



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. januar 2017

Inšpekcijski pregledi, farmakovigilanca in odbori za zdravila za uporabo v humani medicini  
EMA/749446/2016 Revizija 1\*

## Vodnik za razlago spontanih poročil o primerih domnevnih neželenih učinkov zdravil

Dogovor poslovne skupine za farmakovigilanco	november 2016
Potrditev s strani Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance	12. januar 2017
Predloženo v vednost Skupini EU za nadzor farmakovigilance	30. januar 2017

*\*Opomba: posodobitev obstoječega vodnika o razlagi podatkov o neželenih učinkih zdravil, ki je vključen v portal [adrreports.eu](http://adrreports.eu) (tj. javni dostop do podatkov EudraVigilance), zaradi izboljšanja spletne strani, ki bo na voljo ob koncu leta 2017.*



## 1. Uvod

Ta dokument vsebuje smernice za razlago informacij o spontano prijavljenih primerih domnevnih neželenih učinkov zdravil. Prav tako vsebuje pregled obstoječih sistemov farmakovigilance, vzpostavljenih za spremljanje varnosti zdravil.

## 2. Opredelitev neželenega učinka

Neželeni učinek je odziv na zdravilo, ki je škodljiv in nenameren [1]. Običajno to imenujemo „stranski učinek“ ali „neželeni učinek“, vendar pa ni nujno, da je vsaki neželeni dogodek povzročilo zdravilo.

## 3. Ključne ugotovitve

- Poročanje o primerih domnevnih neželenih učinkov, opaženih pri posameznih bolnikih, je temeljni proces farmakovigilance.
- Spontano poročanje je pomemben mehanizem za zdravstvene delavce in potrošnike za sporočanje domnevnih neželenih učinkov regulativnim organom za zdravila ali farmacevtskim podjetjem. Ta poročila lahko ustvarjajo signale o možnih težavah z varnostjo, vendar le redko zadostujejo za potrditev, da je določeni neželeni učinek pri bolniku povzročilo dano zdravilo.
- Dejstvo, da obstaja poročilo o domnevnem neželenem učinku, ne pomeni nujno, da je opaženi učinek povzročilo zdravilo, saj je domnevni neželeni učinek lahko posledica bolezni, ki se zdravi, bolezni, ki se je pri bolniku razvila na novo, ali drugega zdravila, ki ga jemlje bolnik.
- Posamezno poročilo o primeru moramo obravnavati kot del sestavljanke. Za končno sliko so običajno potrebni dodatni podatki. Med njimi so npr. podatki iz spontanih poročil o primerih s celega sveta ter podatki kliničnih preskušanj in epidemioloških študij. Ocena vzročnosti in interpretacija poročil o posameznih primerih se torej izvaja v okviru vseh razpoložljivih ustreznih podatkov.
- Število poročil o domnevnih neželenih učinkih samo po sebi ne zadostuje za oceno verjetnosti, da je učinek povzročilo določeno zdravilo. Upoštevati moramo druge dejavnike, kot so osnovna pojavnost domnevnega neželenega učinka, obseg in pogoje uporabe zdravila, naravo učinka ter ozaveščenost javnosti. Te podatke je treba upoštevati pri razlagi števila poročil o primerih, da ne pridemo do zavajajočih zaključkov glede varnostnih profilov zdravil.

## 4. Spremljanje varnosti zdravil

Zdravila in cepiva niso popolnoma brez tveganja. Vsa zdravila so odobrena na osnovi, da so njihove koristi večje od morebitnih škodljivih učinkov. Zdravilo pridobi dovoljenje za promet šele, ko se ocenijo podatki iz kliničnih študij, ki so bile opravljene med razvojem zdravila. Vendar se lahko neželeni učinki, ki se pojavljajo redko ali po dolgem času, pokažejo šele, ko se zdravilo uporabi v večji populaciji. Poleg tega pred izdajo dovoljenja za promet ni možno preučiti koristi in tveganja zdravila v rutinskem zdravstvenem varstvu, kjer imajo lahko bolniki več hkratnih bolezni ali zdravljenj.

Zato je po začetku dajanja zdravila v promet in njegovi uporabi v večji populaciji potrebno nenehno spremljanje. Ocena razmerja med tveganji in koristmi zdravila se lahko sčasoma spremeni, ko se razširi znanje, pridobljeno na podlagi uporabe pri večjem številu ljudi, in so na voljo nove terapevtske možnosti.

Spremljanje varnosti zdravil se imenuje farmakovigilanca. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) jo je opredelila kot znanost in dejavnosti, povezane z zaznavanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem neželenih učinkov in vseh drugih težav, povezanih z zdravili [2].

## 5. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o primerih domnevnih neželenih učinkov, opaženih pri posameznih bolnikih, je temeljni proces farmakovigilance. Spontano poročanje izhaja iz suma zdravstvenega delavca ali bolnika, da je znake in simptome, ki so se pojavili, morda povzročilo zdravilo. Pristojni organi v državah članicah spodbujajo zdravstvene delavce, da prijavijo svoje sume in opažanja o neželenih učinkih zdravil prek nacionalnih sistemov poročanja.

Informacije v navodilih za uporabo prav tako pozivajo bolnike, da se posvetujejo z zdravstvenim delavcem o vsaki neželeni izkušnji, povezani z zdravljenjem. Zakonodaja o farmakovigilanci iz leta 2010 omogoča vzpostavitev sistemov za poročanje s strani bolnikov, skrbnikov in potrošnikov po vsej Evropski uniji (EU). Poročanje bolnikov o domnevnih neželenih učinkih farmakovigilanci doda vrednost in zajame koristne informacije o vplivu zdravil na življenje bolnikov. Ta poročila so tudi dragocen vir za zaznavanje možnih varnostnih signalov.

Uvedeni nacionalni sistemi za poročanje zagotavljajo, da sta na prijavljene primere opozorjena pristojni organ in imetnik dovoljenja za promet (tj. družba, ki trži zdravilo), nato pa se primeri posredujejo v zbirko podatkov EudraVigilance.

Najpomembnejše je spontano poročanje o **resnih** ali **prej neznanih** domnevnih neželenih učinkih. Neželeni učinek se šteje za resnega, če:

- je življenjsko nevaren ali povzroči smrtni izid;
- zahteva hospitalizacijo ali podaljša obstoječo hospitalizacijo;
- povzroči dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost ali
- je prirojena anomalija/napaka.

Poleg tega obstajajo še drugi pomembni medicinski dogodki, ki morda niso takoj življenjsko nevarni ali povzročijo smrt ali hospitalizacije, vendar bi lahko ogrozili bolnika ali zahtevali intervencijo (zdravljenje), da se prepreči katero od zgoraj navedenih posledic. Primeri takih dogodkov so alergijski bronhospazem (resna težava z dihanjem), ki zahteva zdravljenje na oddelku za nujno medicinsko pomoč ali na domu, epileptični napadi/krči in hude diskrazije krvi (motnje krvi), ki ne privedejo do hospitalizacije. Pomembni medicinski dogodki se štejejo tudi kot resni domnevni neželeni učinki.

Prednostna naloga je tudi spontano poročanje o novih zdravilih, saj so izkušnje z njimi zelo omejene.

## 6. Viri in ocena varnostnih signalov

Nove informacije o morebitnem tveganju imenujemo signal [3]. Signali o prej neznanih neželenih učinkih ali spremembah v resnosti, značilnostih ali pogostnosti znanih reakcij lahko izhajajo iz različnih podatkov, vključno s spontanimi poročili, kliničnimi preskušnji in epidemiološkimi študijami (vključno s študijami registrov). Ko signal prepoznamo, so potrebne preiskave, da bi ovrgli ali potrdili tveganje ter ga količinsko opredelili. V teh preiskavah upoštevamo verjetnost, da je zdravilo povzročilo ali prispevalo k učinkom, poskušamo ugotoviti dejavnike tveganja in oceniti pogostnost pojavljanja. Pri oceni signalov upoštevamo morebitne napake pri uporabi zdravila ali v proizvodnji.

## 7. Možni regulativni ukrepi po oceni

Po oceni varnostnega signala pristojni organi sprejmejo odločitev o najprimernejših regulativnih ukrepih. Odločitev lahko obsega:

- zahtevo po dodatnih študijah od imetnika dovoljenja za promet za zagotovitev dodatnih dokazov o zadevi;
- spremembo informacij o zdravilu<sup>1</sup> za spodbujanje varne uporabe, npr. z dodajanjem opozoril glede znakov in simptomov za zdravnike in bolnike, spremembo priporočil glede odmerjanja ali nove omejitve glede uporabe zdravila pri določeni populaciji bolnikov;
- začasno prekinitev trženja zdravila, dokler potekajo preiskave;
- odvzem dovoljenja za promet z zdravilom;
- nobenih dodatnih ocenjevanj ali ukrepov v danem trenutku (varnostni pomislek se spremlja z rutinsko farmakovigilanco).

Obvestilo o regulativnem ukrepu se posreduje zdravstvenim delavcem, bolnikom in širši javnosti po ustaljenih kanalih in časovnicah, ki odražajo stopnjo nujnosti. Ustaljeni kanali obsegajo objave na spletnih straneh, informacije, ki jih prejmejo organizacije bolnikov in zdravstvenih delavcev ter javna občila, in neposredno obveščanje zdravstvenih delavcev.

## 8. Javni dostop do poročil o primerih

Sistemi za poročanje na nacionalni ravni in na ravni EU so v skladu z zakonodajo o varstvu podatkov, zato so podatki v zbirkah podatkov pristojnih nacionalnih organov in EudraVigilance ustrezno anonimizirani in niso na voljo javnosti v celoti. EudraVigilance [4] je zbirka podatkov, ki jo vzdržuje Evropska agencija za zdravila v sodelovanju z nacionalnimi pristojnimi organi v EU, ki združuje domnevne neželene učinke, o katerih so poročali v EU, kot tudi poročila iz držav zunaj EU, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet v skladu s predpisi EU. V veljavi je politika dostopa javnosti do zbirke podatkov EudraVigilance, tako da zasebni podatki niso ogroženi [5]. Dostop za javnost je na voljo na <http://www.adrreports.eu/>.

Zdravstveni delavci včasih v znanstveni literaturi objavijo anonimizirana poročila o primerih ali poročila o vrsti anonimiziranih ugotovljenih primerov.

---

<sup>1</sup> Informacije o zdravilu so sestavljene iz imena zdravila, povzetka glavnih značilnosti zdravila, navodila za uporabo za bolnika in označevanja na ovojni.

## 9. Dodatne informacije

Podrobnosti o ukrepih in postopkih za izvajanje farmakovigilance v EU lahko najdete v publikaciji Dobra farmakovigilančna praksa (GVP) [6], zlasti v modulu VI GVP „Upravljanje in poročanje o neželenih učinkih zdravil“, in modulu IX GVP „Upravljanje signalov“.

## 10. Referenčna literatura

[1] Člen 1 Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini: Uradni list Evropske unije; L 311, 28.11.2001, str. 67. Na voljo na naslovu: [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 Monitoring Centre (UMC), Center SZO za sodelovanje za mednarodno spremljanje zdravil. Slovar izrazov, ki se uporabljajo v farmakovigilanci. Na voljo na naslovu <http://www.who-umc.org/qgraphics/24729.pdf>

[3] Delovna skupina VIII pri CIOMS. Praktični vidiki zaznavanja signala v farmakovigilanci. Ženeva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2010.

[4] Evropska agencija za zdravila. EudraVigilance. Na voljo na naslovu [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] Evropska agencija za zdravila, dostop do podatkov EudraVigilance. Na voljo na naslovu [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] Dobra praksa farmakovigilance. Na voljo na naslovu [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)