



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. januára 2017
Kontroly, dohľad nad humánnymi liekmi a výbory
EMA/749446/2016 Revízia č. 1*

Sprievodca výkladom spontánnych hlásení o prípadoch podozrení na nežiaduce reakcie na lieky

Odsúhlasenie Obchodným tímom pre dohľad nad liekmi	November 2016
Schválené Výborom pre hodnotenie farmakovigilančných rizík	12. januára 2017
Podané na účely informovania skupiny Pharmacovigilance Oversight Group.	30. januára 2017

**Poznámka: aktualizácia súčasného sprievodcu výkladom údajov o nežiaducich reakciách na lieky (ADR), ktoré sa nachádzajú na portáli adrreports.eu (t. j. verejný prístup k údajom EudraVigilance) ako výsledok zdokonalenej internetovej stránky sprístupnenej koncom roku 2017.*



1. Úvod

Tento dokument obsahuje usmernenia týkajúce sa výkladu informácií o spontánnych hlásení prípadov podozrení na nežiaduce reakcie na lieky. Takisto ponúka prehľad súčasných systémov pre dohľad nad liekmi, ktoré boli zavedené na účely sledovania bezpečnosti liekov.

2. Zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia je reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená [1]. Bežne sa táto reakcia nazýva aj „vedľajší účinok“ alebo „nežiaduci účinok“, zatiaľ čo nežiaduca udalosť naopak môže a nemusí byť spôsobená liekom.

3. Kľúčové hľadiská

- Hlásenie prípadov podozrení na nežiaduce reakcie u jednotlivých pacientov je základným procesom, ktorý slúži ako podpora dohľadu nad liekmi.
- Spontánne hlásenie je dôležitým mechanizmom pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a spotrebiteľov, ktorí nahlasujú podozrenie na nežiaduce reakcie regulačným orgánom pre lieky alebo farmaceutickým spoločnostiam. Tieto hlásenia môžu vytvárať signály potenciálnych bezpečnostných problémov, ale sami osebe sú len v zriedkavých prípadoch dostatočné na to, aby potvrdili, že určitý nežiaduci účinok bol u pacienta vyvolaný konkrétnym liekom.
- Skutočnosť, že bolo nahlásené podozrenie na nežiaducu reakciu, nemusí nevyhnutne znamenať, že pozorovaný účinok bol spôsobený týmto liekom, keďže ho mohlo spôsobiť aj práve liečené ochorenie, prípadne nové ochorenie, ktoré sa u pacienta vyvinulo alebo aj iný liek, ktorý pacient užíva.
- S jedným hlásením sa preto musí zaobchádzať ako s časťou skladačky, v rámci ktorej sú obvykle potrebné ďalšie údaje, aby bolo možné vyskladať celý obraz. Medzi ne patria napríklad údaje z celosvetových spontánnych hlásení o prípadoch, klinických skúšaní a epidemiologických štúdií. Posúdenie príčinných súvislostí a výklad hlásení o prípadoch sa preto vykonáva v rámci všetkých dostupných príslušných údajov.
- Počet hlásení podozrení na nežiaducu reakciu samo osebe nestačí na posúdenie pravdepodobnosti, že reakcia bola spôsobená konkrétnym liekom. Je potrebné zvážiť aj iné faktory, ako napr. východiskový výskyt tejto nežiaducej reakcie, na ktorú existuje podozrenie, rozsah a podmienky používania lieku, charakter reakcie ako aj verejné povedomie. Tieto informácie sa musia vziať do úvahy pri výklade počtov hlásení s cieľom vyhnúť sa nesprávnym záverom o bezpečnostných profiloch liekov.

4. Monitorovanie bezpečnosti liekov

Neexistuje liek ani vakcína, ktoré by boli úplne bez rizika. Všetky lieky sa povoľujú na základe toho, že predpokladaný prínos prevažuje nad potenciálnym škodlivým účinkom. Aby sa v rámci povolenia na uvedenie na trh mohlo dospieť k tomuto záveru, posudzujú sa údaje z klinických skúšaní vykonaných počas vyvíjania lieku. Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú zriedkavo alebo po dlhom čase, sa však môžu prejaviť len vtedy, ak je výrobok použitý u širšej populácie. Prínosy a riziká lieku používaného v rámci bežnej zdravotnej starostlivosti alebo liečby, pri ktorých pacienti môžu trpieť viac než jedným ochorením alebo sa na nich môže vzťahovať viac než len jedna liečba, navyše nemusia byť predmetom štúdie pred povolením.

