



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. siječnja 2017.

Inspekcije, farmakovigilancija lijekova za primjenu u ljudi i povjerenstva  
EMA/749446/2016 Revizija 1\*

## Vodič za tumačenje izvješća o pojedinačnim slučajevima spontano prijavljenih sumnji na nuspojave lijekova

Sporazum poslovnog tima za farmakovigilanciju	studeni 2016.
Datum kada je Povjerenstvo za procjenu rizika na području farmakovigilancije usvojilo sporazum	12. siječnja 2017.
Podneseno Nadzornoj skupini EU-a za farmakovigilanciju radi informiranja	30. siječnja 2017.

*\*Napomena: ažuriranje postojećeg vodiča za tumačenje podataka o nuspojavama lijekova (ADR) koji se nalazi na adresi [adrreports.eu](http://adrreports.eu) portal (tj. javni pristup podacima u sustavu EudraVigilance) kao rezultat unaprjeđenja mrežnog mjesta koje će biti dostupno krajem 2017.*



## 1. Uvod

U ovom dokumentu nalaze se smjernice o tumačenju informacija o spontano prijavljenim sumnjama na nuspojave lijekova. Također, dokument sadrži pregled postojećih sustava farmakovigilancije koji su uspostavljeni radi praćenja sigurnosti medicinskih proizvoda.

## 2. Definicija nuspojave

Nuspojava je štetan i neželjen odgovor na medicinski proizvod [1]. Obično se naziva i „neželjenom reakcijom“ ili „nepoželjnim učinkom“, iako svaki štetan događaj može, ali i ne mora biti uzrokovan lijekom.

## 3. Ključne napomene

- Prijavljivanje sumnji na nuspojave opažene u pojedinih bolesnika osnovni je postupak na koji se farmakovigilancija oslanja.
- Spontano prijavljivanje važan je mehanizam koji zdravstvenim radnicima i korisnicima omogućuje da o sumnjama na nuspojave lijekova obavijeste nadležna tijela ili farmaceutske tvrtke . Te prijave mogu signalizirati moguće sigurnosne probleme, no same za sebe nisu dovoljne za dokazivanje da je neku nuspojavu koja se javila u bolesnika prouzročio određeni lijek.
- Činjenica da je sumnja na nuspojavu lijeka prijavljena, ne znači nužno da je lijek prouzročio tu nuspojavu. Mogla ju je prouzročiti bolest koja se liječi, nova bolest koja se razvila u bolesnika ili neki drugi lijek koji bolesnik uzima.
- Na prijavu pojedinačnog slučaja može se gledati kao na dio slagalice, pri čemu je potrebno imati dodatne podatke da bi se dobila potpuna slika. Na primjer, ti podaci obuhvaćaju podatke iz spontanijh prijava slučajeva diljem svijeta, kliničkih ispitivanja i epidemioloških ispitivanja. Stoga se provodi procjena uzročnosti i tumačenje prijavljenih slučajeva u kontekstu svih dostupnih relevantnih podataka.
- Broj prijava sumnji na neku nuspojavu sam po sebi nije dovoljan za procjenu vjerojatnosti da je tu nuspojavu prouzročio određeni lijek. Potrebno je uzeti u obzir i druge čimbenike, kao što je pozadina incidencije te sumnje na nuspojavu, opseg i uvjeti uporabe lijeka, priroda reakcije, kao i javna osviještenost. Te bi se informacije trebale uzeti u obzir pri tumačenju broja prijavljenih slučajeva kako bi se izbjeglo donošenje pogrešnih zaključaka u pogledu sigurnosnih profila lijekova.

## 4. Praćenje sigurnosti lijekova

Nijedan lijek ili cjepivo nije u potpunosti bez rizika. Svi su lijekovi odobreni na temelju pretpostavke da je moguća korist veća od moguće štete. Kako bi se u postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet došlo do tog zaključka, procjenjuju se podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih tijekom razvoja lijeka. Međutim, nuspojave koje se pojavljuju rijetko ili nakon duljeg vremenskog razdoblja, mogu postati vidljive tek kad se proizvod počne koristiti u široj populaciji. Nadalje, koristi i rizici lijeka koji se primjenjuje u rutinskom liječenju, kada bolesnici mogu imati više bolesti ili primaju više terapija, obično se ne mogu ispitati prije nego što je lijek odobren.

Dakle, nakon što se lijek stavi u promet, njegova uporaba u široj populaciji zahtijeva neprekidno praćenje. Procjena koristi i rizika lijeka može se s vremenom promijeniti jer ga koristi sve više ljudi i sve je više saznanja o njemu, a dostupne postaju i nove terapijske mogućnosti.

Praćenje sigurnosti lijekova naziva se farmakovigilancija, a Svjetska zdravstvena organizacija definirala ju je kao znanost i aktivnost povezanu s otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem i suzbijanjem nuspojava na lijek ili bilo kojeg drugog problema povezanog s lijekom [2].

## 5. Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnji na nuspojave opažene u pojedinih bolesnika osnovni je postupak na koji se farmakovigilancija oslanja. Spontana prijava potaknuta je sumnjom zdravstvenog radnika ili bolesnika da bi primijećeni znakovi i simptomi mogli biti prouzročeni lijekom. Nadležna tijela u državama članicama potiču zdravstvene radnike da sumnje na nuspojave i opažene nuspojave na lijekove prijavljuju putem nacionalnih sustava za prijavu.

U uputama o lijeku bolesnike se potiče da se obrate svojem liječniku ili ljekarniku u pogledu svakog neželjenog iskustva tijekom liječenja. Nadalje, propisima o farmakovigilanciji iz 2010. postavljaju se temelji za uspostavu sustava prijavljivanja nuspojava za bolesnike, njegovatelje i korisnike diljem Europske unije (EU). Time što sumnje na nuspojavu prijavljuju sami bolesnici, farmakovigilancija dobiva dodatnu vrijednost te se dobivaju korisne informacije o utjecaju lijekova na život bolesnika. Te prijave predstavljaju i vrijedan izvor za otkrivanje mogućih sigurnosnih signala.

Uspostavljeni nacionalni sustavi za prijavu iz kojih se prijave šalju u EudraVigilance, osiguravaju da će nadležna tijela i nositelj odobrenja za stavljanje u promet (tj. tvrtka koja lijek stavlja u promet) saznati za te prijavljene slučajeve.

Najvažnije je spontano prijavljivanje **ozbiljnih** ili **prethodno nepoznatih** sumnji na nuspojave. Nuspojava se smatra ozbiljnom u sljedećim slučajevima:

- opasna je za život ili ima smrtni ishod;
- zahtijeva hospitalizaciju bolesnika ili produženje postojeće hospitalizacije;
- dovodi do trajne ili značajne invalidnosti ili nesposobnosti; ili
- ona je kongenitalna anomalija / prirođena mana.

Osim toga, postoje i drugi važni medicinski događaji koji možda neće odmah biti opasni za život ili dovesti do smrti ili hospitalizacije, ali mogli bi ugroziti bolesnika ili zahtijevati intervenciju (liječenje) radi sprječavanja jednog od prethodno navedenih ishoda. Primjeri su takvih događaja alergijski bronhospazam (ozbiljan problem s disanjem) koji zahtijeva liječenje u hitnoj službi ili kod kuće, kao i napadaji/konvulzije i ozbiljne krvne diskrazije (krvni poremećaji) koji ne zahtijevaju hospitalizaciju. Važni medicinski događaji također se smatraju ozbiljnim sumnjama na nuspojave.

Spontano prijavljivanje za nove medicinske proizvode koji su stavljeni u promet također je prioritet, uzimajući u obzir ograničeno iskustvo s takvim lijekom.

## 6. Izvori i procjene sigurnosnih signala

Nove informacije o mogućim rizicima nazivaju se signali [3]. Signali prethodno nepoznatih nuspojava ili promjena težine, značajki ili učestalosti poznatih nuspojava mogu se dobiti iz raznih izvora podataka, uključujući spontane prijave, klinička ispitivanja i epidemiološka ispitivanja (uključujući ispitivanja registra). Nakon što se neki signal prepozna, potrebno je provesti istraživanja koja će odbaciti ili potvrditi i kvantificirati rizik. Tim se istraživanjima pokušava procijeniti vjerojatnost da je lijek uzrokovao neki učinak ili mu pridonio, kao i ustanoviti čimbenike rizika i procijeniti učestalost pojave. U procjeni signala u obzir se uzimaju moguće pogreške u upotrebi lijeka ili nepravilnosti prilikom proizvodnje.

## 7. Moguće regulatorne radnje nakon procjene

Nakon procjene sigurnosnog signala, nadležna tijela donose odluku o najprikladnijoj regulatornoj radnji. Odluka može uključivati sljedeće:

- zahtjev da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet provede jedno ili više dodatnih ispitivanja kako bi se prikupili dodatni dokazi;
- izmjene informacija o lijeku<sup>1</sup> radi promicanja sigurne uporabe lijeka, na primjer dodavanjem upozorenja o znakovima i simptomima za zdravstvene radnike i bolesnike, izmjenama preporuka o dozi ili uvrštavanjem novih ograničenja uporabe lijeka kod određenih skupina bolesnika;
- obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet dok se provode istraživanja;
- povlačenje odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- trenutačno nema potrebe za dodatnom procjenom ili radnjama (sigurnosna pitanja prate se putem rutinske farmakovigilancije).

Informacije o regulatornim radnjama prosljeđuju se zdravstvenim radnicima, bolesnicima i općoj javnosti putem uspostavljenih kanala i u određenim vremenskim rokovima, ovisno o stupnju hitnosti. Uspostavljeni kanali uključuju objavu na mrežnim stranicama, prosljeđivanje informacija organizacijama bolesnika i zdravstvenih radnika, medijima, kao i slanje izravne e-pošte zdravstvenim radnicima.

## 8. Javni pristup prijavljenim slučajevima

Sustavi za prijavu na nacionalnoj razini i razini EU-a u skladu su s propisima o zaštiti podataka te su stoga podaci u bazama podataka nacionalnih nadležnih tijela i EudraVigilance anonimni i nisu u potpunosti dostupni javnosti. EudraVigilance [4] je baza podataka koju održava Europska agencija za lijekove u suradnji s nacionalnim nadležnim tijelima u EU-u. U njoj se prikupljaju prijavljene sumnje na nuspojave u EU-u, kao i prijave izvan EU-a koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u skladu s propisima EU-a. EudraVigilance ima pravila o javnom pristupanju svojim podacima bez ugrožavanja privatnosti podataka [5]. Javni pristup dostupan je na adresi <http://www.adrreports.eu/>.

---

<sup>1</sup> Informacije o lijeku sastoje se od naziva medicinskog proizvoda, sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku za bolesnika i oznake na ambalaži.

Zdravstveni radnici ponekad u znanstvenoj literaturi objavljuju i anonimne prijave slučajeva ili prijave o nizu anonimnih primijećenih slučajeva.

## 9. Dodatne informacije

Pojedinosti o mjerama i postupcima za provedbu farmakovigilancije u EU-u mogu se pronaći u Primjerima dobre prakse za farmakovigilanciju (GVP)[6], a posebno u poglavlju VI. GVP "Upravljanje i prijava nuspojava lijekova" i poglavlju IX. GVP-a "Postupanje sa sigurnosnim signalima".

## 10. Referencije

[1] Članak 1. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenog 2001. o kodeksu Zajednice koji se odnose na medicinske proizvode za primjenu u ljudi: Službeni list Europske unije; SL L 311, 28.11.2001, str. 67. Dostupno na:

[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] Centar za praćenje u Uppsali (UMC), centar za međunarodno praćenje lijekova koji surađuje sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom. Rječnik pojmova koji se koriste u farmakovigilanciji. Dostupno na <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] CIOMS radna skupina VIII. Praktični aspekti otkrivanja signala u farmakovigilanciji. Ženeva: Vijeće za međunarodne organizacije medicinskih znanosti; 2010.

[4] Europska agencija za lijekove. EudraVigilance. Dostupno na:

[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] Europska agencija za lijekova, pristup podacima EudraVigilancea. Dostupno na:

[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] Primjeri dobre prakse za farmakovigilanciju. Dostupno na:

[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)