



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. Januar 2017  
Inspeksjoner, Human Medicines Pharmacovigilance and Committees  
EMA/749446/2016 Revisjon 1\*

## Veiledning for tolkning av spontanrapportering om mistenkte bivirkninger av legemidler

Avtale ved Pharmacovigilance Business Team	November 2016
Godkjent av komiteen for legemiddelovervåkning (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)	12. januar 2017
Innsendt som informasjon til EUs tilsynskomiteé for legemiddelovervåkning (Pharmacovigilance Oversight Group)	30. januar 2017

*\*Merk: oppdatering av gjeldende veiledning for tolkning av data om bivirkninger (ADR) som foreligger på portalen [adrreports.eu](http://adrreports.eu) portal (dvs. allment tilgjengelige EudraVigilance-data) som et resultat av at det forbedrede nettstedet, skal gjøres tilgjengelig i på slutten av 2017.*



## 1. Innledning

Dette dokumentet er en veiledning for hvordan opplysninger i spontane rapporter om mistenkte bivirkninger av legemidler skal tolkes. Det gir også en oversikt over gjeldende systemer for legemiddelovervåking som er innført for å overvåke legemidlers sikkerhet.

## 2. Definisjon av bivirkning

En bivirkning er en skadelig og utilsiktet reaksjon på et legemiddel[1]. Dette omtales ofte som en «sideeffekt» eller «uønsket virkning», mens en uønsket hendelse kan eller kan ikke være forårsaket av et medikament.

## 3. Viktige betraktninger

- Rapportering av mistenkte bivirkninger hos individuelle pasienter er en fundamental prosess som danner grunnlaget for overvåkingen av legemidler.
- Spontanrapportering er en viktig mekanisme for at helsepersonell og forbrukere skal kunne formidle mistanker om bivirkninger av legemidler til tilsynsmyndigheter eller legemiddelprodusenter. Slike rapporter kan generere varsler om mulige sikkerhetsproblemer, men er i seg selv sjelden tilstrekkelige til å bekrefte at en gitt uønsket virkning hos en pasient er forårsaket av et bestemt legemiddel.
- Det faktum at en mistenkt bivirkning er blitt rapportert, innebærer ikke nødvendigvis at legemiddelet er årsaken til den observerte virkningen, ettersom denne også kan være forårsaket av sykdommen som blir behandlet, en ny sykdom pasienten har utviklet, eller et annet legemiddel som pasienten bruker.
- Rapportering av enkelttilfeller bør ses på som brikker i et puslespill, der ytterligere data vanligvis kreves for å fullføre bildet. Dette omfatter for eksempel data fra spontant rapporterte tilfeller på verdensbasis, kliniske forsøk og epidemiologiske studier. Vurdering av årsaksforholdet og tolkningen av rapporterte tilfeller utføres derfor innenfor konteksten av alle relevante data som er tilgjengelige.
- Antallet rapporter om en mistenkt bivirkning gir i seg selv ikke tilstrekkelig grunnlag for å vurdere sannsynligheten for at reaksjonen skyldtes et bestemt legemiddel. Andre faktorer må tas i betraktning, blant annet bakgrunnsforekomsten av den mistenkte bivirkningen, omfanget og vilkårene for bruken av legemiddelet, reaksjonens art og den allmenne oppmerksomheten. Denne informasjonen bør tas hensyn til i tolkningen av antallet rapporterte tilfeller for å unngå misvisende konklusjoner angående legemidlers sikkerhetsprofil.

## 4. Overvåkning av legemidlers sikkerhet

Ingen legemidler eller vaksiner er fullstendig risikofrie. Alle legemidler er godkjent på grunnlag av at de sannsynlige fordelene veier tyngre enn skadepotensialet. For at en markedsføringstillatelse skal komme til en slik konklusjon, vurderes data fra kliniske forsøk som er utført under utviklingen av legemiddelet. Imidlertid kan bivirkninger, som inntreffer sjelden eller etter lang tid, bare gjøre seg gjeldende etter at produktet er tatt i bruk innenfor en større populasjon. I tillegg kan nytten og risikoen knyttet til et legemiddel som brukes i rutinemessig helsestell der pasienter kan ha flere enn én sykdom eller pågående behandlinger, vanligvis ikke studeres før godkjenningen er gitt.

Når et legemiddel er sluppet ut på markedet, må derfor bruken av det innenfor en større populasjon overvåkes kontinuerlig. Evalueringen av nytte–risikoforholdet for et legemiddel kan endres over tid etter hvert som man får økte kunnskaper ved at det brukes av mange mennesker, og ved at nye behandlingsoalternativer blir tilgjengelige.

Overvåkingen av legemidlers sikkerhet kalles farmakovigilans (legemiddelovervåking) og er definert av Verdens helseorganisasjon (WHO) som vitenskapen og aktiviteten knyttet til påvirkning, vurdering, forståelse og forbygging av bivirkninger og andre legemiddelrelaterte problemer [2].

## 5. Rapportering av mistenkte bivirkninger

Rapportering av mistenkte bivirkninger hos individuelle pasienter er en fundamental prosess som danner grunnlaget for overvåkingen av legemidler. Slik spontanrapportering utløses ved at en helsearbeider eller pasient får mistanke om at observerte tegn og symptomer kan være forårsaket av et legemiddel. Fagmyndigheter i EU-landene oppfordrer helsepersonell til å rapportere om sine mistanker og observasjoner av bivirkninger av legemidler gjennom nasjonale rapporteringssystemer.

I pakningsvedleggene bes også pasienter om å snakke med legen om eventuelle bivirkninger de opplever av behandlingen de mottar. Lovgivning for legemiddelovervåking fra 2010 gir dessuten hjemmel for å opprette rapporteringssystemer som kan benyttes av pasienter, helsepersonell og forbrukere i hele EU-området. Pasientrapportering av mistenkte bivirkninger tilfører legemiddelovervåkingen ekstra verdi og gir nyttig informasjon om hvordan pasienters liv påvirkes av legemidler. Slike rapporter er også en viktig kilde til oppdagelse av potensielle sikkerhetsvarsler.

De nasjonale rapporteringssystemene som er innført, sikrer at rapporterte tilfeller blir formidlet til fagmyndigheter og innehaveren av markedsføringstillatelsen (dvs. selskapet som markedsfører legemiddelet), og at tilfellene overføres videre til EudraVigilance.

Viktigst er spontanrapporteringen av **alvorlige** eller **tidligere ukjente** mistenkte bivirkninger. En bivirkning anses som alvorlig hvis den

- er livstruende eller har dødelig utfall
- krever sykehusinnleggelse eller forlenger et sykehusopphold for pasienten
- fører til vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet
- er en medfødt anomali/fødselsskade

I tillegg er det andre viktige medisinske hendelser som kanskje ikke er umiddelbart livstruende eller medfører dødelig utfall eller sykehusinnleggelse, men som kan sette pasienten i fare eller krever intervensjon (behandling) for å hindre en eller flere av resultatene ovenfor. Eksempler på slike hendelser er allergisk bronkospasme (alvorlige pustevansker) som krever behandling på legevakst eller i hjemmet, og anfall/kramper og alvorlige bloddyskrasier (blodsykdommer) som ikke medfører sykehusinnleggelse. Viktige medisinske hendelser anses også som alvorlige mistenkte bivirkninger.

Spontanrapportering som gjelder nylig markedsførte legemidler blir også prioritert, med henblikk på det begrensede erfaringsgrunnlaget for slike legemidler.

## 6. Kilder til og vurdering av sikkerhetsvarsler

Nye opplysninger om en mulig risiko kalles et varsel [3]. Varsler om tidligere ukjente bivirkninger eller endringer i alvorlighetsgrad, kjennetegn på eller hyppighet av kjente reaksjoner kan fremkomme fra diverse datakilder, herunder spontane rapporter, kliniske forsøk og epidemiologiske studier (inkludert registreringsstudier). Så snart et varsel er blitt identifisert, må det utredes for å avkrefte eller bekrefte og kvantifisere risikoen. Slike utredninger vurderer sannsynligheten for at legemiddelet forårsaket eller bidro til virkningen, prøver å identifisere risikofaktorer og estimerer hyppigheten av forekomsten. Vurdering av varsler tar hensyn til mulig feilbruk av legemiddelet eller produksjonsfeil.

## 7. Mulige regulatoriske tiltak etter vurdering

Etter vurdering av et sikkerhetsvarsel tar fagmyndighetene en beslutning om hva som er de(t) mest hensiktsmessige regulatoriske tiltak(et). Vedtaket kan innebære:

- anmodning om (en) tilleggsstudie(r) fra innehaveren av markedsføringstillatelsen for å innhente ytterligere bevis i saken
- en endring av produktinformasjonen<sup>1</sup> for å fremme sikker bruk av produktet, for eksempel ved å legge til advarsler om tegn og symptomer rettet mot helsepersonell og pasienter, endre anbefalt dosering eller ta inn nye begrensninger på bruken av legemiddelet i en gitt pasientpopulasjon
- midlertidig stans i markedsføringen av et legemiddel mens utredningen pågår
- tilbakekalling av markedsføringstillatelsen for legemiddelet
- intet behov for ytterligere vurdering eller tiltak på dette tidspunkt (sikkerhetsbekymringen følges opp gjennom rutinemessig legemiddelovervåkning)

Informasjon om de regulatoriske tiltakene formidles til helsepersonell, pasienter og allmennheten gjennom etablerte kanaler og tidslinjer, som gjenspeiler hastegraden. De etablerte kanalene omfatter publikasjoner på nettsteder, informasjon som gis til organisasjoner for pasienter og helsepersonell og mediene, samt direkte utsendelse til helsepersonell.

## 8. Allmenn tilgang til rapporter

Rapporteringssystemer på nasjonalt- og EU-nivå følger lovverket for databeskyttelse, og dataene som ligger i databasene til nasjonale fagmyndigheter og EudraVigilance er tilstrekkelig anonymisert og ikke tilgjengelige i sin helhet for publikum. EudraVigilance [4] er en database som vedlikeholdes av Det europeiske legemiddelkontoret i samarbeid med fagmyndigheter i EU-landene, og som sammenfatter opplysninger om mistenkte bivirkninger som rapporteres innenfor EU, og rapporter fra land utenfor EU, innsendt av innehavere av markedsføringstillatelser i henhold til EU-lovgivningen. Retningslinjer for tilgang til EudraVigilance er innført for allmenn tilgang til disse dataene uten å sette personvernet i fare [5]. Allmenn tilgang finnes på <http://www.adrreports.eu/>.

Anonymiserte rapporter om tilfeller eller en rapport som gjelder flere anonymiserte observerte tilfeller, publiseres også iblant i vitenskapelig litteratur skrevet av helsepersonell.

---

<sup>1</sup> Produktinformasjonen består av legemiddelets navn, et sammendrag av produktegenskapene, pakningsvedlegget til pasienten og etiketten på emballasjen.

## 9. Ytterligere opplysninger

Detaljerte opplysninger om tiltak og prosesser for gjennomføring av legemiddelovervåkning innenfor EU er å finne i Good Pharmacovigilance Practices (GVP)[6], spesielt i GVP Module VI «Management and reporting of adverse reactions to medicinal products», GVP Module IX «Signal Management».

## 10. Referanser

[1] Artikkel 1 i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker: Den europeiske unions tidende; EFT L 311, 28.11.2001, s. 67.

Tilgjengelig under:

[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

[2] Uppsala overvåkingssenter (UMC), WHO samarbeidssenter for internasjonal legemiddelovervåkning. Liste over termer som brukes innenfor legemiddelovervåkning. Tilgjengelig under <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS arbeidsgruppe VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance. Genève: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[4] European Medicines Agency. EudraVigilance. Tilgjengelig under

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

[5] European Medicines Agency, tilgang til EudraVigilance-data. Tilgjengelig under

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390)

[6] Good pharmacovigilance practices. Tilgjengelig under

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp)