



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30 януари 2017 г.

Проверки, фармакологична бдителност на лекарства за хуманната медицина и комитети
ЕМА/749446/2016 Редакция 1*

Ръководство за тълкуване на спонтанни съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции към лекарства

Споразумение на бизнес екипа по фармакологична бдителност	ноември 2016 г.
Утвърдено от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност	12 януари 2017 г.
Представено за информация на Надзорната група по фармакологична бдителност на ЕС	30 януари 2017 г.

**Забележка: актуализация на съществуващото ръководство за начина на тълкуване на данни за нежелани лекарствени реакции (НЛР), които са включени в портала adrreports.eu (т.е. публичният достъп до данните от EudraVigilance), като резултат от усъвършенстването на уебсайта, което ще е налице по-късно през 2017 г.*



1. Въведение

Този документ предоставя ръководство за начина на тълкуване на информация за спонтанно съобщени случаи на подозирани нежелани лекарствени реакции към лекарства. Той дава също общ преглед на настоящите системи за фармакологична бдителност, които са въведени за наблюдение на безопасността на лекарствените продукти.

2. Определение на нежелана лекарствена реакция

Нежелана лекарствена реакция е всяко вредно и нежелано повлияване от лекарствен продукт[1]. Най-често това се нарича „страничен ефект“ или „нежелан ефект“, докато, в противовес на това, едно нежелано събитие може да бъде причинено или не от лекарство.

3. Основни съображения

- Съобщаването на случаи на подозирани нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при отделни пациенти, е фундаментален процес за фармакологичната бдителност.
- Спонтанното съобщаване е важен механизъм за здравните специалисти и потребителите за съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции към лекарства на регулаторни органи или фармацевтични фирми. Тези съобщения могат да генерират сигнали за възможни проблеми на безопасността, но сами по себе си рядко са достатъчни, за да се потвърди, че даден нежелан ефект при отделен пациент е причинен от дадено лекарство.
- Фактът, че се съобщава за подозирана нежелана лекарствена реакция не означава задължително, че лекарството е причинило наблюдавания ефект, тъй като тя би могла да е причинена от болестта, която се лекува, от ново заболяване, което пациентът е развил, или от друго лекарство, приемано от пациента.
- Едно отделно съобщение трябва да се разглежда като част от пъзел, за който обикновено са необходими допълнителни данни за завършване на картината. Те включват например данни от спонтанни съобщения в световен мащаб, клинични изпитвания и епидемиологични проучвания. Оценката на причинно-следствената връзка и тълкуването на съобщенията се извършва в контекста на всички налични свързани данни.
- Броят на съобщенията за подозирана нежелана лекарствена реакция сам по себе си не е достатъчен за оценка на вероятността, че реакцията е причинена от дадено лекарство. Необходимо е да се вземат предвид други фактори, например произход на случаите на подозираната нежелана лекарствена реакция, степента и условията на употреба на лекарството, естеството на реакцията, както и публичната осведоменост. Тази информация трябва да се взема предвид при тълкуване на броя на съобщените случаи, за да се избегнат заключения по отношение на профилите на безопасност на лекарствата.

4. Наблюдение на безопасността на лекарствата

Няма лекарство или ваксина, което напълно да изключва рисковете. Всички лекарства се разрешават въз основа на това, че вероятната полза превишава потенциалната вреда. За да се стигне до това заключение за едно разрешение за употреба, се оценяват данни от клинични изпитвания, проведени по време на разработването на дадено лекарство. Въпреки това нежеланите лекарствени реакции, които възникват рядко или след дълъг период от време, могат да станат очевидни само след като продуктът се използва в по-обширна популация. Освен това ползите и рисковете на лекарство, използвано за рутинна грижа за здравето, при която пациентите могат да имат повече от едно заболяване или лечение, обикновено не могат да бъдат изучени преди разрешение.

Поради това след пускане на пазара на дадено лекарство неговата употреба в по-обширна популация изисква непрекъснато наблюдение. Оценката на съотношението полза/риск на дадено лекарство може да се промени във времето с разширяването на знанията, придобити от неговата употреба от много хора, и наличието на нови терапевтични алтернативи.

Наблюдението на безопасността на лекарствата се нарича фармакологична бдителност, която се определя от Световната здравна организация (СЗО) като науката и дейностите, свързани с откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани лекарствени реакции или някакви други свързани с лекарства проблеми [2].

5. Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на случаи на подозирани нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при отделни пациенти, е фундаментален процес за фармакологичната бдителност. Това спонтанно съобщаване се предизвиква от подозрение на здравен специалист или пациент, който наблюдава признаци и симптоми, които е възможно да са причинени от лекарство. Компетентните органи в държавите членки насърчават здравните специалисти да съобщават своите подозрения и наблюдения за нежелани лекарствени реакции чрез национални системи за съобщаване.

Информацията в листовката също приканва пациентите да говорят със своите здравни специалисти за всеки нежелан лекарствен опит, свързан с тяхното лечение. В допълнение към това законодателството за фармакологична бдителност от 2010 г. осигурява основата за създаване на системи за съобщаване от пациенти, болногледачи и потребители в целия Европейски съюз (ЕС). Съобщаването на нежелани лекарствени реакции от пациенти предлага допълнителна стойност за фармакологичната бдителност и осигурява полезна информация за влиянието върху живота на пациентите. Тези съобщения са също ценен източник за откриването на потенциални сигнали за безопасността.

Въведените национални системи за съобщаване гарантират, че съобщаваните случаи се свеждат на вниманието на компетентния орган и притежателя на разрешението за употреба (т.е. фирмата, която предлага лекарството), след което случаите се предават на EudraVigilance.

Най-важно е спонтанното съобщаване на **тежки** или **неизвестни преди това** подозирани нежелани лекарствени реакции. Една нежелана лекарствена реакция се счита за тежка, ако

- е животозастрашаваща или има фатален изход;
- изисква хоспитализиране на пациента или удължаване на съществуващо хоспитализиране;
- води до постоянна или значителна инвалидност или нетрудоспособност; или
- е вродена аномалия/дефект по рождение.

Освен това има други важни медицински събития, които може да не са животозастрашаващи в момента или да водят до смърт или хоспитализиране, но е възможно да изложат на опасност пациента или да изискват интервенция (лечение) за предотвратяване на един от гореизброените други резултати. Примери за такива събития са алергичен бронхоспазъм (тежък проблем с дишането), изискващ лечение в спешно отделение или у дома, както и припадъци/конвулсии и тежка кръвна дискразия (нарушение на кръвта), която не води до хоспитализиране. Важните медицински събития се смятат също за тежки подозирани нежелани лекарствени реакции.

Спонтанното съобщаване за нови лекарствени продукти на пазара също е приоритет, предвид ограничения опит с подобни лекарства.

6. Източници и оценка на сигнали за безопасност

Нова информация за възможен риск се нарича сигнал [3]. Сигналите за неизвестни преди това нежелани лекарствени реакции или промени в тежестта, характеристиките или честотата на известни реакции могат да произлизат от различни източници на данни, включително спонтанни съобщения, клинични изпитвания и епидемиологични проучвания (в това число регистрационни проучвания). След идентифициране на един сигнал са необходими изследвания за отхвърляне или потвърждаване и количествено определяне на риска. Тези изследвания вземат предвид вероятността лекарството да е причинило или допринесло за ефекта, опитват се да идентифицират рисковите фактори и да оценят честотата на поява. Оценката на сигналите взема предвид възможните грешки при употребата на лекарството или производствени дефекти.

7. Възможни регулаторни действия след оценка

След оценката на сигнал за безопасност компетентните органи вземат решение за най-подходящото регулаторно действие. Решението може да включва:

- искане за допълнително(и) проучване(ия) от притежателя на разрешение за употреба с цел получаване на допълнителни доказателства по въпроса;
- промяна в информацията за продукта¹ за насърчаване на безопасната употреба на продукта, например чрез добавяне на предупреждения за признаци и симптоми за здравните специалисти и пациентите, промяна на препоръките за дозиране или включване на нови ограничения за употребата на лекарството в определена популация от пациенти;
- временно спиране на лекарството на пазара, докато текат изследванията;
- оттегляне на разрешението за употреба за лекарството;
- липса на необходимост от допълнителна оценка или действие в този момент от времето (опасението за безопасността се проследява чрез рутинна фармакологична бдителност).

На здравните специалисти, пациентите и обществеността се съобщава информацията за регулаторното действие чрез установени средства и срокове, които отразяват степента на спешност. Установените средства включват публикации на уебсайтове, информация, която се предоставя на професионални организации на здравни специалисти и пациенти и медиите, както и директно разпращане до здравните специалисти.

¹ Информацията за продукта се състои от името на лекарствения продукт, кратка характеристика на продукта, листовка за пациента и етикет на опаковката.

8. Публичен достъп до съобщенията

Системите за съобщаване на национално ниво и ниво ЕС са в съответствие със законодателството за защита на личните данни, така че личните данни, съдържащи се в базите данни на националните компетентни органи и EudraVigilance, се анонимизират по подходящ начин и не са изцяло достъпни за обществеността. EudraVigilance [4] е база данни, поддържана от Европейската агенция по лекарствата в сътрудничество с националните компетентни органи в ЕС, която обединява подозираните нежелани лекарствени реакции, съобщени в рамките на ЕС, както и съобщения извън ЕС, предоставени от притежатели на разрешения за употреба в съответствие със законодателството на ЕС. Политиката за достъп до EudraVigilance осигурява публичен достъп до тези данни, без да излага на опасност поверителността на данните [5]. Публичният достъп се предоставя на адрес <http://www.adrreports.eu/>.

Понякога здравните специалисти също публикуват в научната литература анонимизираните съобщения или съобщение за поредица анонимизирани наблюдавани случаи.

9. Допълнителна информация

Подробности за мерките и процесите за осъществяване на фармакологична бдителност в ЕС могат да се намерят в Добрите практики за фармакологична бдителност (GVP)[6], в частност модул VI на GVP „Управление и съобщаване на нежелани лекарствени реакции към лекарствени продукти“, модул IX на GVP „Управление на сигнали“.

10. Използвана литература

[1] Член 1 на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за кодекса на Общността по отношение на лекарствени продукти за употреба в хуманната медицина: Официален вестник на Европейския съюз, ОJ L 311, 28.11.2001, стр. 67. Достъпни на адрес: 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), the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Речник на термините, използвани във фармакологичната бдителност. Достъпна на адрес <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

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

[4] European Medicines Agency. EudraVigilance. Достъпна на адрес: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] European Medicines Agency, Access to EudraVigilance data. Достъпна на адрес: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Good pharmacovigilance practices. Достъпна на адрес: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp