



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2017 m. sausio 30 d.

Patikrinimai, žmonėms skirtų vaistų farmakologinis budrumas ir komitetai
EMA/749446/2016 1 redakcija*

Spontaninių pranešimų apie individualius įtariamų nepageidaujamų reakcijų į vaistus atvejus vertinimo vadovas

Pritarta Farmakologinio budrumo klausimų grupėje	2016 m. lapkričio mėn.
Priimta Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitete	2017 m. sausio 12 d.
Pateikta susipažinti ES farmakologinio budrumo priežiūros grupei	2017 m. sausio 30 d.

**Pastaba. Jau paskelbto vadovo, kaip vertinti portale adrreports.eu (jame viešai prieinami duomenų bazės EudraVigilance duomenys) skelbiamus duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą, atnaujinimas patobulinus svetainę, kuria bus galima naudotis nuo 2017 m. pabaigos.*



1. Įžanga

Šiame dokumente pateikiamos rekomendacijos, kaip vertinti informaciją apie įtariamų nepageidaujamų reakcijų į vaistus atvejus, apie kuriuos pranešta spontaniškai. Jame taip pat apžvelgiamos šiuo metu veikiančios farmakologinio budrumo sistemos vaistinių preparatų saugumui stebėti.

2. Nepageidaujamos reakcijos sąvokos apibrėžtis

Nepageidaujama reakcija – tai kenksmingas ir nenumatytas organizmo atsakas į vaistus [1]. Paprastai tai vadinama šalutiniu arba nepageidaujamu poveikiu, o nepageidaujamas reiškinys, priešingai, gali būti sukeltas arba nesukeltas vaisto.

3. Svarbiausi dalykai, į kuriuos reikėtų atkreipti dėmesį

- Pranešimų apie pavieniams pacientams pasireiškiančių įtariamų nepageidaujamų reakcijų atvejus teikimas yra esminis farmakologinį budrumą stiprinantis procesas.
- Spontaniniai pranešimai yra svarbus mechanizmas, kuriuo naudodamiesi sveikatos priežiūros specialistai ir vartotojai gali vaistų reguliavimo institucijoms arba farmacijos bendrovėms pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją. Šie pranešimai gali būti vertinami kaip galimų saugumo problemų signalai, bet jų vienu retai pakanka, kad būtų galima patvirtinti, jog konkretus vaistas pacientui sukėlė tam tikrą nepageidaujamą poveikį.
- Tai, kad apie įtariamą nepageidaujamą reakciją buvo pranešta, dar nereiškia, kad tas vaistas tikrai sukėlė pasireiškusį poveikį, nes jį taip pat galėjo sukelti gydoma liga, nauja liga, kuria pacientas susirgo, arba kitas paciento vartojamas vaistas.
- Pranešimą apie individualų atvejį reikėtų vertinti kaip dėlionės detalę, nes paprastai reikia daugiau duomenų, pvz., įvairiose pasaulio šalyse gautų spontanišų pranešimų apie individualius atvejus arba klinikinių ar epidemiologinių tyrimų duomenų, kad būtų galima „sudėlioti“ visą paveikslą. Todėl priežastinis ryšys ir pranešimai apie pavienius atvejus vertinami remiantis visais turimais duomenimis.
- Vien pranešimų apie įtariamą nepageidaujamą reakciją skaičiaus nepakanka siekiant įvertinti, ar tą reakciją tikrai sukėlė konkretus vaistas. Būtina atsižvelgti ir į kitus veiksnius, pvz., anksčiau užregistruotą tos įtariamą nepageidaujamą reakciją atvejų skaičių, vaisto vartojimo trukmę ir sąlygas, reakcijos pobūdį ir visuomenės informuotumą. Vertinant pranešimų apie nepageidaujamą reakciją skaičius, turėtų būti atsižvelgiama į šią informaciją, kad būtų išvengta klaidingų išvadų dėl vaistų saugumo charakteristikų.

4. Vaistų saugumo stebėjimas

Nėra nė vieno vaisto ar vakcinos, kuri nekeltų jokio pavojaus. Visi vaistai registruojami remiantis tuo, kad tikėtina nauda yra didesnė už galimą žalą. Kad vertinant galimybę išduoti registracijos pažymėjimą būtų galima padaryti tokią išvadą, vertinami kuriant vaistą atliktų klinikinių tyrimų duomenys. Tačiau apie nepageidaujamas reakcijas, kurios pasireiškia retai arba ilgą laiką vartojant vaistą, sužinoma tik kai jį pradeda vartoti platesnė visuomenės dalis. Be to, vaisto, kuris naudojamas kasdienėje sveikatos priežiūroje, kai pacientai serga daugiau kaip viena liga arba vartoja daugiau kaip vieną vaistą, teikiamos naudos ir keliamos rizikos paprastai negalima iširti, kol jis neįregistruotas.

Todėl vaistą pateikus rinkai, būtina nuolat stebėti jo vartojimą platesnėje visuomenėje. Daugėjant žmonių, kai vaistą vartoja daug žmonių ir atsiranda naujų terapijos alternatyvų, vaisto naudos ir rizikos santykio įvertinimas ilgainiui gali pasikeisti.

Vaistų saugumo stebėjimas vadinamas farmakologiniu budrumu; pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžtį, tai yra mokslas ir veikla, susijusi su nepageidaujamo poveikio ar kitų su vaistais susijusių problemų nustatymu, vertinimu, supratimu ir prevencija[2].

5. Pranešimų apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas teikimas

Pranešimų apie pavieniams pacientams pasireiškiančių įtariamų nepageidaujamų reakcijų atvejus teikimas yra esminis farmakologinį budrumą stiprinantis procesas. Pateikti tokį spontaniinį pranešimą gali paskatinti sveikatos priežiūros specialisto arba paciento įtarimas, kad pastebėtus požymius ir simptomus galėjo sukelti vaistas. Valstybių narių kompetentingos institucijos ragina sveikatos priežiūros specialistus, naudojantis nacionalinėmis pranešimo sistemomis, pranešti apie įtartas ir pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistus.

Pakuotės lapeliuose taip pat pateikiama informacija, kurioje pacientai skatinami pasikalbėti su savo sveikatos priežiūros specialistais apie bet kokią nepageidaujamą patirtį, susijusią su jiems paskirtu gydymu. Be to, 2010 m. buvo priimti farmakologinio budrumo srities teisės aktai, pagal kuriuos numatyta sukurti sistemas, kuriomis naudodamiesi visų Europos Sąjungos (ES) šalių pacientai, neformalieji slaugytojai ir vartotojai galėtų pranešti apie nepageidaujamas reakcijas. Pacientų pateikiami pranešimai apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas teikia papildomos naudos farmakologiniam budrumui ir suteikia naudingos informacijos apie poveikį pacientų gyvenimui. Šie pranešimai taip pat yra vertingas informacijos šaltinis galimiems su saugumu susijusiems signalams nustatyti.

Įdiegtos nacionalinės pranešimo sistemos padeda užtikrinti, kad kompetentinga institucija ir registruotojas (t. y. vaistu prekiaujanti bendrovė) atkreiptų dėmesį į tuos atvejus, apie kuriuos pranešama, kai jų duomenys perduodami duomenų bazei *EudraVigilance*.

Svarbiausi yra spontaniai pranešimai apie **rimtas** arba **anksčiau nežinotas** įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujama reakcija laikoma rimta, jeigu:

- ji kelia grėsmę gyvybei arba yra mirtina;
- dėl jos pacientą reikia hospitalizuoti arba pailginti hospitalizacijos trukmę;
- lemia nuolatinę arba sunkią negalią ar nedarbingumą arba
- tai yra įgimta patologija (apsigimimas).

Be to, yra kitų svarbių medicininių reiškinių, kurie galbūt nekelti tiesioginės grėsmės gyvybei ir nelemia paciento mirties ar hospitalizacijos, bet dėl kurių jam gali kilti pavojus arba gali tekti imtis atitinkamų intervencinių priemonių (skirti gydymą), siekiant išvengti vieno iš pirmiau minėtų padarinių. Prie tokių reiškinių priskiriami, pvz., alerginio pobūdžio bronchų spazmai (rimtas kvėpavimo sutrikimas), kuriems pasireiškus būtina skubi medicininė pagalba arba atitinkamas gydymas namuose, arba traukuliai (konvulsijos) ir rimta kraujo diskrazija (kraujo sutrikimai), dėl kurių paciento nereikia hospitalizuoti. Svarbūs medicininiai reiškiniai taip pat laikomi rimtomis įtariamomis nepageidaujamomis reakcijomis.

Spontaniniai pranešimai apie neseniai rinkai pateiktus vaistinius preparatus taip pat itin svarbūs dėl nedidelės tokių vaistų vartojimo patirties.

6. Su saugumu susijusių signalų šaltiniai ir vertinimas

Nauja informacija apie galimą pavojų vadinama signalu [3]. Signalų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis, apie kurias anksčiau nežinota, arba žinomų reakcijų sunkumo, charakteristikų ar dažnumo pokyčiais, galima aptikti įvairiuose duomenų šaltiniuose, įskaitant spontaninius pranešimus ir klinikinius bei epidemiologinius tyrimus (įskaitant registrų duomenų tyrimus). Nustačius tokį signalą, būtina atlikti tyrimus, kad būtų galima atmesti arba patvirtinti ir kiekybiškai įvertinti kylantį pavojų. Atliekant tokius tyrimus, svarstoma, kokia tikimybė, kad vaistas tikrai sukėlė arba paskatino atitinkamą poveikį, mėginama nustatyti rizikos veiksnius ir apytikriai apskaičiuoti tos nepageidaujamos reakcijos atvejų dažnumą. Vertinant signalus, atsižvelgiama į galimas vaisto vartojimo klaidas arba gamybos proceso trūkumus.

7. Teisės aktuose numatyti veiksmai, kurių galima imtis įvertinus saugumo signalą

Įvertinus su saugumu susijusį signalą, kompetentingos institucijos nusprendžia, kokie teisės aktuose numatyti veiksmai būtų tinkamiausi. Gali būti nuspręsta:

- paprašyti registruotojo atlikti papildomą (-us) tyrimą (-us), siekiant surinkti daugiau duomenų tuo klausimu;
- padaryti atitinkamus preparato informacinių dokumentų pakeitimus¹, skatinant saugų vaisto vartojimą, pvz., juose pateikiamą informaciją papildyti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams skirtais įspėjimais apie požymius ir simptomus, pakeisti rekomendacijas dėl vaisto dozavimo arba į informacinius dokumentus įtraukti naujus apribojimus dėl vaisto vartojimo tam tikroje pacientų grupėje;
- sustabdyti prekybą vaistu, kol vyksta tyrimai;
- panaikinti vaisto registracijos pažymėjimą;
- kad tame etape nebereikia atlikti išsamesnio vertinimo ar imtis tolesnių veiksmų (nerimą dėl saugumo keliantis veiksnys stebimas vykdant įprastinę farmakologinio budrumo veiklą).

Pripažintais kanalais ir laikantis tam tikrų terminų, kurie priklauso nuo klausimo skubumo, informacija apie teisės aktuose numatytus veiksmus perduodama sveikatos priežiūros specialistams, pacientams ir plačiajai visuomenei. Pripažinti kanalai – tai svetainėse skelbiami straipsniai, pacientų ir sveikatos

¹ Preparato informaciniai dokumentai – tai vaistinio preparato pavadinimas, preparato charakteristikų santrauka, pacientui skirtas pakuotės lapelis ir ant pakuotės tvirtinama etiketė.

priežiūros organizacijoms teikiama informacija ir žiniasklaidos priemonės, taip pat tiesiogiai sveikatos priežiūros specialistams siunčiami pranešimai.

8. Galimybė visuomenei susipažinti su pranešimais apie individualius atvejus

Nacionalinio ir ES lygmens pranešimo sistemos atitinka teisės aktų, kuriais reglamentuojama duomenų apsauga, nuostatas, todėl iš *EudraVigilance* ir nacionalinių kompetentingų institucijų duomenų bazėse saugomų duomenų pašalinami atitinkami asmens duomenys anonimiškumui užtikrinti ir visuomenė gali susipažinti su tam tikra tų duomenų dalimi. *EudraVigilance* [4] – tai duomenų bazė, kurią Europos vaistų agentūra tvarko bendradarbiaudama su ES nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis; joje kaupiami duomenys apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešama ES, taip pat iš ES nepriklausančių šalių gaunami pranešimai, kuriuos registruotojai pateikia vadovaudamiesi ES teisės aktais. Visuomenės galimybės susipažinti su šiais duomenimis atžvilgiu vadovujamasi nustatyta prieigos prie *EudraVigilance* duomenų politika, kuria siekiama apsaugoti duomenų privatumą [5]. Visuomenė gali susipažinti su šiais duomenimis adresu <http://www.adrreports.eu/>.

Sveikatos priežiūros specialistai, pašalinę atitinkamus duomenis anonimiškumui užtikrinti, pranešimus apie individualius atvejus arba ataskaitas apie užregistruotus kelis atvejus taip pat kartais skelbia mokslinėje literatūroje.

9. Papildoma informacija

Išsamią informaciją apie priemones ir procedūras, kurios taikomos vykdant farmakologinio budrumo veiklą ES, rasite gerosios farmakologinio budrumo praktikos (GFBP) puslapyje [6], visų pirma GFBP VI modulyje „Nepageidaujamų reakcijų į vaistinius preparatus valdymas ir pranešimų apie jas teikimas“ (angl. *Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*) ir GFBP IX modulyje „Signalų valdymas“ (angl. *Signal Management*).

10. Informacijos šaltiniai

[1] 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus, 1 straipsnis. *Europos Sąjungos oficialusis leidinys*, OL L 311, 2001 11 28, p. 67. Rasite adresu http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_lt.pdf

[2] Upsalos stebėjimo centras, bendradarbiavimo su PSO tarptautinės vaistų stebėsenos tikslais centras. Farmakologinio budrumo srityje vartojamų specializuotų terminų žodynas. Skelbiama adresu <http://www.who-umc.org/graphics/24729.pdf>

[3] Tarptautinių medicinos mokslų organizacijų tarybos (CIOMS) VIII darbo grupė. „Praktiniai farmakologinio budrumo srities signalų nustatymo aspektai“. Ženeva: Tarptautinių medicinos mokslų organizacijų taryba, 2010.

[4] Europos vaistų agentūra. *EudraVigilance*. Rasite adresu http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5

[5] Europos vaistų agentūra, „Galimybė susipažinti su duomenų bazės *EudraVigilance* duomenimis“. Rasite adresu http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000674.jsp&mid=WC0b01ac0580a69390

[6] „Geroji farmakologinio budrumo praktika“. Rasite adresu http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp