitrascu D. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania. Eur J Int Med 2010 – in print
- § **Andreea Maria Farcas**, Camelia Farah, Marius Traian Bojita. Patients reporting of suspected adverse reactions to antidepressants – a pilot methodological study. FARMACIA, 2010; Vol 58, No 3: 255-264
- § **Farcaș A**, Bojiță M. Adverse drug reactions in clinical practice. Causality assessment of a drug-induced pancreatitis case. J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18 (3): 353-358
- § **Andreea Farcas**, Corina Macavei, M. Bojiță. Physicians' attitude towards voluntary reporting of adverse drug reactions. FARMACIA, 2008, Vol. LVI, 5: 563-570
- § Cristina Pop, **Andreea Maria Farcas**, Daniel-Corneliu Leucuta, Camelia Bucsa, Dana Faraian, Dan Razvan Florea, Doina Tatulescu, Marius Traian Bojita. Monitoring adverse reactions of the Cantgrip® vaccine. FARMACIA 2010 –in print
- § Bojita M, **Farcas A**, Macavei C, Farah C. Drug Information Research Center – promoting the rational use of medicines from 2004. Ann Acad Ro Sci 2010; 1(1):109-120
- § Lucia Rus, Daniela Constantinescu, Felicia Dragan, **Andreea Farcas**, Irina Kacsó, Gheorghe Borodi, Ioan Bratu, Marius Bojita. Inclusion complex of enalapril maleate / $\beta$ -cyclodextrin. FT IR, X-ray diffraction, DSC and molecular modeling. FARMACIA 2007 Vol LV, 2: 185-192
- § Kacso I, Bratu I, **Farcas A**, Bojita M. Spectrophotometric studies of diazepam -  $\beta$ -cyclodextrin complex formation. Studia Chemia 2007; 4:131-137

### *Published abstracts:*

- § AM Farcas, CD Farah, M Palage, C Mogosan, O Vostinaru, AC Achimas, MT Bojita. First results from an intensified monitoring system to estimate and characterize adverse drug reactions in a department of internal medicine. Drug Saf 2009; 32 (10) 875-993
- § AM Farcas, O Vostinaru, C Mogosan, M Palage, AC Achimas, MT Bojita. Doxycycline induced severe thrombocytopenia: a case report. Drug Saf 2009; 32 (10) 875-993
- § Andreea Farcaș, Cristina Iuga, Lucia Rus, Ioan Bratu, Marius Bojiță – Thermal analysis of clorazepat – cyclodextrine inclusion complex (National Pharmacy Conference Cluj-Napoca, 2006)

### *On-line published papers (<http://www.pulsmedia.eu/inpage/farmacist-ro/>)*

- § Farcaș A, Palage M, Bojiță M. Oral Antidiabetics. Farmacist.ro 2008; Nr 36(116)
- § Farcaș A. Oral Anticoagulants. Farmacist.ro 2008; Nr 36(116)
- § Farcaș A, Palage M, Bojiță M. Selective Serotonine Reuptake Inhibitors Therapeutic Use. Farmacist.ro 2008; Nr 38 (118)
- § Farcaș A, Palage M, Bojiță M. Atypical Antipsychotics Therapeutic Use. Farmacist.ro 2008; Nr 39 (119)
- § Farcaș A, Palage M. Bojiță M. Second Generation H1 Antihistaminic Compounds in Allergic Disorders. Farmacist.ro 2008; Nr 41 (121)

## MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS:

- § International Society of Pharmacovigilance Member starting 2009
- § Pharmacy College Member starting 2004
- § Romanian Pharmaceutical Sciences Society Member starting 2004

LANGUAGES: English (Cambridge First Certificate 1997; TOEFL 1998); Spanish