Použitie lieku u širšej populácie po jeho umiestnení na trh si preto vyžaduje nepretržité monitorovanie. Časom sa hodnotenie pomeru prínosu a rizika lieku môže zmeniť v dôsledku rozširovania vedomostí získaných počas jeho používania u mnohých osôb a zvýšenia dostupnosti nových alternatív liečby. Monitorovanie bezpečnosti liekov sa nazýva dohľad nad liekmi (farmakovigilancia), ktorý Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) definovala ako vednú disciplínu a činnosti vzťahujúce sa na detekciu, posúdenie, porozumenie a prevenciu nežiaducich účinkov alebo akéhokoľvek problému týkajúceho sa lieku [2].

5. Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie prípadov podozrení na nežiaduce reakcie u jednotlivých pacientov je základným procesom, ktorý slúži ako podpora dohľadu nad liekmi. Toto spontánne hlásenie je vyvolané podozrením zdravotníckeho pracovníka alebo pacienta, ktorý si všimol znaky a príznaky, ktoré mohli byť spôsobené nejakým liekom. Kompetentné orgány členských štátov vyzývajú zdravotníckych pracovníkov, aby podozrenia a pozorovania týkajúce sa nežiaducich reakcií na lieky nahlasovali prostredníctvom vnútroštátnych systémov nahlasovania.

Informácie v písomných informáciách pre používateľov takisto vyzývajú pacientov, aby o akomkoľvek nežiaducom účinku spojenom s liečbou informovali svojho zdravotníckeho pracovníka. Právne predpisy z oblasti dohľadu nad liekmi z roku 2010 sú navyše základom pre vytvorenie systémov nahlasovania pacientmi, opatrovateľmi a spotrebiteľmi v rámci celej Európskej únie (EÚ). Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie pacientmi je pre dohľad nad liekmi pridanou hodnotou a poskytuje užitočné informácie o vplyve na život pacientov. Tieto hlásenia sú takisto hodnotným zdrojom detekcie potenciálnych bezpečnostných signálov.

Vnútroštátne systémy nahlasovania zaisťujú, aby nahlásenia boli oznámené príslušnému orgánu a držiteľovi povolenia na uvedenie na trh (t. j. spoločnosti, ktorá uvádza liek na trh), ktorí tieto hlásenia následne postúpia do databázy EudraVigilance.

Najdôležitejšie je spontánne hlásenie podozrení na **závažné** alebo **doteraz neznáme** nežiaduce reakcie. Nežiaduca reakcia sa považuje za závažnú,

- ak ohrozuje život pacienta alebo má smrteľný následok,
- ak si vyžaduje hospitalizáciu pacienta alebo predlžuje jeho doterajšiu hospitalizáciu,
- ak vedie k trvalému alebo značnému zdravotnému postihnutiu alebo neschopnosti,
- ak predstavuje vrodenú anomáliu alebo poruchu spôsobenú pri pôrode.

Okrem toho existujú aj iné medicínske udalosti, ktoré nemusia byť bezprostredne život ohrozujúce, ani viesť k úmrtiu alebo hospitalizácii, ale môžu ohroziť pacienta alebo si vyžadovať intervenciu (liečbu) s cieľom zabrániť jednému z vyššie uvedených následkov. Príkladmi takýchto udalostí sú alergický

bronchospazmus (závažné ťažkosti s dýchaním), ktorý si vyžaduje intenzívnu liečbu na pohotovosti alebo doma, ako aj záchvaty/kŕče a závažné krvné dyskrázie (krvné ochorenia), ktoré nevedú k hospitalizácii. Dôležité medicínske udalosti sa takisto považujú za podozrenie na závažné nežiaduce reakcie.

Prioritou je tiež spontánne hlásenie v prípade novo uvádzaných liekov na trh, keďže skúsenosti s takýmito liekmi sú obmedzené.

6. Zdroje a hodnotenie bezpečnostných signálov

Nová informácia o možnom riziku sa nazýva signál [3]. Signály doteraz neznámych nežiaducich reakcií alebo zmeny závažnosti, charakteristík alebo frekvencie výskytu známych reakcií môžu vyplývať z rôznych zdrojov údajov vrátane spontánnych hlásení, klinických skúšaní a epidemiologických štúdií (vrátane registračných štúdií). Po identifikovaní signálu je nevyhnutné vykonať ďalšie vyšetrenia, ktorých cieľom je vyvrátiť alebo potvrdiť riziko a kvantifikovať ho. Tieto vyšetrenia zohľadňujú predpoklad, že liek spôsobil alebo prispel k účinku, snažia sa identifikovať rizikové faktory a odhadnúť frekvenciu výskytu. Hodnotenie signálov zohľadňuje možné chyby pri používaní lieku alebo poškodenia počas výroby.

7. Možné regulačné opatrenia po vykonaní hodnotenia

Po vyhodnotení bezpečnostného signálu príslušné orgány rozhodnú o najvhodnejšom regulačnom opatrení. Rozhodnutie môže obsahovať:

- žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh o ďalšiu štúdiu (ďalšie štúdie) s cieľom získať ďalšie vedecké dôkazy o tejto záležitosti,
- zmenu informácií o výrobku¹ s cieľom podporiť bezpečné používanie výrobku, napr. pridaním varovaní o znakoch a príznakoch pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov, zmenou odporúčaní týkajúcich sa dávkovania alebo zahrnutím nových obmedzení používania lieku u určitej populácii pacientov,
- pozastavenie uvedenia lieku na trhu v čase vykonávania vyšetrení,
- zrušenie povolenia na uvedenie lieku na trh,
- v tomto období sa nevyžaduje ďalšie hodnotenie ani opatrenie (bezpečnostné riziko sa monitoruje prostredníctvom bežného dohľadu nad liekmi).

Informácie o regulačnom opatrení sa oznamujú zdravotníckym pracovníkom, pacientom a verejnosti prostredníctvom zavedených kanálov a časových rozsahov, ktoré zohľadňujú stupeň naliehavosti. Medzi zavedené kanály patria zverejnenia na internetových stránkach, informácie poskytované pacientom a organizáciám združujúcim zdravotníckych pracovníkov, médiá ako aj priame reklamné zásielky zdravotníckym pracovníkom.

8. Verejný prístup k hláseniam

Systémy nahlasovania na národnej úrovni a úrovni EÚ dodržiavajú právne predpisy v oblasti ochrany údajov a z tohto dôvodu sú údaje v databázach príslušných vnútroštátnych orgánov a databáze EudraVigilance primerane anonymizované a nie sú verejnosti prístupné v plnom rozsahu. Databáza

¹ Informácie o výrobku obsahujú názov lieku, súhrn charakteristických vlastností lieku, písomnú informáciu pre používateľov a štítky na obale.

EudraVigilance [4] predstavuje databázu spravovanú Európskou agentúrou pre lieky v spolupráci s príslušnými orgánmi v rámci EÚ, ktorá zhromažďuje podozrenia na nežiaduce reakcie hlásené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh z krajín EÚ, ako aj z krajín mimo nej, v súlade s právnymi predpismi EÚ. Verejný prístup k týmto údajom upravuje zavedená politika prístupu k databáze EudraVigilance, pričom ochrana týchto údajov nie je nijako ohrozená [5]. Verejný prístup sa poskytuje na internetovej stránke <http://www.adrreports.eu/>.

Anonymizované hlásenia alebo hlásenie o sérii anonymizovaných pozorovaných prípadoch sú takisto niekedy publikované zdravotníckymi pracovníkmi vo vedeckej literatúre.

9. Ďalšie informácie

Podrobné informácie o opatreniach a postupoch vykonávania dohľadu nad liekmi v rámci EÚ môžete nájsť v dokumente Správna farmakovigilančná prax (GVP)[6], najmä v module GVP Module VI pod názvom „Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Manažment a hlásenie nežiaducich účinkov liekov)“ a module GVP Module IX pod názvom „Signal Management (Manažment signálov)“.

10. Odkazy

[1] Článok 1 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorým sa ustanovuje zákonník spoločenstva o humánnych liekoch: Úradný vestník Európskej únie, Ú. v. EÚ L 311, 28.11.2001, s. 67. Dostupný na adrese: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf

[2] Monitorovacie centrum v Uppsale (UMC, Uppsala Monitoring Centre) - centrum WHO pre spoluprácu v oblasti medzinárodného monitorovania liekov (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring). Glosár termínov používaných v rámci dohľadu nad liekmi. Dostupný na adrese <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] Európska agentúra pre lieky. Databáza EudraVigilance. Dostupná na adrese: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Európska agentúra pre lieky, prístup k údajom v databáze EudraVigilance. Dostupná na adrese: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] Správna farmakovigilančná prax. Dostupná na adrese: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp