



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2017. gada 30. janvāris
Pārbaudes, cilvēkiem paredzēto zāļu farmakovigilance un komitejas
EMA/749446/2016 1. pārstr. izd.*

Pamatnostādnes par iespējamo zāļu nevēlamo blakusparādību spontāno gadījumu ziņojumu interpretāciju

Vienošanās ar farmakovigilances uzņēmumu komandu	2016. gada novembris
Pieņemšana Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejā	2017. gada 12. janvāris
Iesniegts informācijai ES Farmakovigilances uzraudzības grupai	2017. gada 30. janvāris

**Piezīme. Atjauninājums esošajām pamatnostādnēm par to, kā interpretēt zāļu nevēlamo blakusparādību (ADR) datus, kas ietverti portālā adrreports.eu (t. i., publiskā piekļuve EudraVigilance datiem), kas garantēts ar uzlabotas vietnes pieejamību no 2017. gada beigām.*



1. Ievads

Šajā dokumentā ir sniegtas pamatnostādnes par to, kā interpretēt informāciju, kas iekļauta iespējamo zāļu nevēlamo blakusparādību spontāni ziņotajos gadījumos. Tajā ir arī sniegts pārskats par pašreizējām farmakovigilances sistēmām, kas ieviestas, lai uzraudzītu zāļu drošumu.

2. Nevēlamas blakusparādības definīcija

Nevēlama blakusparādība ir reakcija uz zālēm, kas ir kaitīga un neparedzēta [1]. Parasti to sauc par blakusparādību vai nevēlamu efektu, savukārt nevēlamu notikumu var būt/nebūt izraisījušas zāles.

3. Galvenie apsvērumi

- Ziņošana par iespējamiem nevēlamo blakusparādību gadījumiem, kas novēroti atsevišķiem pacientiem, ir pamata process farmakovigilances apstiprināšanā.
- Spontāna ziņošana ir svarīgs veselības aprūpes speciālistu un patērētāju mehānisms, lai informētu zāļu regulatīvās iestādes vai farmācijas uzņēmumus par iespējamām zāļu nevēlamām blakusparādībām. Šie ziņojumi var signalizēt par iespējamām drošuma problēmām, bet vieni paši reti ir pietiekami, lai apstiprinātu, ka noteiktu nevēlamo efektu pacientiem ir izraisījušas konkrētas zāles.
- Fakts, ka ir ziņots par iespējamu nevēlamu blakusparādību, ne vienmēr nozīmē, ka zāles ir izraisījušas novēroto efektu, jo to, iespējams, ir izraisījusi ārstētā slimība, pacientam attīstījusies jauna slimība vai citas zāles, ko pacients lieto.
- Atsevišķs gadījuma ziņojums ir uzskatāms par vienu saliekamā attēla fragmentu, un pilna attēla iegūšanai nepieciešami papildu dati. Tie ir, piemēram, dati no pasaulē saņemtajiem iespējamo gadījumu ziņojumiem, klīniskiem pētījumiem un epidemioloģijas izmeklējumiem. Pēc tam cēlonības novērtējumu un gadījumu ziņojumu interpretāciju veic, ņemot vērā visus pieejamos saistošos datus.
- Iespējamo nevēlamo blakusparādību ziņojumu skaits pats par sevi nav pietiekams, lai novērtētu iespējamību, vai reakciju izraisīja konkrētās zāles. Ir jāņem vērā citi faktori, piemēram, konkrētās iespējamās nevēlamās blakusparādības izcelsme, zāļu lietošanas daudzums un nosacījumi, reakcijas veids, kā arī sabiedrības informētība. Šī informācija ir jāņem vērā, interpretējot daudzus gadījumu ziņojumus, lai neizdarītu nepareizus secinājumus par zāļu drošuma profiliem.

4. Zāļu drošuma uzraudzība

Nav tādu zāļu un vakcīnu, kas būtu pilnībā drošas. Visas zāles ir apstiprinātas ar nosacījumu, ka iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo kaitējumu. Lai piešķirtu reģistrācijas apliecību, tiek novērtēti dati no klīniskajiem pētījumiem, kas veikti zāļu izstrādes laikā. Tomēr nevēlamās blakusparādības, kas rodas reti vai pēc ilga laika, var būt skaidri nosakāmas tikai tad, kad zāles ir lietojusi plašāka populācija. Turklāt pirms zāļu reģistrācijas bieži vien var netikt pētīts zāļu ieguvums un risks, zāles lietojot regulāri pacientiem, kuriem ir vairāk nekā viena slimība vai terapija. Tāpēc pēc zāļu laišanas apgrozībā to lietošana plašākā populācijā ir nepārtraukti jāuzrauga. Zāļu ieguvumu un riska attiecības novērtējums laika gaitā var mainīties, jo tiek iegūta papildinformācija par zāļu lietošanu daudziem cilvēkiem un jaunu terapeitisko alternatīvu pieejamību.

