

ŠTEVILKA DOKUMENTA

**1382-12/2019**

DATUM

**24.7.2019**

## **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2018**

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 2018.

### **Povzetek**

V letu 2018 je JAZMP prejela 2704 novih poročil o dNUZ, kar je 869 (47,4%) poročil več kot v letu 2017. 8 poročil se nanaša na zdravila rastlinskega izvora. Poročila vključujejo 4565 zdravil in opisujejo 7529 dNUZ. Poleg tega je JAZMP prejela tudi 1068 nadaljnjih poročil (dodatne informacije k že prejetim poročilom), kar je 78,6% več kot v letu 2017.

1103 poročil smo prejeli neposredno, 1593 poročil so posredovali imetniki dovoljenj za promet z zdravili (DzP) ter 8 poročil Evropska agencija za zdravila (EMA) v okviru njene aktivnosti MLM (*Medical Literature Monitoring Service*).

Največkrat so poročali zdravniki (60,7%), sledijo bolniki/uporabniki (14,8% poročil) ter farmacevti (12,8% poročil).

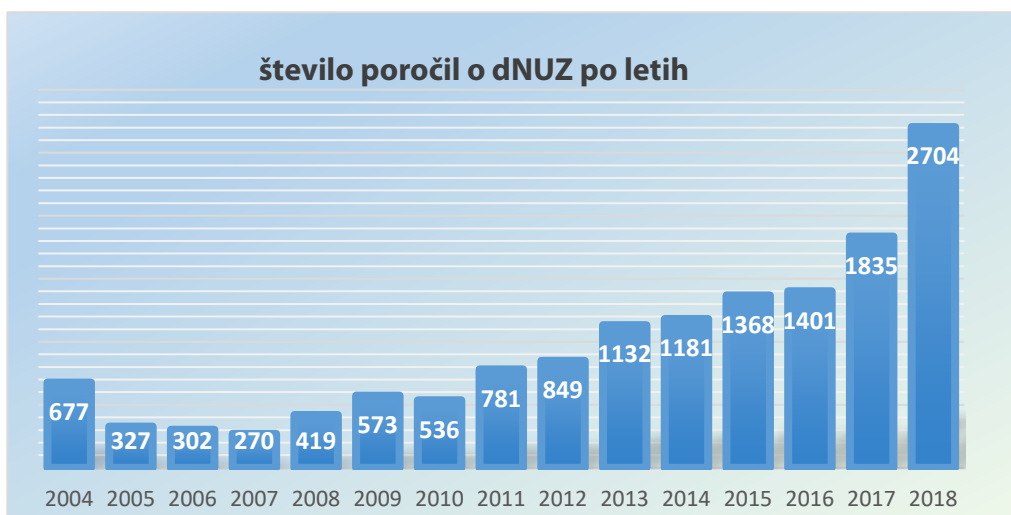
969 (35,8%) poročil o dNUZ je vključevalo vsaj en neželeni učinek, ki je bil ocenjen kot resen. 1340 (49,6%) poročil navaja vsaj en dNUZ, ki je za zdravilo pričakovan (to pomeni, da je NUZ že naveden v informacijah o zdravilu), 993 (36,7%) poročil pa vsaj en dNUZ, ki še ni bil opisan v informacijah o zadevnih zdravilih (t. i. nepričakovan NUZ).

Poročila o 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 (4), pri katerih so manjkali ključni podatki in jih ni bilo mogoče naknadno pridobiti zaradi manjkajočega kontakta primarnega poročevalca ter poročila (5) 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, v letu 2018 pa je bil zabeležen ponoven večji porast števila poročil (47,4% glede na leto 2017). Poročanje je za zdravstvene delavce in imetnike dovoljenj za promet z zdravili (DzP) po Zakonu o zdravilih (ZZdr-2, Ur. L. RS, št. 17/14) obvezno. Neželeni učinek zdravila je odziv bolnika na zdravilo, ki je škodljiv in nenameren, 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 DzP. To so neželeni učinki, ki so posledica napake pri uporabi zdravila (ang. *medication error*), nepravilne uporabe (ang. *misuse*), 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/uporabniki (njihovi 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



Trend poročanja je spodbuden, saj je število poročil vsako leto večje. Porast števila poročil v letu 2018 lahko pripišemo tako večji osveščenosti strokovne kot laične javnosti, enostavnemu spletnemu poročanju kot tudi spremembi zahtev za poročanje za imetnike DzP (od novembra 2017 imetniki poročajo o vseh dNUZ, do uvedbe novih zahtev so poročali le o resnih dNUZ) ter projektu Informacijska podpora farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini na nacionalni ravni.

Z januarjem 2018 je JAZMP omogočila tudi poročanje preko spletnega obrazca kar dopolnjuje druge že obstoječe načine poročanja. Enostaven način poročanja je znatno doprinesel k večjemu številu poročil in tudi k njihovi kvaliteti. Uporabljajo ga tako bolniki kot zdravstveni delavci.

Konec novembra 2018 smo pričeli prejemati tudi poročila iz pilotnega projekta Informacijska podpora farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini na nacionalni ravni, v katerem smo zdravstvenim delavcem v pilotnih inštitucijah omogočili direktno elektronsko poročanje o dNUZ iz sistemov, ki jih zdravstveni delavci že uporabljajo pri vsakodnevem delu. Čas, potreben za izpolnitev poročila, se je tako bistveno zmanjšal, saj tak način omogoča uporabo že obstoječih podatkov, ki jih tako ni potrebno ponovno vnašati v obrazec za poročanje. Projekt še ni v celoti zaključen, odziv na nov način poročanja pa je zelo dober.

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 2018 smo tako evidentirali 126 dvojnikov, kar je verjetno tudi posledica

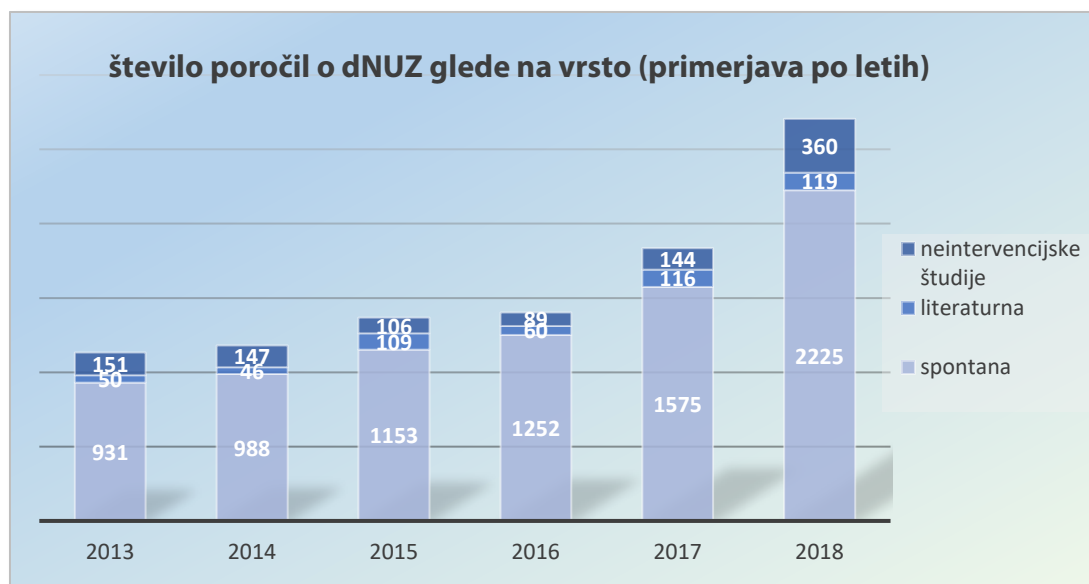
prilaganja na nove zahteve poročanja iz novembra 2017. Do podvajanja poročil najpogosteje prihaja v primeru poročil iz literature, ko za isto učinkovino poroča več različnih imetnikov DzP, ki citirajo isti strokovni članek, ali v primeru, ko primarni vir poroča tako imetniku DzP kot neposredno JAZMP.

**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 pogostnosti 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 (2225, kar je 650 poročil več kot v letu 2017) smo prejeli s t. i. **spontanim 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 119 (3 poročila več kot v letu 2017), poročil iz **neintervencijskih študij** pa 360 (216 poročil več kot v letu 2017).

Diagram 2: Vrsta poročil po letih 2013-2018



**Neintervencijska študija je študija**, pri kateri izbira bolnikov, 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	1640	60,7
farmacevt	345	12,8
drug zdravstveni delavec	199	7,3
bolnik/uporabnik/zastopnik	401	14,8
poročilo iz literature	119	4,4
<b>skupaj</b>	<b>2704</b>	<b>100</b>

Najpogostejši primarni vir poročila so bili tudi v letu 2018 zdravniki, čeprav odstotek glede na prejšnja leta postopoma pada (2018 - 60,7%; 2017 - 68,4%; 2016 - 75,9%; 2015 - 74,1%; 2014 - 78,3%).

Za poročila, ki smo jih prejeli od zdravnikov direktno (667 poročil), smo beležili tudi njihov strokovni profil (specializacijo) (Preglednica II).

Preglednica II: Porazdelitev direktno prejetih poročil glede na specializacijo zdravnikov

specializacija	št. poročil
pediater	245
dr. med. (specializacija ni navedena)	139
splošna medicina	47
onkologija	32
družinska medicina	30
interna medicina	46
šolska medicina	23
specialist javnega zdravja	15
dermatovenerolog	10
pulmolog	10
ginekolog	9
revmatolog	8
nevrologija	6
specializant (dermatovenerologija)	6
epidemiolog	4
medicina dela, prometa in športa	4
onkologija z radioterapijo	4
anesteziolog	3
ortopedska kirurgija	3
radiolog	3
dr. dentalne medicine	3
hematolog	2
infektolog	2
nefrolog	2
otorinolaringolog	2
splošna kirurgija	2
psihiater	2
kardiologija in vaskularna medicina	1
specialist higiene	1
klinični mikrobiolog	1
nefrologija (urolog)	1
oftalmolog	1
	<b>667</b>

Sledijo poročila bolnikov/uporabnikov s 14,8% poročil (185 poročil več kot v letu 2017). Poročanje v zadnjih letih zopet raste (2017 - 11,8%; 2016 - 5,9%; 2015 - 7,1%; 2014 - 8,0%), kar lahko kaže na večjo osveščenost bolnikov, k čemur je lahko doprinesla tudi kampanja za povečanje zavedanja o pomenu poročanja na EU ravni, ki je potekala v letu 2018 in v kateri je sodelovala tudi JAZMP, ter enostavno spletno poročanje. Od tega so v 152 primerih na dNUZ opozorili v okviru neintervencijske študije, v 134 primerih so spontano poročali imetniku DzP, 115 poročil pa smo od bolnikov 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 zdravnika, ali so poročilu priloženi izvidi morebitnih preiskav, iz katerih je razvidno, da je prišlo do neželenega 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 345 (12,8%) poročil; odstotek se glede na prejšnja leta konstantno povečuje (2017 - 10,0%; 2016 - 11,9%; 2015 - 7,1%; 2014 - 8%). Večinoma farmacevti poročajo v okviru klinike, povečuje se poročanje farmacevtov v okviru farmakoterapijskih pregledov z namenom optimizacije zdravljenja z zdravili ter lekarniških farmacevtov (tudi v okviru pregleda uporabe zdravil).

Poročanje s strani drugih zdravstvenih delavcev se je v letu 2018 podvojilo, prejeli smo 199 poročil oz. 7,4% vseh poročil (2017 - 3,5%; 2016 - 1,9 %, 2018 - 2,2%; 2014 - 3,9%).

119 (4,4%) poročil je povzetih po medicinski literaturi (3 poročila več kot v 2017), kar je po odstotkih manj 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 jih pregleduje Evropska agencija za zdravila (EMA).

Glede na to, kdo je posredoval poročilo pristojnemu organu, je JAZMP 1103 poročil prejela neposredno od zdravstvenih delavcev in bolnikov, 1593 poročil so posredovali imetniki DzP, 8 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
imetnik DzP preko sistema EudraVigilance	1593	58,9
preko NIJZ	353	13,1
preko e-sistema Lekarniške zbornice Slovenije	318	11,8
spletni obrazec JAZMP	135	5,0
drugi načini poročanja neposredno JAZMP (e-pošta, pošta ali telefon)	124	4,6
preko Centra za klinično toksikologijo in farmakologijo	162	6,0
v okviru projekta Informacijska podpora farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini na nacionalni ravni	11	0,4
EMA preko sistema EudraVigilance (EMA MLM)	8	0,3
<b>skupaj</b>	<b>2704</b>	<b>100</b>

Precejšen delež poročil (35,4%) smo prejeli v tiskani ali drugi nestrukturirani obliki, kar je sicer manj kot v prejšnjem letu. 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	365
klinika /inštitut	346
javna lekarna	148
splošna bolnišnica/diagnostični center	62
ni podatka	50
zasebna lekarna	9
zasebni zdravnik	8
<b>skupaj</b>	<b>988</b>

V preglednici IV je razporeditev 988 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).

Enako kot v preteklem letu so večji delež poročil prispevali zdravniki iz zdravstvenih domov, Onkološkega inštituta, UKC Ljubljana, ter splošnih bolnišnic in lekarniški farmacevti. Trend naraščanja števila neposrednih poročil s strani zdravstvenih delavcev ostaja, ozaveščenost zdravstvenih delavcev o pomenu poročanja o dNUZ se povečuje, vzpostavljeni pa so tudi novi načini poročanja, ki skrajšajo čas za pripravo poročila.

1593 (58,9%) poročil (od tega 697 poročil o resnih NUZ) smo prejeli od imetnikov DzP, kar pomeni, da je primarni vir poročal imetniku, ki je v skladu z zakonodajo poročilo preko sistema EudraVigilance 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, saj se podatka o poročevalcu 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.** V okviru delovanja in delitve dela v EU farmakovigilančni mreži je Slovenija odgovorna za spremljanje in oceno varnostnih signalov za 16 učinkovin. 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 sprotno 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](#).

\*EudraVigilance je v letu 2018 obsegala 14 592 054 poročil o dNUZ, v letu 2018 pa je bilo v bazo posredovanih >2 mio poročil ([2018 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission](#) in [EMA Annual Report 2018](#)). 80% od skupaj 2 204 zaznanih morebitnih signalov v letu 2018 je bilo sproženih na podlagi podatkov iz EudraVigilance. Od tega je bilo 114 signalov potrjenih in obravnavanih na odboru PRAC. 50 signalov je imelo za posledico spremembo informacij o zdravilu, pri 24 signalih ni bilo ukrepov, v 1 primeru je bilo treba dopolniti načrt za obvladovanje tveganj, za 39 signalov pa je ocena v času priprave letnega poročila še potekala.

## Pregled glede na pričakovanost in resnost dNUZ

Pri interpretaciji podatkov v nadaljevanju je treba upoštevati, da so le ti prikazani bodisi po številu poročil (2704), številu poročenih zdravil (4565) ali številu poročenih dNUZ (7529).

Od 2704 poročil jih 1340 (49,6%) navaja vsaj en dNUZ, ki je pričakovan (to pomeni, da je že naveden v informacijah o zadevnih zdravilih), 993 (36,7%) poročil pa vsaj en dNUZ, ki še ni bil opisan v informacijah o zadevnih zdravilih (t.i. nepričakovani NUZ). Pri 371 poročilih ocena pričakovanosti ni bila možna.

2704 poročil o dNUZ vključuje 4565 zdravil. Pričakovanost dNUZ se za vsako poročano zdravilo preveri glede na njegov povzetek glavnih značilnosti, zato je pomembno, da je v poročilu navedeno lastniško ime zdravila, saj drugače pričakovanosti ni mogoče določiti. 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	1823	39,9
nepričakovani	1925	42,2
ni določljivo (navedena je le učinkovina in ni podatka o konkretnem zdravilu)	817	17,9
<b>skupaj</b>	<b>4565</b>	<b>100</b>

969 (35,8%) 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 tudi v letu 2018 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
drugo klinično pomembno stanje	468
bolnišnična obravnava/podaljšanje bolnišnične obravnave	331
neposredna življenjska ogroženost	101
smrt	56
dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost	13
prirojena anomalija ali okvara ob rojstvu	0
<b>skupno število poročil</b>	<b>969</b>

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
ni znano	2938
popolno okrevanje	2485
neželeni učinek še traja	1204
v okrevanju	771
smrt	94
trajne posledice	37
<b>skupno število poročenih dNUZ</b>	<b>7529</b>

## 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	415	9,09
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	323	7,07
C	zdravila za bolezni srca in ožilja	836	18,31
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	62	1,36
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	152	3,33
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje, razen spolnih hormonov in insulinov	57	1,25
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	743	16,28
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	1375	30,12
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	121	2,65
N	zdravila z delovanjem na živčevje	341	7,47
P	antiparazitiki, insekticidi in repelenti	2	0,04
R	zdravila za bolezni dihal	72	1,58
S	zdravila za bolezni čutil	35	0,77
V	razna zdravila	31	0,68
<b>skupno število poročenih zdravil</b>		<b>4565</b>	<b>100</b>

Poročilo o dNUZ lahko vključuje več posameznih dNUZ. V 2704 poročilih je bilo poročenih skupaj 7529 dNUZ in 4565 zdravil, za katera se sumi, da so povzročila dNUZ. V zgornji preglednici so podatki predstavljeni glede na število poročenih zdravil. Najpogosteje poročani so dNUZ, tako kot v lanskem letu, pri zdravilih iz skupine L, sledijo poročila o dNUZ pri zdravilih iz skupine C, nato poročila o dNUZ pri zdravilih iz skupin J in A. Najpogostejše poročane prve štiri ATC skupine v preteklem letu so bile: L, J, 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	126	152	236	22	64	22	432	130	63	105	0	16	8	12
farmacevt	27	13	48	5	20	3	42	80	13	36	0	7	4	2
drug zdravstveni delavec	44	15	29	5	13	6	27	1	4	46	0	9	1	5
bolnik/uporabnik	26	27	56	14	22	6	31	145	18	37	1	12	6	1

Zdravniki so najpogosteje poročali dNUZ v povezavi z zdravili iz terapevtskih skupin J in C, farmacevti iz skupine L in C, drugi zdravstveni delavci iz skupin N in A in bolniki iz skupin L in C. Glede na leto 2017 zdravniki še vedno največ poročajo dNUZ za zdravila iz skupine J, farmacevti in bolniki iz skupine L ter drugi zdravstveni delavci iz skupine J.

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

ATC 3. nivo	terapevtska podskupina	št. poročil	% vseh poročil
L01X	druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	546	20,2
L04A	zdravila za zaviranje imunske odzivnosti	183	6,8
J07B	virusna cepiva	160	5,9
B01A	antitrombotiki	140	5,2
J07A	bakterijska cepiva	124	4,6



J07C	kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv	120	4,4
C09D	blokatorji receptorjev za angiotenzin II, kombinacije	66	2,4
C03C	diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke	52	1,9
C10A	zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila	51	1,9
N06A	antidepresivi	48	1,8
A10B	antidiabetiki, brez insulinov	46	1,7
C09A	zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila	42	1,6
N04B	dopaminergiki	42	1,6
J01C	betalaktamski antibiotiki, penicilini	41	1,5
C09B	zaviralci angiotenzinske konvertaze, kombinacije	39	1,4
L03A	zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	39	1,4
N02B	drugi analgetiki in antipiretiki	37	1,4
A02B	zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (gerb)	35	1,3
C07A	antagonisti adrenergičnih receptorjev beta	34	1,3
L01B	zaviralci celične presnove (antimetaboliti)	33	1,2
L01C	rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze)	32	1,2
A01A	zdravila v zobozdravstvu	31	1,1
N05A	antipsihotiki	31	1,1
M01A	nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila	30	1,1
C05C	zdravila za stabiliziranje kapilar	22	0,8
G04B	zdravila za bolezni sečil	22	0,8
M05B	zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti	22	0,8
C03D	antikaliuretični diuretiki (varčevalni s kalijem)	20	0,7
G03A	hormonski sistemski kontraceptivi	19	0,7
G04C	zdravila za zdravljenje benigne hipertrofije prostate	19	0,7
J01M	kinolonske protimikrobne učinkovine	18	0,7
N02A	opioidi	18	0,6
L02B	hormonski antagonisti in sorodne učinkovine	17	0,6
C01E	druga zdravila za bolezni srca	16	0,6
A10A	insulini in analogi	15	0,6
B03A	zdravila z železom	15	0,6
S01L	učinkovine za zdravljenje očesno žilnih bolezni	15	0,6
G02B	lokalni kontraceptivi	14	0,5
L01A	alkilirajoči citostatiki	14	0,5
M04A	zdravila za zdravljenje protina	14	0,5
J01D	drugi betalaktamski antibiotiki	13	0,5
R03A	inhalacijski adrenergiki	13	0,5
C02K	drugi antihipertenzivi	12	0,4
L01D	citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine	12	0,4
N05C	hipnotiki in sedativi	12	0,4
A16A	druga zdravila za bolezni prebavil in presnove	11	0,4
C03B	diuretiki dilucijskega segmenta, brez tiazidov	11	0,4
N03A	antiepileptiki	11	0,4
G02C	druga ginekološka zdravila	10	0,4
J01E	sulfonamidi in trimetoprim	10	0,4
J05A	zdravila z direktnim delovanjem na viruse	10	0,4
N06D	zdravila za zdravljenje demence	10	0,4

R03D	druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni	10	0,4
------	--	----	-----

V skupini L so največkrat poročali o dNUZ v povezavi z zdravili iz podskupine L01X (druga zdravila z delovanjem na novotvorbe – citostatiki; 546), sledi podskupina L04A (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti; 183), L03A (zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti; 39), L01B (zaviralci celične presnove (antimetaboliti); 33) ter L01C (rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze; 32)). Največ poročil smo prejeli s strani Onkološkega inštituta Ljubljana in imetnikov DzP. 43,1% 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; 41), sledi J01M (kinolonske protimikrobne učinkovine; 18), J01D (drugi betalaktamski antibiotiki; 13), J01E (sulfonamidi in trimetoprim; 10), J05A (zdravila z direktnim delovanjem na viruse; 10), J01F (makrolidi, linkozamidi in streptogramini; 9), J06B (Imunoglobulini; 9), J01G (aminoglikozidni antibiotiki; 6), J01X (druge protimikrobne učinkovine; 4) ter J01A (tetraciklini; 1), J02A (antimikotiki za sistemsko zdravljenje; 1) in J04A (zdravila z delovanjem na *Mycobacterium tuberculosis*; 1).

Prejeli smo 413 poročil z zvezi cepivi, kar odraža dobro vzpostavljen sistem poročanja za cepiva. 364 (88,1%) poročil navaja dNUZ, ki niso bili ocenjeni kot resni, 49 (11,9%) poročil pa resne NUZ. Posamezno poročilo lahko vključuje več cepiv ali več dNUZ. Največ poročil je vključevalo cepiva iz podskupine J07B (virusna cepiva; 218), sledi J07A (bakterijska cepiva; 196) in nato J07C (kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv; 155).

Pomembno je opozoriti, da **število poročil za neko zdravilo 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 vseh bolnikov, ki so prejeli zdravilo in število vseh 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 novih varnostnih informacij in 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 (19,4%), sledijo SOC: bolezni prebavil (11,6%), Preiskave (9,6%), bolezni živčevja (8,5%) in bolezni kože in podkožja (8,2%).

Preglednica XI: Pregled dNUZ po MedDRA organskih sistemih

Organski sistem po MedDRA	št. dNUZ	% poročil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	139	1,8
Srčne bolezni	267	3,5
Prirojene in dedne genetske okvare	0	0
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	83	1,1
Bolezni endokrinega sistema	19	0,3
Očesne bolezni	112	1,5
Bolezni prebavil	872	11,6
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	1452	19,4
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	44	0,6

Bolezni imunskega sistema	85	1,1
Infekcijske in parazitske bolezni	259	3,4
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	370	4,9
Preiskave	724	9,6
Presnovne in prehranske motnje	233	3,1
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	299	4,0
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	121	1,6
Bolezni živčevja	641	8,5
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	14	0,2
Težave povezane z zdravlilom	23	0,3
Psihiatrične motnje	273	3,6
Bolezni sečil	123	1,6
Motnje reprodukcije in dojk	81	1,1
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	410	5,4
Bolezni kože in podkožja	621	8,2
Socialne okoliščine	6	0,1
Kirurški in drugi medicinski postopki	20	0,3
Žilne bolezni	238	3,2
<b>skupaj</b>	<b>7529</b>	<b>100</b>

Preglednica XII: Pregled poročanja po MedDRA SOC glede na primarni vir za pet najpogosteje poročenih organskih sistemov

pogostost poročanja	primarni vir					
	zdravniki		farmacevti		bolniki	
	organski sistem (MedDra)	št. poročil	organski sistem (MedDra)	št. poročil	organski sistem (MedDra)	št. poročil
1.	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	349	Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	53	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	69
2.	Bolezni kože in podkožja	156	Bolezni prebavil	47	Bolezni prebavil	56
3.	Bolezni prebavil	155	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	40	Bolezni kože in podkožja	45
4.	Bolezni živčevja	141	Bolezni kože in podkožja	37	Bolezni živčevja	39
5.	Preiskave	137	Bolezni živčevja	35	Preiskave	25

Zdravniki so tudi v letu 2018 najpogosteje poročali dNUZ za organski sistem Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije (349 poročil). Tak rezultat je pričakovan, glede na to, da se veliko poročenih dNUZ nanaša na zdravila iz terapevtske skupine J in L, ki sta med najpogosteje poročenimi terapevtskimi skupinami. Farmacevti so največ poročali dNUZ za organski sistem Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih, bolniki pa o dNUZ za organski sistem Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije. Glede na preteklo leto so organski sistemi, za katere se največ poroča enaki, spremenjen je le vrstni red glede na pogostnost poročanja.

Preglednica XIII: Najpogosteje poročani dNUZ

dNUZ	število dNUZ
bolečina na mestu aplikacije	77
rdečina na mestu aplikacije	50
slabost	48
diareja	44
infuzijska reakcija	44
oteklina na mestu aplikacije	42
glavobol	40
zvišana telesna temperatura	37
jok	32
kašelj	33
bruhanje	29
koprivnica	26
alergijska reakcija	25
omotica	25
makulopapulozen izpuščaj	22
utrujenost	19
znižan krvni tlak	17
vertoglavica	17
bolečine v mišicah	15
pljučna embolija	15
zaspanost	15
mrzlica	14
dispneja	14
ishemična možganska kap	14
nevtropenija	14
arterijska hipertenzija	13
srbenje	13
izpuščaj	13
ponovitev multiple skleroze	12
srbečica	12
trombocitopenija	12
nespečnost	11
izguba telesne mase	11
suh kašelj	10
zaprtje	10

Najpogosteje poročani dNUZ ostajajo večinoma enaki kot v preteklih letih. V posameznem poročilu je lahko navedenih več dNUZ. V preglednici so navedeni dNUZ, o katerih so poročali 10 krat ali več.

Neželeni učinek zdravila je odziv bolnika na zdravilo, ki je škodljiv in nenameren, 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, odmerjanje, starost)	73	2,7
zloraba	2	0,1
preveliko odmerjanje	6	0,2
napake pri uporabi zdravila	27	1,0
nepravilna uporaba (namerna uporaba za druge namene)	4	0,1
poklicna izpostavljenost zdravilu	0	0

Preglednica XV: Porazdelitev 73 poročil o dNUZ pri neodobreni uporabi po starostnih skupinah

starostna skupina	število poročil
≤1 mesec	0
>1 mesec ≤ 4 leta	3
>4 leta ≤ 11 let	5
>11 let ≤ 18 let	1
>18 let ≤ 69 let	35
>69 let	15
ni podatka	14
<b>skupaj</b>	<b>73</b>

**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 2018 so bili:

- aplicirano kontraindicirano zdravilo (6 primerov),
- bolnik ni upošteval pravnega časovnega razmika med odmerki (3 primeri),
- nepravilno pripravljeno zdravilo (1 primer),
- nepravilno predpisano zdravilo (1 primer),
- aplicirano napačno zdravilo (1 primer),
- napaka pri aplikaciji zdravila (3 primerov),
- napaka pri vstavljanju dostavnega sistema zdravila (12 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	8	0,3
>1 mesec ≤ 4 leta	236	8,7
>4 leta ≤ 11 let	153	5,7
>11 let ≤ 18 let	14	0,5
>18 let ≤ 69 let	1241	45,9

>69 let	592	21,9
ni podatka	460	17,0
<b>skupaj</b>	<b>2704</b>	<b>100</b>

Preglednica XVII: Število poročil glede na spol bolnika

spol	število poročil	% poročil
moški	1155	42,7
ženski	1433	53,0
ni podatka	116	4,3
<b>skupaj</b>	<b>2704</b>	<b>100</b>

## Poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil rastlinskega izvora

V 8 poročilih o dNUZ zdravil rastlinskega izvora so bili poročani naslednji dNUZ:

- anafilaktični šok, oteklina obraza,
- napihnjenost, mišični krči, diareja, abdominalna bolečina,
- anksiozna motnja, socialna fobija, kognitivni upad, samomorilska nagnjenja, motnje pozornosti, motnje spanja, napad panike, napetost, motnje osebnosti, razmišljanje o samopoškodbi, slabo razpoloženje,
- glavobol,
- neustrezen način aplikacije zdravila,
- motnje spanja, omotica, znižanje krvnega pritiska, občutek nemirnosti, neprijeten občutek,
- alergijska reakcija,
- občutek srbenja po celem telesu.

Glede na kriterije resnosti, sta bili 2 poročili in poročani dNUZ ocenjeni kot resni.

Zdravila v poročilih se razvrščajo v naslednje ATC skupine:

- 3 v skupino N (zdravila z delovanjem na živčevje),
- 2 v skupino A (zdravila za bolezni prebavil in presnove),
- 1 v skupino C (zdravila za bolezni srca in ožilja),
- 1 v skupino L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji),
- 1 v skupino R (zdravila za bolezni dihal).

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 1 poročilo za prehransko dopolnilo, ki smo ga posredovali Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje, ki je pristojen za spremljanje neželenih ali škodljivih učinkov povezanih s prehranskimi dopolnili (nutrivilancami).

## Obveščanje strokovne in širše javnosti v letu 2018

JAZMP strokovno in širšo javnost **o varnostnih vprašanjih, postopkih ocene ter o priporočilih in ukrepih za zmanjševanje tveganj** obvešča na svoji spletni strani. Države članice EU so povezane v evropski farmakovigilanci mreži in preko strokovnih odborov in delovnih skupin Evropske agencije za zdravila (EMA) izvajamo preglede podatkov o zdravilih, bodisi ker je bil zaznan nov 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](#).

Zagotavljanje pravočasnih informacij zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem je ključnega pomena, kadar se pojavijo nove informacije o varnosti zdravila. Takojšnje obveščanje o pomembnih novih tveganjih in ukrepih preko neposrednega obvestila je zato **podpora varni in učinkoviti uporabi zdravil**. Obvestilo je naslovljeno neposredno na zdravstvenega delavca. Odobreno je s strani JAZMP, posreduje pa ga imetnik DzP.

Ne sme vsebovati elementov oglaševanja. Označeno je z opozorilom na ovojnici: [Pomembno obvestilo o varnosti zdravila!](#) Obvestila so objavljena na [spletni strani JAZMP](#). Informacije so namenjene zdravstvenim delavcem. Bolnik, ki ima vprašanja glede objavljenega obvestila, naj se posvetuje s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

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 pripravljena na podlagi zahteve dovoljenja za promet ali izhajajo iz načrta za obvladovanje tveganj. Pripravi jih imetnik DzP in niso namenjena oglaševanju. Gradiva pregleda in odobri JAZMP. Izobraževalna gradiva so objavljena na [spletni strani JAZMP](#).

## Pomembno

**Zdravstveni delavci in bolniki/uporabniki** imajo v sistemu 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 vloženi 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: Anatomo-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil

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

SZO – Svetovna zdravstvena organizacija

dNUZ – domnevni neželeni učinek