

ŠTEVILKA DOKUMENTA

1382-20/2018

DATUM

28.12.2018

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2017

JAZMP kot pristojni organ na področju zdravil in Nacionalni center za farmakovigilanco zbira in ocenjuje poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil (dNUZ), ki jih posredujejo zdravstveni delavci, imetniki DzP in bolniki/uporabniki (starši, skrbniki). Spremljanje dNUZ je ključno za ugotavljanje morebitnih sprememb, ki bi kazale na nova varnostna tveganja. JAZMP poročila posreduje v skupno EU bazo za obravnavo varnosti zdravil v okviru EU farmakovigilančne mreže. Objavljamo pregled poročanja o dNUZ v letu 2017.

Povzetek poročila

V letu 2017 je JAZMP prejela 1835 začetnih poročil o dNUZ, kar je 434 (31,0%) poročil več kot v letu 2016. Poročila vključujejo 3420 zdravil in opisujejo 5462 dNUZ. Poleg tega je JAZMP prejela tudi 598 nadaljnjih poročil (dodatne informacije k že prejetim poročilom), kar je 7,9% več kot v letu 2016.

943 poročil smo prejeli neposredno, 879 poročil so nam posredovali imetniki dovoljenj za promet z zdravili (DzP) ter 13 poročil Evropska agencija za zdravila (EMA) v okviru njene aktivnosti MLM (*Medical Literature Monitoring Service*).

Največkrat so poročali zdravniki (68,4%), sledijo bolniki/uporabniki (starši, skrbniki) (11,8% poročil) ter farmacevti (10,0% poročil).

1099 (59,9%) poročil o dNUZ je vključevalo vsaj en neželeni učinek, ki je bil ocenjen kot resen. 976 (53,2%) poročil navaja samo dNUZ, ki so za zdravilo pričakovani (to pomeni, da je NUZ že naveden v informacijah o zdravilu), 697 (38,0%) poročil pa vsaj en dNUZ, ki še ni bil opisan v informacijah o zadevnih zdravilih (t. i. nepričakovan NUZ).

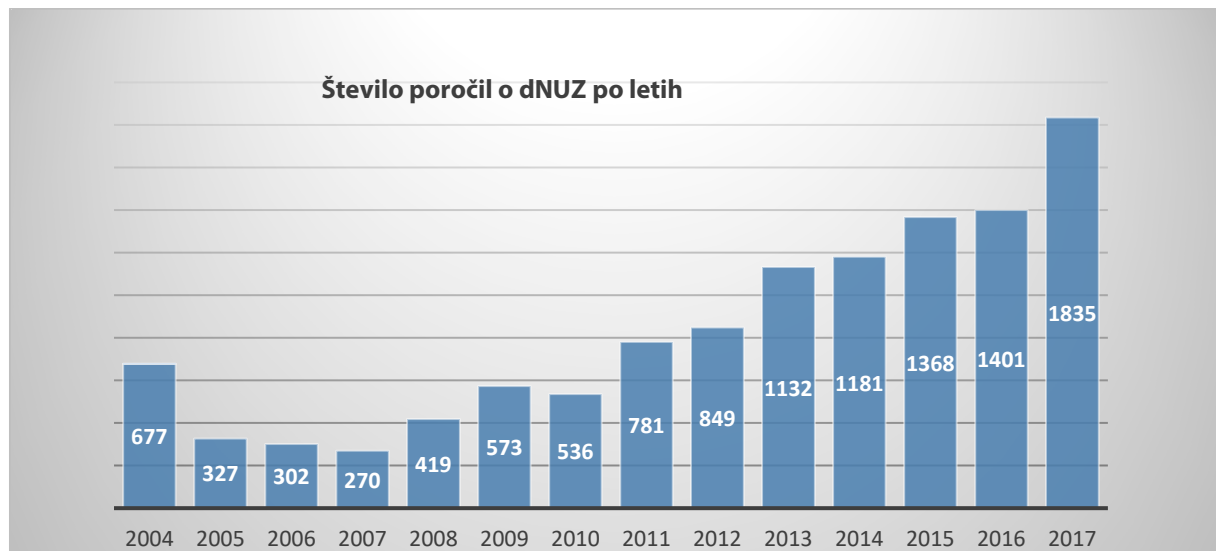
Prejeli in obravnavali smo tudi 2 poročila o dNUZ za zdravila rastlinskega izvora, ki sta v poročilu predstavljeni posebej.

Poročila o domnevnih NUZ (dNUZ) so pomemben vir podatkov za ugotavljanje morebitnih varnostnih signalov in spremljanje varnostnega profila zdravila. Pri spremljanju razmerja med koristjo in tveganjem se ti podatki ovrednotijo ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov o zdravilu in kakršnekoli spremembe se odražajo v dopolnitvah informacij o zdravilu (povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo). Kadar pa tveganja, kljub ukrepom za njihovo zmanjševanje, prevladajo nad koristmi, se zdravilu odvzame dovoljenje za promet. **Vsako poročilo o dNUZ je zato pomembno in prispeva k varnejši uporabi zdravil.** Za podrobna navodila glede poročanja glejte spletno stran JAZMP [Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila](#). Zaželeno je, da so poročila kar se da popolna. Z zadostnimi informacijami namreč lažje in bolj zanesljivo ugotovimo vzročno povezanost med zdravilom in neželenim učinkom ter same okoliščine pojava neželenega učinka.

V analizi niso upoštevana nepopolna poročila (5), pri katerih so manjkali ključni podatki in jih ni bilo mogoče naknadno pridobiti zaradi manjkajočega kontakta primarnega poročevalca, ter poročila (3) kjer je poročevalec navedel, da dNUZ ni povezan z zdravilom (v takem primeru se poročanje o dNUZ ne zahteva).

Podatki o poročanju od leta 2004 dalje so predstavljeni na diagramu 1. Poročanje se iz leta v leto izboljšuje, največji porast pa je zabeležen v letih 2011 (46% glede na leto 2010) in 2013 (33% glede na leto 2012). Poročanje je za zdravstvene delavce in imetnike dovoljenj za promet z zdravili (DzP) po ZZdr-2 (Ur. L. RS, št. 17/14) obvezno. Neželjeni učinek zdravila je odziv bolnika na zdravilo, ki je škodljiv in nenamern, zato se zahteva poročanje o dNUZ, ki izhajajo iz dovoljene uporabe zdravila, ko tudi poročanje o dNUZ, ki so posledica uporabe zdravila zunaj okvira pogojev dovoljenja za promet. To so neželeni učinki, ki so posledica napake pri uporabi zdravila (ang. *medication error*), nepravilne uporabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe (ang. *off-label use*), zlorabe zdravila ali so posledica poklicne izpostavljenosti zdravilu. Zdravstveni delavci so k poročanju o dNUZ pozvani v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC), [neposrednih obvestilih](#), ki jih prejmejo ob pomembnih varnostnih vprašanjih in v [izobraževalnih gradivih, ki jih JAZMP odobri](#) z namenom zmanjševanja tveganj. Odgovornost zdravstvenega delavca je prepoznati dNUZ in o njih poročati. O dNUZ lahko poročajo tudi bolniki (starši, skrbniki), na kar so opozorjeni v navodilu za uporabo zdravila. Kontaktni podatki za poročanje so navedeni v vseh prej omenjenih dokumentih, objavljeni pa so tudi na [spletni strani JAZMP](#).

Diagram 1: Poročanje o dNUZ po letih 2004-2017



Trend poročanja je spodbuden, saj je število poročil vsako leto večje, v letu 2017 predvsem na račun spontanih poročil, ki smo jih prejeli neposredno od zdravstvenih delavcev in bolnikov/uporabnikov, kot tudi zaradi dodatnih zahtev za poročanje za imetnike DzP, ki z 22.11.2017 poročajo o vseh dNUZ (do takrat so poročali le o resnih dNUZ).

Ena pomembnih nalog JAZMP je tudi ugotavljanje podvojenih poročil (dvojnikov), saj lahko ta dajejo napačno sliko pri ugotavljanju varnostnih signalov (za nek neželeni učinek bi na primer zaznali več poročil, kot je dejansko bilo primerov). V letu 2017 smo tako evidentirali 106 dvojnikov (51 manj kot v preteklem letu). Do podvajanja poročil najpogosteje prihaja v primeru poročil iz literature, ko za isto učinkovino poroča več različnih imetnikov DzP, ki citirajo isti strokovni članek, ali v primeru, ko primarni vir poroča tako imetniku DzP kot neposredno JAZMP.

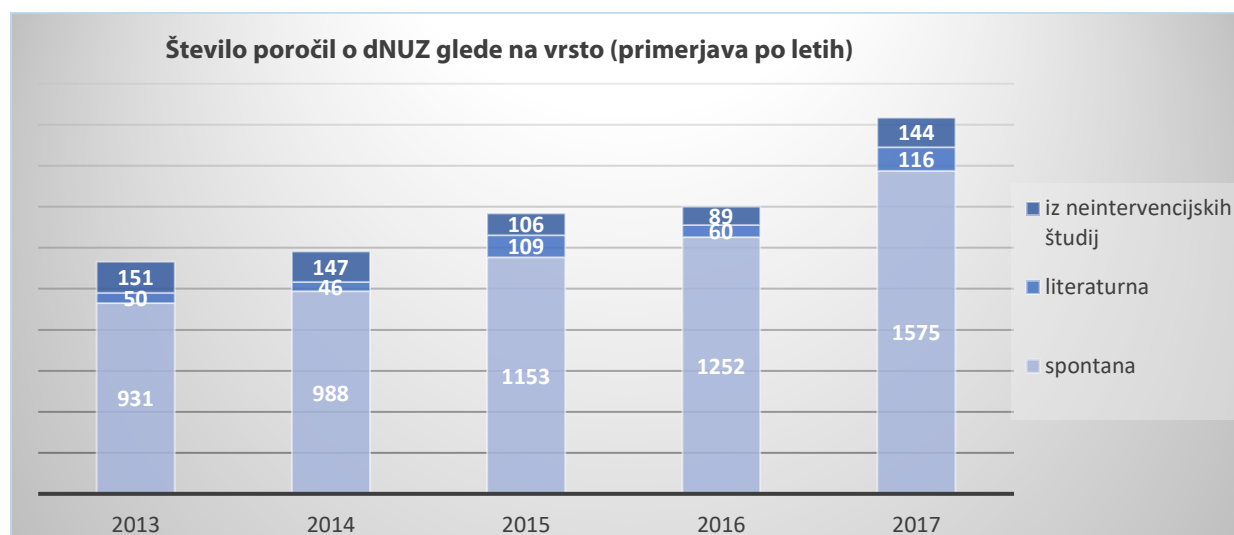


V poročilo so vključena vsa prejeta poročila o dNUZ ne glede na vzročno povezanost z zdravilom (podatki ne prikazujejo vzročne povezanosti poročenih dNUZ z zdravilom). Za namen poročanja se zato uporablja izraz **domnevni neželeni učinek (dNUZ)**, saj je **za poročanje dovolj sum**, da je neželeni učinek povezan z zdravilom. Za ugotavljanje vzročne povezanosti in vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila se ti podatki še nadalje ovrednotijo ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov o zdravilu. Posamezno poročilo lahko vsebuje več dNUZ in več zdravil za katera se sumi, da so povzročila dNUZ. **Število poročil za posamezno zdravilo prav tako ni pokazatelj varnosti oziroma tveganj posameznega zdravila** in ni podlaga za izračun pogostosti neželenega učinka, saj ni znano število vseh neželenih učinkov, prav tako ni znano število bolnikov, ki so zdravilo jemali.

Viri in načini poročanja

Večino poročil (1575; 323 več kot v preteklem letu) smo prejeli s t. i. **spontanym poročanjem** od zdravstvenih delavcev in bolnikov. Na diagramu 2 je viden trend naraščanja števila spontanega poročanja v zadnjih letih, kar je zelo spodbudno. Poročil iz **literature** je bilo 116 (56 več kot v letu 2016), poročil iz **neintervencijskih študij** pa 144 (55 več kot v letu 2016).

Diagram 2: Vrsta poročil po letih 2013-2017



Neintervencijska študija je študija, pri kateri izbira pacientov, načina zdravljenja, izbor in predpisovanje zdravila, določitev preiskav in spremljanje pacienta ne odstopajo od ustaljenega načina zdravljenja, ki je v skladu z odobrenim ali predpisanim odmerjanjem, načinom uporabe ali indikacijskim področjem.

Preglednica I: Porazdelitev poročil o dNUZ glede na primarni vir

primarni vir	število poročil	% vseh poročil
zdravnik	1254	68,4
farmacevt	184	10,0
drug zdravstveni delavec	65	3,5
bolnik/uporabnik	216	11,8
poročilo iz literature	116	6,3
skupaj	1835	100



Najpogostejši primarni vir poročila so bili tudi v letu 2017 zdravniki, čeprav je odstotek glede na prejšnja leta manjši (68,4%; 75,9% v letu 2016 in 74,1% v letu 2015). Za poročila, ki smo jih prejeli od zdravnikov direktno (699 poročil), smo beležili tudi njihov strokovni profil (specializacijo) (Preglednica II).

Preglednica II: Porazdelitev direktno prejetih poročil glede na specializacijo zdravnikov

specializacija	število poročil
anesteziolog	5
dermatovenerolog	29
družinska medicina	23
epidemiolog	6
fizikalna in rehabilitacijska medicina	1
gastroenterolog	2
ginekolog	10
hematolog	3
infektolog	2
intenzivna interna medicina	1
interna medicina	55
internistična onkologija	41
kardiologija in vaskularna medicina	4
medicina dela	3
nefrolog	2
nevrolog	5
onkologija	11
onkologija z radioterapijo	4
ortoped	1
otorinolaringolog	5
pediater	267
pediatrični infektolog	2
pediatrični nevrolog	3
psihiater	1
radiolog	2
revmatolog	28
spec. higiene	2
specialist javnega zdravja	13
splošna kirurgija	2
splošna medicina	31
šolska medicina	24
ni podatka	111
skupno število poročil	699

Sledijo poročila bolnikov/uporabnikov z 11,8% poročil (133 poročil več kot v preteklem letu), kar je velik porast glede na prejšnja leta (5,9% v letu 2016, 7,1% v letu 2015, 8,0% v letu 2014 in 4,8% v letu 2013). Od tega so v 92 primerih na domnevni NUZ opozorili v okviru neintervencijske študije ali programa za podporo bolnikom, v 50 primerih so spontano poročali imetniku DzP, 73 poročil pa smo od bolnikov (njihovih staršev ali skrbnikov) prejeli neposredno na JAZMP, kar je znaten porast glede na pretekla leta.

Zaželeno je, da so poročila tudi medicinsko potrjena (bodisi da so na voljo kontaktni podatki lečечеga zdravnika ali so poročilu priloženi izvidi morebitnih preiskav, iz katerih je razvidno, da je prišlo do neželene učinka, oz. vsebujejo mnenje zdravnika). Če to ni mogoče, se poročilo ravno tako obravnava in je vključeno v postopek zaznavanja varnostnih signalov, vendar lahko dejstvo, da poročilo ni medicinsko potrjeno, še



posebej, če ne vsebuje dovolj podatkov, vpliva na končno oceno o vzročni povezanosti neželenega učinka z zdravilom.

Farmacevti so posredovali 184 (10,0%) poročil, kar je nekoliko več po številu poročil, vendar v odstotkih manj kot v preteklem letu (11,9% v letu 2016; 7,1% leta 2015, 8% leta 2014). Večinoma so poročali v okviru bolnišnice in klinike, delež poročil s strani farmacevtov iz javnih lekarn je podoben kot leta 2016, ko je bil sicer zabeležen znaten porast poročil v primerjavi s preteklimi leti.

V letu 2017 se je znatno povečalo poročanje s strani drugih zdravstvenih delavcev (3,5%; 1,9 % v letu 2016, 2,2% v letu 2015, 3,9% v letu 2014).

116 (6,3%) poročil je povzetih po medicinski literaturi, kar je več kot leto prej. Avtorji strokovnih člankov so običajno zdravniki ali farmacevti. Literaturo za namen poročanja o dNUZ pregleduje imetnik DzP za vsa zdravila, za katera ima dovoljenje za promet, razen za zdravila, ki so na seznamu literature in učinkovin, ki jo pregleduje Evropska agencija za zdravila (EMA).

Glede na to, kdo je posredoval poročilo pristojnemu organu, je JAZMP 943 poročil prejela neposredno od zdravstvenih delavcev in bolnikov, 879 poročil so posredovali imetniki DzP, 13 literaturnih poročil pa smo prejeli od EMA. Neposredno poročanje vključuje poročila prejeta preko Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo, Nacionalnega inštituta za javno zdravje – NIJZ (inštitucija, ki v skladu s predpisi o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva vodi register neželenih učinkov po cepljenju), ali so bila poslana neposredno JAZMP.

Preglednica III: Načini poročanja o dNUZ

način poročanja	Št. poročil	% poročil
preko spletne aplikacije	149	8,1
drugi načini poročanja neposredno JAZMP (e-pošta, pošta ali telefon)	93	5,1
preko Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo	78	4,3
preko e-sistema Lekarniške zbornice Slovenije	248	13,5
preko NIJZ	375	20,4
imetnik DzP preko sistema EudraVigilance	879	47,9
EMA preko sistema EudraVigilance (EMA MLM)	13	0,9
skupaj	1835	100

Precejšen delež poročil (51,4%) prejmemo v tiskani obliki. Za obravnavo takega poročila je potreben dodaten čas za prenos poročila v elektronsko obliko skladno z EU standardi za poročanje o dNUZ, zato si želimo čim več poročil preko sistemov, ki omogočajo neposreden elektronski prenos podatkov v nacionalno bazo neželenih učinkov zdravil.

Preglednica IV: Pregled poročanja o dNUZ po zdravstvenih ustanovah

ustanova	št. poročil
zdravstveni dom	346
klinika /inštitut	324
zasebni zdravnik	12
splošna bolnišnica/medicinski center	74
javna lekarna	71
ni podatka	43
skupaj	870

V preglednici IV je razporeditev 870 poročil, ki smo jih prejeli neposredno od zdravstvenih delavcev, po ustanovah. Za poročila, ki smo jih prejeli od imetnikov DzP, večinoma ni podatka o ustanovi primarnega vira (zdravstvenega delavca).



Večji delež poročil so prispevali zdravniki iz zdravstvenih domov, Onkološkega inštituta, UKC Ljubljana, ter splošnih bolnišnic in lekarniški farmacevti. V primerjavi z letom 2016 smo ponovno prejeli več neposrednih poročil s strani zdravstvenih delavcev, kar kaže na večanje ozaveščenosti glede poročanja.

879 (47,9%) poročil (od tega 758 poročil o resnih dNUZ) smo prejeli od imetnikov DzP, kar pomeni, da je primarni vir poročal imetniku, ki je v skladu z zakonodajo poročilo posredoval JAZMP.

Poročila, prejeta neposredno od zdravstvenih delavcev ali drugih poročevalcev, JAZMP posreduje tudi zadevnim imetnikom DzP. Dodatne informacije, potrebne za oceno dNUZ, od poročevalca pridobi JAZMP, podatka o poročevalcu pa ne posreduje imetniku DzP.

JAZMP je prejeta poročila o dNUZ ovrednotila z vidika resnosti, pričakovanosti in vzročne povezanosti, ob sodelovanju strokovnjakov Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo (z oceno poročil, prejetih preko centra) in NIJZ (z oceno resnih NUZ po cepljenju). Obravnavana so bila vsa poročila, še posebej s poudarkom na poročilih, ki so bila ocenjena kot resna. Pri obravnavi posameznih poročil ni bilo ugotovljenih novih ali spremenjenih tveganj, ki bi vplivala na obstoječe razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki imajo dovoljenje za promet v Sloveniji. Kot nacionalni pristojni organ je JAZMP vključena v evropski sistem farmakovigilance in poročila o vseh prejetih dNUZ posreduje v **evropsko podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil EudraVigilance**, ki jih nato EMA posreduje tudi v **podatkovno bazo SZO VigiBase**. **Poročila iz Slovenije so tako vključena v sistem zaznavanja varnostnih signalov na ravni Evropske unije in širše in pomembno prispevajo k oceni razmerja med koristjo in tveganjem zdravil, ki imajo dovoljenje za promet v Evropski uniji.** Če se na osnovi podatkov iz farmakovigilance ugotovi novo varnostno tveganje, se oceni, ali le-to vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila ter kako tveganje kar najbolj obvladovati. To vključuje tudi sprotne obveščanje zdravstvenih delavcev in bolnikov. Varnostna obvestila objavljamo na spletni strani [JAZMP](#). Kadar je potrebno takojšnje obveščanje zdravstvenih delavcev so le-ti obveščeni tudi z neposrednim obvestilom (ang. *Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*). Obvestila so dostopna tudi na spletni strani [JAZMP](#). Informacije o obravnavanih varnostnih signalih in priporočilih/ukrepih so objavljene v slovenskem jeziku na spletni strani [EMA](#).

Pri interpretaciji podatkov v nadaljevanju je treba upoštevati, da so le ti prikazani bodisi po številu poročil (1835), številu poročanih zdravil (3420) ali številu poročanih dNUZ (5462).

Pregled glede na pričakovanost in resnost dNUZ

Od 1835 poročil jih 976 (53,2%) navaja samo pričakovane dNUZ, t.j. ki so pričakovani glede na informacije o zdravilih, 697 (38,0%) poročil pa navaja vsaj en dNUZ, ki še ni bil opisan v informacijah o zadevnih zdravilih (t.i. nepričakovan NUZ). Pri 162 poročilih ocena pričakovanosti ni bila možna.

1835 poročil o dNUZ vključuje 3420 zdravil. Pričakovanost dNUZ se za vsako poročano zdravilo preveri glede na njegov povzetek glavnih značilnosti, zato je pomembno, da je ime zdravila na poročilu navedeno. Preglednica V prikazuje podatke glede pričakovanosti dNUZ glede na vsa poročana zdravila.

Preglednica V: Pričakovanost dNUZ glede na vsa poročana zdravila

dNUZ	število zdravil	% vseh zdravil
pričakovani	1283	37,5
nepričakovani	1470	43,0
ni določljivo (navedena je le učinkovina in ni podatka o konkretnem zdravilu)	667	19,5
skupaj	3420	100

1099 (59,9%) poročil o dNUZ je vsebovalo vsaj en neželeni učinek, ocenjen kot resen. V obdobju od 2010 dalje, ko objavljamo letna poročila, smo največji delež poročil z vsaj enim resnim NUZ prejeli v letu 2010 (75%), če upoštevamo podatke od leta 2004 dalje, pa v letu 2008 (93,3%). **Resen neželeni učinek** zdravila je neželeni učinek, katerega posledica je smrt, neposredna življenjska ogroženost, dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost, prirojena anomalija ali okvara ob rojstvu, bolnišnična obravnava ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave ali drugo, po medicinski presoji, klinično pomembno stanje.



Najpogostejša kriterija, na podlagi katerih je bilo poročilo označeno kot resno, sta bila v letu 2017 drugo klinično pomembno stanje in bolnišnična obravnava oziroma podaljšanje bolnišnične obravnave.

Preglednica VI: Porazdelitev poročil o dNUZ glede na kriterije resnosti

kriterij resnosti	število poročil
bolnišnična obravnava/podaljšanje bolnišnične obravnave	415
drugo klinično pomembno stanje	507
neposredna življenjska ogroženost	98
smrt	64
dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost	15
prirojena anomalija ali okvara ob rojstvu	0
skupno število poročil o resnih dNUZ	1099

V preglednici VII je naveden izid za poročane dNUZ, kot ga je navedel poročevalec v času poročanja.

Preglednica VII: Pregled po izidu dNUZ v času poročanja

izid dNUZ	število dNUZ
popolno okrevanje	1971
v okrevanju	514
neželjeni učinek še traja	454
smrt	99
trajne posledice	20
ni znano	2404
skupno število poročenih dNUZ	5462

Pregled dNUZ po ATC klasifikaciji zdravil

Preglednica VIII: Zdravila, za katera so poročani dNUZ, po klasifikaciji ATC, 1. nivo

ATC, 1. nivo	terapevtska skupina	število zdravil	% vseh zdravil
A	zdravila za bolezni prebavil in presnove	111	3,2
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	332	9,7
C	zdravila za bolezni srca in ožilja	317	9,3
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	75	2,2
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	119	3,5
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje, razen spolnih hormonov in insulinov	69	2,0
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	730	21,3
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	1145	33,5
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	92	2,7
N	zdravila z delovanjem na živčevje	201	5,9
P	antiparazitiki, insekticidi in repelenti	4	0,1
R	zdravila za bolezni dihal	26	0,8
S	zdravila za bolezni čutil	164	4,8
V	razna zdravila	35	1,0
	skupno število poročenih zdravil	3420	100



Poročilo o dNUZ lahko vključuje več posameznih dNUZ. V 1835 poročilih je bilo poročanih skupaj 5462 dNUZ in 3420 zdravil, za katera se sumi, da so povzročila dNUZ. V zgornji preglednici so podatki predstavljeni glede na število poročanih zdravil. Najpogosteje poročani so dNUZ pri zdravljenih iz skupin L (v preteklem letu so najpogosteje poročali v skupini J), sledijo poročila o dNUZ pri zdravljenih iz skupine J, nato poročila o dNUZ pri zdravljenih iz skupin B in C.

Preglednica IX: Pregled poročanja po primarnem viru in klasifikaciji ATC, 1. nivo

primarni vir	število poročil po ATC, 1. nivo													
	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V
zdravnik	45	166	91	22	51	15	428	320	51	55	3	17	10	14
farmacevt	19	7	24	2	7	2	9	86	7	17	0	0	2	1
drug zdravstveni delavec	9	16	6	12	0	4	49	28	4	15	0	0	0	2
bolnik/uporabnik	7	6	14	6	23	4	20	82	2	47	1	4	2	0

Zdravniki so najpogosteje poročali dNUZ v povezavi z zdravili iz terapevtskih skupin J in L, farmacevti iz skupine L, drugi zdravstveni delavci iz skupine J in bolniki iz skupin L in N.

Preglednica X: Število poročanih zdravil po terapevtskih podskupinah (ATC, 3. nivo) (če je >10 poročil o dNUZ na terapevtsko podskupino)

ATC, 3.nivo	terapevtska podskupina	število poročanih zdravil	% vseh poročanih zdravil
L01X	druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	734	21,5
B01A	antitrombotiki	301	8,8
J07B	virusna cepiva	253	7,4
L04A	zdravila za zaviranje imunske odzivnosti	210	6,1
J07A	bakterijska cepiva	201	5,9
J07C	kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv	170	5
S01L	učinkovine za zdravljenje očesno žilnih bolezni	159	4,6
M05B	zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti	53	1,5
C10A	zdravila za spremljanje ravni serumskih lipidov	51	1,5
L03A	zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	48	1,4
N04B	dopaminergiki	46	1,3
L01C	rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze)	45	1,3
C09D	antagonisti angiotenzina II, kombinacije	44	1,3
C07A	antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	40	1,2
H05B	paratiroideo zavirajoče učinkovine	40	1,2
N02B	drugi analgetiki in antipiretiki	40	1,2
L02B	hormonski antagonisti in sorodne učinkovine	39	1,1
D07A	kortikosteroidi, enokomponentna zdravila	36	1,1
C03C	diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke	35	1
L01B	zaviralci celične presnove (antimetaboliti)	35	1
G02B	lokalni kontraceptivi	31	0,9



C09A	zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila	28	0,8
N06A	antidepresivi	26	0,8
C03D	antikaliuretični diuretiki (varčevalni s kalijem)	25	0,7
J01C	betalaktamski antibiotiki, penicilini	25	0,7
M01A	nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila	25	0,7
A01A	zdravila v zobozdravstvu	23	0,7
A10B	antidiabetiki, brez inzulinov	23	0,7
C01E	druga zdravila za bolezni srca	22	0,6
G04C	zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate	22	0,6
G03A	hormonski sistemski kontraceptivi	21	0,6
J05A	zdravila z direktnim delovanjem na viruse	21	0,6
L01D	citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine	21	0,6
A02B	zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)	20	0,6
D11A	druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	20	0,6
C09B	zaviralci angiotenzinske konvertaze, kombinacije	18	0,5
N03A	antiepileptiki	18	0,5
A10A	inzulini in analogi	17	0,5
N02A	opioidi	17	0,5
N05A	antipsihotiki	17	0,5
G04B	druga zdravila za bolezni sečil, ki vključujejo spazmolitike	16	0,5
J02A	antimikotiki za sistemsko zdravljenje	16	0,5
B03A	zdravila z železom	14	0,4
J01F	makrolidi, linkozamidi in streptogramini	14	0,4
R03D	druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni	13	0,4
C01B	antiaritmiki, skupini I in III	12	0,4
V03A	druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni	12	0,4
J01E	sulfonamidi in trimetoprim	11	0,3
V10X	drugi radioterapevtiki	11	0,3

V skupini L so največkrat poročali o dNUZ v povezavi z zdravili iz podskupine L01X (druga zdravila z delovanjem na novotvorbe – citostatiki; 734), sledi podskupina L04A (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti; 210), L03A (zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti; 48), L01C (rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine - zaviralci mitoze; 45), L02B (hormonski antagonisti in sorodne učinkovine ter L01D (citostatični antibiotiki in sorodne učinkovine). Največ poročil smo prejeli s strani Onkološkega inštituta Ljubljana in imetnikov DzP. 69,6% poročil iz skupine L je vključevalo resne dNUZ kar je glede na naravo zdravil in bolezni pričakovano. Ker se zdravila skupine L v glavnem aplicirajo v bolnišničnem oz. ambulantnem okolju, lahko neželene učinke zaznajo in obravnavajo takoj, dober sistem obveščanja pa botruje značilno pogostejšemu poročanju.

Iz skupine J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij) je bilo poleg cepiv največ poročanih zdravil iz podskupine J01C (betalaktamski antibiotiki, penicilini, 25), sledi J05A (zdravila z direktnim delovanjem na viruse, 21), J02A (antimikotiki za sistemsko zdravljenje, 16), J01F (makrolidi, likozamidi in streptogramini, 14),



J01E (sulfonamidi in trimethoprim, 11), J01D (drugi betalaktamski antibiotiki, 6), J01X (druge protimikrobne učinkovine, 4), J04A (zdravila z delovanjem na Mycobacterium tuberculosis, 4) ter J01M (kinolonske protimikrobne učinkovine, 2).

Prejeli smo 440 poročil z zvezi cepivi, kar odraža dobro vzpostavljen sistem poročanja za cepiva. 345 (78,4%) poročil navaja dNUZ, ki niso bili ocenjeni kot resni, 95 (21,6%) poročil pa resne dNUZ. Posamezno poročilo lahko vključuje več cepiv/zdravil ali več dNUZ. Največ poročenih cepiv je bilo iz podskupine J07B (253), nato iz podskupine J07A (201) ter J07C (170).

Pomembno je opozoriti, da **število poročil za neko zdravilo še ne predstavlja dejanske pogostnosti neželenega učinka**. Poročanje o dNUZ ni absolutno in ni namenjeno primerjanju varnosti med posameznimi zdravili. Za izračun pogostnosti je potreben tudi podatek o izpostavljenosti zdravilu (število bolnikov, ki so prejeli zdravilo in celokupnemu številu zadevnega NUZ). **Dejanska pogostnost NUZ je navedena v odobrenih informacijah o zdravilu** (povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo). Na obseg poročanja lahko vplivajo različni dejavniki, poveča se lahko npr. po objavi ukrepov za zmanjševanje tveganj v povezavi z določenimi neželenimi učinki ali določenimi zdravili.

Pregled dNUZ po klasifikaciji MedDRA

V preglednici XI so dNUZ prikazani po klasifikaciji MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – Medicinski slovar za regulativne namene*), ki se uporablja za kodiranje neželenih učinkov zdravil in je standard za mednarodno komunikacijo na tem področju. Neželeni učinki so razvrščeni glede na MedDRA organske sisteme (SOC - *System Organ Class*). Največ dNUZ se je nanašalo na organski sistem Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (21,3% vseh poročenih dNUZ), sledijo SOC Bolezni živčevja (9,7% vseh poročenih dNUZ), Bolezni prebavil (9,5% vseh poročenih dNUZ) in Bolezni kože in podkožja (8,7% vseh poročenih dNUZ).

Preglednica XI: Pregled dNUZ po MedDRA organskih sistemih

Organski sistem po MedDRA	število dNUZ	% vseh dNUZ
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	124	2,3
Srčne bolezni	142	2,6
Prirojene in dedne genetske okvare	0	0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	29	0,5
Bolezni endokrinega sistema	9	0,2
Očesne bolezni	113	2,1
Bolezni prebavil	520	9,5
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	1161	21,3
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	32	0,6
Bolezni imunskega sistema	62	1,1
Infekcijske in parazitske bolezni	275	5,0
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	314	5,7
Preiskave	430	7,9
Presnovne in prehranske motnje	123	2,3
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	220	4,0
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	123	2,3
Bolezni živčevja	529	9,7
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	23	0,4
Težave povezane z zdravilom	11	0,2
Psihiatrične motnje	155	2,8



Boležni sečil	98	1,8
Motnje reprodukcije in dojk	44	0,8
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	246	4,5
Bolezni kože in podkožja	475	8,7
Socialne okoliščine	6	0,1
Kirurški in drugi medicinski postopki	16	0,3
Žilne bolezni	182	3,3
Skupaj	5462	100

Preglednica XII: Pregled poročanja po MedDRA SOC glede na primarni vir za štiri najpogosteje poročane organske sisteme

najpogosteje poročani SOC	primarni vir					
	organski sistem (MedDRA)	zdravniki	organski sistem (MedDRA)	farmacevti	organski sistem (MedDRA)	bolniki
1.	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	259	Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	60	Bolezni prebavil	31
2.	Bolezni živčevja	141	Bolezni prebavil	20	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	26
3.	Bolezni kože in podkožja	120	Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	17	Bolezni kože in podkožja	26
4.	Preiskave	119	Bolezni kože in podkožja	12	Bolezni živčevja	24

Zdravniki so v 2017 najpogosteje poročali dNUZ za organski sistem Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (259 poročil). Tak rezultat je bilo pričakovati, glede na to da se veliko poročanih dNUZ nanaša na zdravila iz terapevtske skupine J in L, ki sta sicer najpogosteje poročani terapevtski skupini. Farmacevti so največ poročali dNUZ za organski sistem Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih, bolniki pa o dNUZ za organski sistem Bolezni prebavil.

Preglednica XIII: Najpogosteje poročani dNUZ

dNUZ	število dNUZ
oteklina na mestu aplikacije	180
rdečina na mestu aplikacije	172
povišana telesna temperatura	170
bolečina na mestu aplikacije	164
utrujenost	111
slabost	100
glavobol	84
infuzijska reakcija	80
diareja	68



bruhanje	51
virusni klopni encefalitis	47
hipertenzija	43
makulopapulozen izpuščaj	39
reakcija "roka in noga"	37
nespečnost	36
abdominalna bolečina	35
srbenje	34
izguba telesne mase	31
omotica	29
urtikarija	25
nevtropenija	23
zaspanost	23
trombocitopenija	23
alergijska reakcija	22
dispneja	21
hripavost	21
vrtočlavičica	21
zatrtilina na mestu aplikacije	19
padec	18
pljučnica	18
mrzlica	16
hipotenzija	16
izpuščaj	16
artralgija	15
oteženo dihanje	15
hiponatremija	15
s poliomavirusom povezana nefropatija	15
anemija	14
bolečine v prsih	14
ponovitev multiple skleroze	14
mialgija	14
pljučna embolija	14
anafilaktična reakcija	13
izguba apetita	13
bolečine v hrbtu	13
zaprtje	13
zmanjšan apetit	13
izguba las	13
bolečina	13
metastatski kolorektalni rak	12
suh kašelj	12
ishemična možganska kap	12
kožni izpuščaj	12
reakcija na koži	12
krvavitev iz nosu	11
znotrajlobanjska krvavitev	11



Najpogosteje poročani dNUZ ostajajo večinoma enaki kot v letu 2016. V posameznem poročilu je lahko navedenih več dNUZ. V preglednici so navedeni dNUZ, o katerih so poročali več kot 10x.

Neželeni učinek zdravila je odziv bolnika na zdravilo, ki je škodljiv in nenamern, ne glede na to, ali se pojavi pri odobreni uporabi zdravila ali izven nje. Zato se zahteva tudi poročanje o dNUZ, ki se pojavijo pri uporabi zdravila zunaj pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, to je pri neodobreni uporabi (glede na SmPC), nepravilni uporabi, zlorabi, prevelikem odmerjanju, napakah povezanih z uporabo zdravila ali poklicni izpostavljenosti zdravilu. Poročani dNUZ so predstavljeni v preglednici XIV.

Preglednica XIV: Število poročil o dNUZ kot posledice uporabe zdravila izven pogojev DzP

Uporaba zunaj pogojev dovoljenja za promet	število poročil	% vseh poročil
neodobrena uporaba (indikacija ali odmerjanje)	56	3,1
nepravilna uporaba	2	0,1
zloraba	3	0,2
preveliko odmerjanje	12	0,7
napake pri uporabi zdravila	13	0,7
poklicna izpostavljenost zdravilu	0	0

Preglednica XV: Porazdelitev 56 poročil o dNUZ pri neodobreni uporabi po starostnih skupinah

	število poročil	% vseh poročil
≤1 mesec	0	0
>1 mesec ≤ 4 leta	2	3,6
>4 leta ≤ 11 let	1	1,8
>11 let ≤ 18 let	1	1,8
>18 let ≤ 69 let	31	55,3
>69 let	13	23,2
ni podatka	8	14,3

Napaka pri uporabi zdravila (ang. *medication error*) je kakršnokoli **nenamerno** napačno predpisovanje ali izdaja zdravila ali napačna uporaba zdravila. Lahko se torej zgodi kadarkoli v procesu zdravljenja, na strani zdravstvenega delavca ali bolnika. Za bolnika je lahko škodljiva, zato je ugotavljanje in preprečevanje napak ključna naloga tako regulatornih organov in imetnikov DzP kot tudi zdravstvenih delavcev in bolnika samega.

Poročani razlogi za napake pri uporabi zdravila in posledične neželene učinke v letu 2017 so bili:

- starši so dali zdravilo otroku, mlajšemu od 12 let (kontraindikacija),
- izpuščen odmerek zdravila (1 primer),
- bolnik ni upošteval pravilnega časovnega razmika med odmerki,
- interakcija med zdravili (2 primera v poročilu iz literature, ki povzema študijo ugotavljanja možnih načinov opozarjanja na potencialne interakcije med zdravili in preprečevanje aplikacije kontraindiciranih zdravil),
- interakcija med zdravilom in hrano (bolnik je sočasno z zdravilom zaužil grenivkin sok, ki ima znan vpliv na metabolizem učinkovin),
- napačen režim odmerjanja zdravila (2 primera: bolnik je na dan preiskave zaužil zdravilo, ki ga po navodilih naj ne bi zaužil zaradi možnosti krvavitve; bolnik ni upošteval časovnega načrta jemanja zdravil, zdravilo je vzel 5 dni kasneje kot bi moral glede na časovni načrt),
- napaka pri aplikaciji zdravila (5 primerov).

Evropska agencija za zdravila (EMA) je vzpostavila [spletno stran](#), na kateri objavlja priporočene ukrepe za preprečevanje napak pri uporabi posameznih zdravil in podaja jasne in lahko razumljive informacije za zdravstvene delavce in bolnike za nadaljnje spodbujanje varne uporabe zdravil. **Glavni namen spletne strani je izboljšati poročanje o napakah in se iz njih učiti v korist javnega zdravja. Z obveščanjem je možno te NUZ uspešno preprečevati.**



Pregled poročil po starosti in spolu bolnikov

Preglednica XVI: Število poročil o dNUZ po starostnih skupinah

starostna skupina	število poročil	% poročil
≤1 mesec	5	0,3
>1 mesec ≤ 4 leta	222	12,1
>4 leta ≤ 11 let	130	7,1
>11 let ≤ 18 let	14	0,8
>18 let ≤ 69 let	835	45,5
>69 let	443	24,1
ni podatka	186	10,1
skupaj	1835	100

Preglednica XVII: Število poročil glede na spol bolnika

spol	število poročil	% poročil
moški	812	44,3
ženski	969	52,8
ni podatka	54	2,9
skupaj	1835	100

Poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil rastlinskega izvora

Prejeli smo 2 poročili o dNUZ zdravil rastlinskega izvora, v katerih so bili poročani naslednji dNUZ: zdravilo ni bilo učinkovito, omotica, vrtoglavica in erektilna disfunkcija. Glede na kriterije resnosti, poročani dNUZ niso bili ocenjeni kot resni.

Obe poročili se nanašata na ATC skupino G04CW (Zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate).

Tudi pri zdravilih rastlinskega izvora je treba biti pozoren na možne neželene učinke in prepričanje, da so zdravila, če so naravnega izvora, sama po sebi varna, ni utemeljeno in pravilno.

Prejeli smo tudi 2 poročili za prehranska dopolnila, ki smo jih posredovali Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje, ki je pristojen za spremljanje neželenih ali škodljivih učinkov povezanih s prehranskimi dopolnili.

Obveščanje strokovne in širše javnosti v letu 2017

JAZMP strokovno in širšo javnost **o varnostnih vprašanjih in z njimi povezanih postopkih ter o priporočilih in ukrepih za zmanjševanje tveganj** obvešča na svoji spletni strani. Države članice EU smo povezane v evropski farmakovigilančni mreži in preko strokovnih odborov in delovnih skupin Evropske agencije za zdravila (EMA) izvajamo preglede podatkov o zdravilih, bodisi ker je bil zaznan varnostni signal ali v okviru ocene v drugih postopkih rednega spremljanja zdravil. Za oceno varnosti zdravil je odgovoren Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Obvestila za javnost dostopna na tej [povezavi](#).

Če je potrebno **takojšnje obveščanje zdravstvenih delavcev o pomembnih tveganjih** v zvezi z zdravili **in ukrepih**, ki jih treba sprejeti, da se tveganja zmanjša ali prepreči, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posreduje obvestilo naslovljeno neposredno nanje in je odobreno s strani JAZMP. Pismo je označeno z opozorilom: **Pomembno obvestilo o varnosti zdravila!** Informacije so namenjene zdravstvenim delavcem. Bolnik, ki ima vprašanja glede objavljenega obvestila, naj se posvetuje s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Obvestila so objavljena na [spletni strani JAZMP](#).



Za nekatera zdravila so poleg takojšnjega neposrednega obveščanja zdravstvenih delavcev sprejeti še drugi **dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**, kot so na primer **izobraževalna gradiva s pomembnimi informacijami o določenih tveganjih in ukrepih kako jih čim bolj zmanjšati**. Namenjena so lahko zdravstvenim delavcem ali bolnikom (skrbnikom), lahko vključujejo npr. vodnik za zdravstvenega delavca, kontrolni seznam pri predpisovanju zdravila, informacije za bolnika, opozorilno kartico za bolnika, vodnik za bolnika, idr. Gradiva so zahtevana na podlagi dovoljenja za promet ali izhajajo iz načrta za obvladovanje tveganj. Pripravi jih imetnik DzP in niso namenjena promociji. Gradiva pregleda in odobri JAZMP. Izobraževalna gradiva so objavljena na [spletni strani JAZMP](#).

Pomembno

Zdravstveni delavci in bolniki/uporabniki imajo v sistemu stalnega spremljanja varnosti zdravil pomembno vlogo, saj s poročanjem o domnevnih neželenih učinkih prispevajo dragocene podatke za zaznavanje varnostnih signalov in spremljanje varnostnega profila zdravil. Poudarjamo, da **je vsako poročilo o d NUZ pomembno in prispeva k varnejši uporabi zdravil**. Načini poročanja so objavljeni na spletni strani JAZMP. Za več informacij o poročanju in farmakovigilanci glejte tudi [Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila](#).

Zahvaljujemo se za vsa poslana poročila, za vaš vložen trud in čas, saj to predstavlja nepogrešljiv del spremljanja varnosti zdravil. Veseli nas, da se vsako leto v večji meri odzivite na pojavljanje neželenih učinkov in s poročanjem prispevate svoj delež k varovanju javnega zdravja.

Vljudno vas vabimo k poročanju tudi v prihodnje.

Koristne povezave (regulatorni podatki o farmakovigilanci zdravil, ki imajo dovoljenje za promet v EU)

- [JAZMP / JAZMP - farmakovigilanca](#)
- [Centralna baza zdravil](#)
- [Evropska spletna baza poročil o domnevnih NUZ](#)
- [Evropska agencija za zdravila \(EMA\)](#)
 - [Priporočila PRAC o varnostnih signalih](#)
 - [Postopki sproženi za oceno varnostnih vprašanj](#)
 - [Priporočila za preprečevanje napak pri uporabi zdravil](#)
 - [Seznam zdravil za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti](#)

Kratice:

ATC: Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil

SmPC (ang. *Summary of Products Characteristics*) – Povzetek glavnih značilnosti zdravila

SZO – Svetovna zdravstvena organizacija