Zāļu drošuma uzraudzību sauc par farmakovigilanci, ko ir definējusi Pasaules Veselības organizācija (PVO) kā zinātni un darbības saistībā ar nevēlamo blakusparādību un citu ar zālēm saistīto problēmu noteikšanu, novērtēšanu, izpratni un novēršanu [2].

5. Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ziņošana par iespējamiem nevēlamo blakusparādību gadījumiem, kas novēroti atsevišķiem pacientiem, ir pamata process farmakovigilances apstiprināšanā. Šāda spontānā ziņošana notiek gadījumos, kad veselības aprūpes speciālistam vai pacientam ir aizdomas, ka novērotās pazīmes vai simptomi varētu būt zāļu izraisīti. Dalībvalstu kompetentās iestādes aicina veselības aprūpes speciālistus ziņot par savām aizdomām un novērojumiem saistībā ar zāļu izraisītām nelabvēlīgām blakusparādībām, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu.

Lietošanas instrukcijā ir arī sniegts aicinājums pacientiem informēt savu veselības aprūpes speciālistu par jebkādam ar terapiju saistītām nevēlamām blakusparādībām. Turklāt 2010. gada farmakovigilances tiesību aktos ir sniegta pamatinformācija par pacientu, veselības aprūpes speciālistu un klientu ziņošanas sistēmas izveidi visā Eiropas Savienībā (ES). Pacientiem ziņojot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām, farmakovigilance gūst pievienoto vērtību un tiek iegūta noderīga informācija par ietekmi uz pacientu dzīvi. Šie ziņojumi ir arī vērtīgs avots iespējamo drošuma signālu noteikšanā.

Ieviestās nacionālās ziņošanas sistēmas nodrošina, ka par ziņotajiem gadījumiem uzzina kompetentās iestādes un reģistrācijas apliecības īpašnieks (t. i., uzņēmums, kas izplata zāles), no kuriem gadījumi tiek ievietoti datu bāzē EudraVigilance.

Vissvarīgākie ir spontānie ziņojumi par iespējamām **nopietnām** vai **iepriekš nezināmām** nevēlamām blakusparādībām. Nevēlama blakusparādība tiek uzskatīta par nopietnu, ja:

- tā ir dzīvību apdraudoša vai ir bijis nāves gadījums;
- pacients ir hospitalizēts vai ilgstoši uzturējies slimnīcā;
- tā rada pastāvīgu vai nozīmīgu darbnespēju vai rīcībnespēju;
- ir iedzimta anomālija/iedzimts defekts.

Turklāt pastāv citi svarīgi medicīnas notikumi, kas var nebūt tūlītēji dzīvību apdraudoši, izraisīt nāvi vai radīt nepieciešamību hospitalizēt, bet var pakļaut pacientu briesmām vai radīt nepieciešamību iejaukties (uzsākt terapiju), lai novērstu kādu no iepriekš minētajiem iznākumiem. Šādu notikumu piemēri ir alerģiska bronhospazma (nopietnas elpošanas problēmas), kad nepieciešama ārstēšana neatliekamās palīdzības centrā vai mājās, kā arī lēkmes/krampji un nopietna asins diskrazija

(asinsrites traucējumi), kuras gadījumā nav nepieciešama hospitalizācija. Svarīgi medicīnas notikumi arī tiek uzskatīti par nopietnām iespējamām nevēlamām blakusparādībām.

Prioritāte tiek arī piešķirta spontāniem ziņojumiem par pirmo reizi tirgū izlaistām zālēm, ņemot vērā ierobežoto pieredzi saistībā ar šīm zālēm.

6. Drošuma signālu avoti un novērtējums

Jaunu informāciju par iespējamo risku sauc par signālu [3]. Signāli par iepriekš nezināmām nevēlamām blakusparādībām vai izmaiņām zināmo blakusparādību smagumā, īpašībās vai biežumā var tikt iegūti no dažādiem datu avotiem, tostarp spontāniem ziņojumiem, klīniskiem pētījumiem un epidemioloģijas izmeklējumiem (tostarp reģistru pētījumiem). Līdzko signāls ir konstatēts, jāveic izmeklējumi, lai atspēkotu vai apstiprinātu risku un noteiktu tā apjomu. Šajos izmeklējumos apsver iespējamību, ka zāles izraisa vai veicina blakusparādību, mēģina noteikt riska faktorus un novērot rašanās biežumu. Signālu novērtējumā ņem vērā iespējamās kļūdas zāļu lietošanā vai ražošanas defektus.

7. Iespējamās reglamentējošās darbības pēc novērtēšanas

Pēc drošuma signāla novērtēšanas kompetentās iestādes pieņem lēmumu par vispiemērotāko reglamentējošo darbību. Lēmums var ietvert:

- pieprasījumu reģistrācijas apliecības īpašniekam veikt papildu pētījumu(s), lai iegūtu vairāk informācijas par šo jautājumu;
- izmaiņas zāļu informācijā¹, lai veicinātu drošu zāļu lietošanu, piemēram, pievienojot brīdinājumus par pazīmēm un simptomiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem; izmaiņas devu ieteikumos vai jaunu ierobežojumu par zāļu lietošanu konkrētai pacientu populācijai iekļaušanu;
- zāļu reģistrācijas apliecības apturēšanu, kamēr notiek izmeklēšana;
- zāļu reģistrācijas apliecības atsaukšanu;
- norādi, ka turpmākā novērtēšana vai rīcība šobrīd nav nepieciešama (drošuma bažas tiek regulētas parastā farmakovigilances kārtībā).

Informācija par reglamentējošo rīcību tiek sniegta veselības aprūpes speciālistiem, pacientiem un sabiedrībai, izmantojot izveidotos kanālus un laika grafikus, kas atspoguļo steidzamības pakāpi. Izveidotie kanāli ir publikācijas vietnēs, informācijas nodošana pacientiem, veselības aprūpes speciālistiem un plašsaziņas līdzekļiem, kā arī tieša vēstuļu nosūtīšana veselības aprūpes speciālistiem.

8. Publiska piekļuve gadījumu ziņojumiem

Ziņošanas sistēmas nacionālā un ES līmenī atbilst personas datu aizsardzības tiesību aktiem, un tāpēc nacionālo kompetento iestāžu datu bāzēs un datu bāzē EudraVigilance iekļautie dati ir atbilstīgi anonimizēti un sabiedrībai nav pieejami pilnā apjomā. EudraVigilance [4] ir Eiropas Zāļu aģentūras sadarbībā ar ES dalībvalstu kompetentajām iestādēm uzturētā datu bāze, kas apvieno iespējamās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ES, kā arī ziņojumus ārpus ES, kurus iesniedz reģistrācijas apliecības īpašnieks saskaņā ar ES tiesību aktiem. Ir ieviesta EudraVigilance piekļuves

¹ Zāļu informācija sastāv no zāļu nosaukuma, zāļu apraksta, pacientam paredzētās lietošanas instrukcijas un iepakojuma marķējuma.

politika par sabiedrības piekļuvi šiem datiem, neapdraudot datu privātumu [5]. Sabiedrība var piekļūt datiem vietnē <http://www.adrreports.eu/>.

Dažreiz veselības aprūpes speciālisti zinātniskā literatūrā publicē anonimizētus gadījumu ziņojumus vai ziņojumus par vairākiem anonimizētiem novērotiem gadījumiem.

9. Papildinformācija

Informācija par farmakovigilances pasākumiem un procesiem Eiropas Savienībā ir pieejama norādījumos par labu farmakovigilances praksi (GVP)[6], it īpaši GVP VI modulī "Management and reporting of adverse reactions to medicinal products" (Zāļu nevēlamo blakusparādību pārvaldība un ziņošana), GVP IX modulī "Signal Management" (Signālu pārvaldība).

10. Atsauces

[1] Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/83/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm, 1. pants: Eiropas Savienības Oficiālais Vēstnesis OJ L 311, 28.11.2001, 67. lpp. Pieejams šeit:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Upsalas Monitoringa centrs (UMC), PVO sadarbības centrs starptautiskās zāļu monitoringa jomā. Farmakovigilancē izmantoto terminu glosārijs. Pieejams šeit: <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] VIII Starptautisko medicīnas zinātņu organizāciju padomes darba grupa. Signālu noteikšanas praktiskie aspekti farmakovigilancē. Ženēva: Starptautisko medicīnas zinātņu organizāciju padome; 2010. gads.

[4] Eiropas Zāļu aģentūra. EudraVigilance. Pieejams šeit:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Eiropas Zāļu aģentūra, piekļuve datu bāzes EudraVigilance datiem. Pieejams šeit:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Laba farmakovigilances prakse. Pieejams šeit:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp