

Številka: 1382-20/2016  
Datum: 19.9.2016



Javna agencija Republike Slovenije  
za zdravila in medicinske pripomočke

Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana  
t +386 (0)8 2000 500  
f +386 (0)8 2000 510

info@jazmp.si

www.jazmp.si

## **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2015**

V poročilu predstavljamo podatke o poročanju o domnevnih neželenih učinkih zdravil (domnevnih NUZ) v Republiki Sloveniji in podajamo pregled obveščanja o varnostnih vprašanjih v letu 2015.

Prejeli smo 1368 začetnih poročil, kar je 187 (15,8%) poročil več kot v letu 2014, in 355 nadaljnjih poročil (dodatne informacije k že prejetim poročilom), kar je 38,1% več kot v letu 2014. Upoštevana so vsa prejeta poročila zdravstvenih delavcev, bolnikov (njihovih staršev, skrbnikov), imetnikov dovoljenj za promet z zdravili (imetnikov DzP) ali kateregakoli drugega vira. Poročila je JAZMP prejela od Centra za zastupitve (KCLJ, Interna klinika), Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) (poročila o domnevnih neželenih učinkih po cepljenju), imetnikov DzP ali neposredno.

Prejeli in obravnavali smo tudi 3 poročila za zdravila rastlinskega izvora, ki so v poročilu predstavljena posebej.

Poročila o domnevnih NUZ so pomemben vir podatkov za ugotavljanje morebitnih varnostnih signalov. 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 povzetka glavnih značilnosti zdravila in posledično navodila za uporabo. Kadar pa tveganja, kljub ukrepom za njihovo zmanjševanje, prevladajo nad koristmi, se zdravilu odvzame dovoljenje za promet. **Vsako poročilo o domnevnem NUZ je zato pomembno in prispeva k varnejši uporabi zdravil.** Poroča se lahko na spletnem obrazcu ([povezava](#)) ali na druge načine, opisane v podrobnih navodilih, objavljenih na spletni strani JAZMP ([Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila](#)).

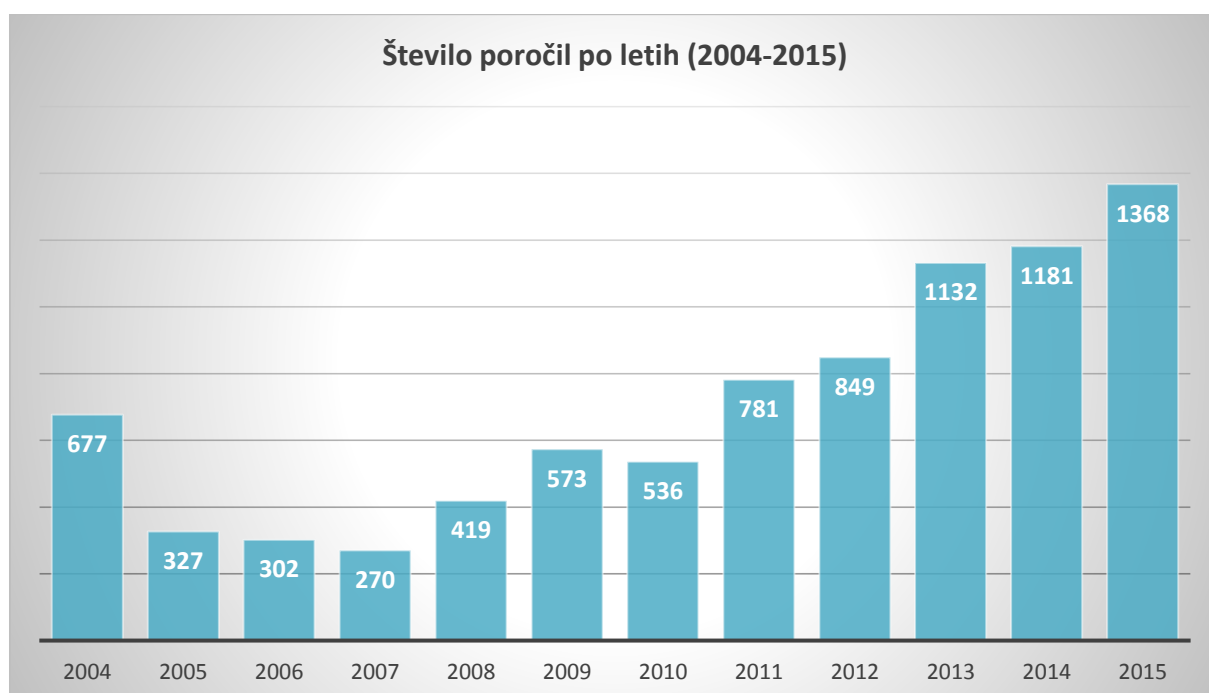
Zaželeno je, da so poročila kar se da popolna. Z zadostnimi informacijami namreč lažje in bolj zanesljivo ugotovimo vzročno povezanost med zdravilom in neželenim učinkom ter same okoliščine pojava neželenega učinka. V letu 2015 smo prejeli tudi 6 nepopolnih poročil, ki jih nismo vključili v skupno statistično analizo. Manjkali so ključni podatki, ki jih ni bilo moč naknadno pridobiti zaradi manjkajočega kontakta primarnega poročevalca.

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) vsako leto po sistemu *vigiGrade*<sup>TM</sup> – Completeness score oceni celovitost izpolnjenosti poročil po državah, ki v njeno bazo posredujejo poročila o domnevnih NUZ. Celokupna ocena poročil za Slovenijo je 0,62, kar je več kot svetovno povprečje (0,45), kaže pa tudi na možnosti za izboljšanje. Najpogosteje manjkajoči podatki so **odmerek zdravila** in **»čas do pojava neželenega učinka«**, oz. **datum začetka zdravljenja** in/ali **datum pojava neželenega učinka**. Sledita še **izid** neželenega učinka in **starost bolnika** ob pojavu domnevnega neželenega učinka. Kakovost in

celovitost poročil sta v največji meri odvisna od poročevalcev. Na JAZMP pa smo zavezani, da poročanje še naprej spodbujamo in nudimo ustrezna navodila in podporo.

Podatki o poročanju od leta 2004 dalje so predstavljeni na diagramu 1. Poročanje se izboljšuje, največji porast pa je zabeležen v letih 2011 (46% glede na leto 2010) in 2013 (33% glede na leto 2012). Poleg poročanja o domnevnih NUZ, ki izhajajo iz dovoljene uporabe zdravila, se z novo zakonodajo, uveljavljeno v letu 2014, zahteva tudi poročanje o domnevnih NUZ, ki so posledica uporabe zdravila zunaj okvira pogojev dovoljenja za promet. To so neželeni učinki, ki so posledica napake pri uporabi zdravila (*medication error*), nepravilne uporabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe (*off-label use*), zlorabe zdravila ali so posledica poklicne izpostavljenosti zdravilu. Zdravstveni delavci so k poročanju o domnevnih NUZ pozvani v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC), neposrednih obvestilih, ki jih prejmejo ob pomembnih varnostnih vprašanjih in v [izobraževalnih gradivih, ki jih odobri JAZMP](#) z namenom zmanjševanja tveganj. Njihova odgovornost je prepoznati domnevne NUZ in o njih poročati. O domnevnih NUZ lahko poročajo tudi bolniki (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](#). Aprila 2015 je bilo v sodelovanju s Centrom za zastupitve vzpostavljeno tudi spletno poročanje na nacionalni ravni, v skladu z novo zakonodajo ([povezava](#)).

Diagram 1: Poročanje o domnevnih NUZ po letih

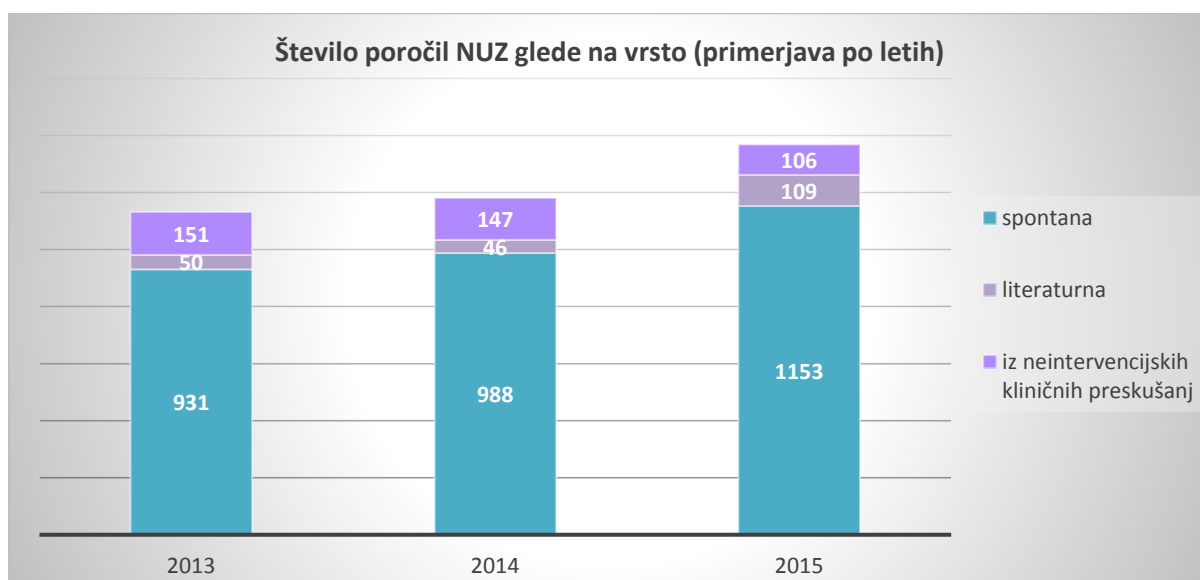


**V poročilo so vključena vsa prejeta poročila o domnevnih NUZ ne glede na vzročno povezanost z zdravilom (podatki ne prikazujejo vzročne povezanosti poročenih domnevnih NUZ z zdravilom).** Za namen poročanja se zato uporablja izraz **domnevni neželeni učinek**, saj je za poročanje dovolj sum, da je 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. Posamezno poročilo lahko vsebuje več domnevnih NUZ.

## Viri in načini poročanja

Večino poročil (1153) smo prejeli s t. i. **spontanim poročanjem** od zdravstvenih delavcev in bolnikov. Na diagramu 2 je viden trend naraščanja števila spontanih poročil v zadnjih treh letih, kar je zelo spodbudno (v 2015 smo prejeli 165 spontanih poročil več kot leto prej). Poročil iz **literature** je bilo 109 (63 več kot v letu 2014), poročil iz **neintervencijskih kliničnih preskušanj** po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom pa 106 (41 manj kot v letu 2014).

Diagram 2: Vrsta poročil po letih



**Neintervencijsko klinično preskušanje zdravila** je klinično preskušanje zdravila, pri katerem izbira pacientov, načina zdravljenja, izbor zdravila, 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. Poročila iz teh preskušanj, ki niso ocenjena kot resna, niso vključena v to poročilo, saj so posredovana v obliki seznamov periodično ali ob koncu preskušanja in so nato povzeta v rednem posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR), ki ga pripravi imetnik DzP.

Preglednica I: Porazdelitev poročil o domnevnih NUZ glede na primarni vir

primarni vir	število poročil
zdravnik	1014
farmacevt	118
drug zdravstveni delavec	30
bolnik/uporabnik	97
literatura	109
<b>skupno število poročil</b>	<b>1368</b>

Najpogostejši primarni vir poročila v letu 2015 so bili zdravniki, poročali so več kot leto prej (9,6% poročil več), njihov delež pa z leti nekoliko upada (79,3% v letu 2013, 78,3% v letu 2014 in 74,1% v letu 2015).

V letu 2015 smo dodatno beležili tudi strokovni profil (specializacijo) zdravnikov (Preglednica II).

*Preglednica II: Porazdelitev poročil glede na specializacijo zdravnikov - poročevalcev*

<b>zdravnik po specializaciji</b>	<b>št. poročil</b>
anesteziolog	5
dermatovenerolog	13
specialist družinske medicine	39
epidemiolog	6
gastroenterolog	1
ginekolog	8
hematolog	1
specialist higijene	1
infektolog	2
internist	85
specialist javnega zdravja	8
kirurg	3
klinični mikrobiolog	3
specialist medicine dela, prometa in športa	10
nefrolog	3
onkolog	68
pediater	261
psihiater	3
pnevmolog	4
radiolog	1
revmatolog	1
specializant	8
specialist splošne medicine	71
specialist šolske medicine	59
specialist urgentne medicine	2
ni podatka	348
<b>skupno število poročil</b>	<b>1014</b>

Drugi najpogostejši primarni vir so farmacevti z 8,6%, kar je spodbudno glede na prejšnja leta (5,8% v letu 2014 in 1,9% v letu 2013). Večinoma so poročali v okviru bolnišnice in klinike, 8 poročil smo prejeli s strani javnih lekarn in 3 s strani samostojnega farmacevta svetovalca (s. p.). V 22 primerih je poročal farmacevt s specializacijo (od tega v 18 primerih klinični farmacevt), v ostalih primerih ni bilo podatka o specializaciji.

Bolniki so poročali v 7,1% primerov (8,0% v letu 2014 in 4,8% v letu 2013). Večinoma so bolniki na domnevni NUZ opozorili v okviru neintervencijskega kliničnega preskušanja ali programa za podporo bolnikom. Smo pa beležili tudi 9 neposrednih poročil, kar je več kot vsa pretekla leta skupaj.

V bodoče lahko pričakujemo več neposrednih poročil s strani bolnikov, je pa seveda zaželeno, da so poročila tudi medicinsko potrjena (bodisi da je na voljo kontakt lečečega zdravnika bodisi so poročilu priloženi izvidi morebitnih preiskav, iz katerih je razvidno, da je prišlo do neželenega učinka, oz. vsebujejo mnenje zdravnika). V kolikor 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.

Zmanjšalo se je poročanje s strani drugih zdravstvenih delavcev (vir poročila v 2,2% v primerjavi z 3,9% v letu 2014).

8,0% poročil je povzetih po literaturi, kar je 2x več kot leto prej. Avtorji strokovnih člankov so običajno zdravniki ali farmacevti. Literaturo za namen poročanja o domnevnih NUZ pregleduje imetnik DzP za vsa zdravila, za katera ima dovoljenje za promet, razen za zdravila, ki so na [seznamu literature](#), ki jo pregleduje Evropska agencija za zdravila (EMA).

Glede na to, kdo je posredoval poročilo pristojnemu organu, je JAZMP 830 poročil prejela neposredno od zdravstvenih delavcev in bolnikov, 538 poročil pa so posredovali imetniki DzP. Neposredno poročanje vključuje poročila poslana Centru za zastrupitve (pravna oseba, ki je določena za spremljanje neželenih učinkov zdravil), Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje – NIJZ (inštitucija, ki v skladu s predpisi o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva vodi register neželenih učinkov po cepljenju), ali neposredno JAZMP.

*Preglednica III: Načini poročanja o domnevnih NUZ*

način poročanja	št. poročil
preko Centra za zastrupitve	170
preko e-sistema Lekarniške zbornice Slovenije	183
e-pošta ali pošta neposredno na JAZMP	49
preko NIJZ	428
imetnik DzP preko sistema EudraVigilance	538
<b>Skupaj</b>	<b>1368</b>

Od aprila 2015, odkar je bilo v sodelovanju s Centrom za zastrupitve vzpostavljeno **spletno poročanje** na nacionalni ravni, smo preko spletne aplikacije prejeli 82 poročil (65 s strani zdravnikov, 6 s strani bolnikov, 3 s strani farmacevtov iz klinik in bolnišnic, 4 s strani farmacevtov javnih lekarn, 3 s strani samostojnega farmacevta svetovalca (s. p.) ter 1 poročilo s strani drugega zdravstvenega delavca), do konca leta 2015 pa se je registriralo 110 uporabnikov (zdravstvenih delavcev).

*Preglednica IV: Pregled poročanja o domnevnih NUZ po zdravstvenih ustanovah*

ustanova, ki je poročala	št. poročil
zdravstveni dom	383
klinika / inštitut	288
zasebni zdravnik	62
splošna bolnišnica	59
javna lekarna	8
farmacevt svetovalac (s.p.)	3
ni podatka	18
<b>Skupaj</b>	<b>821</b>

V preglednici IV je razporeditev 821 poročil, ki smo jih prejeli neposredno od zdravstvenih delavcev, po ustanovah. Za poročila, ki smo jih prejeli od imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, ni podatka o ustanovi primarnega vira (zdravstvenega delavca).

538 poročil smo prejeli od imetnikov DzP (kar pomeni, da je primarni vir poročal imetniku, ki je, v skladu z zakonodajo, poročilo posredoval JAZMP). Število poročil, ki so jih poslali imetniki DzP, glede na pretekla leta niha. V letu 2015 je število teh poročil ponovno večje kot v letu 2014 (za 85 poročil oz. 18,8%). Kaže pa se trend upadanja deleža teh poročil vse od leta 2008, ko je bilo teh poročil večina (88,5%) do leta 2013 (41,8%), 2014 (38,4%) in 2015 (39,3%, ponovno večji % glede na 2014). Povprečna komplanca (skladnost poročanja s predpisi) je bila 83,5% (poročila poslana v 15-dnevnem roku, velja samo za resne neželene učinke), čeprav je imela več kot polovica imetnikov DzP 100% komplanco (29 od 49; 59,2%).

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

JAZMP je prejeta poročila o domnevnih NUZ ovrednotila z vidika resnosti, pričakovanosti in vzročne povezanosti, ob sodelovanju strokovnjakov Centra za zastrupitve (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 resnih NUZ posreduje v **evropsko podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil EudraVigilance** (komplanca poročanja v letu 2015 je bila 95,4%) **ter 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 skupnih podatkov ugotovi novo varnostno tveganje, se oceni, ali le-to vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila ter kako tveganje kar najbolj obvladovati, kar vključuje tudi obveščanje zdravstvenih delavcev in bolnikov. Varnostna obvestila objavljamo na spletni strani [JAZMP](#), zdravstveni delavci pa so obveščeni tudi z neposrednim obvestilom. Informacije o obravnavanih varnostnih signalih in priporočilih so objavljene tudi v slovenskem jeziku na [spletni strani EMA](#).

## **Pregled glede na pričakovanost in resnost domnevnih NUZ**

964 (70,5%) poročil navaja pričakovane NUZ (to so NUZ, ki so že navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila), 308 (22,5%) poročil pa domnevne neželene učinke, ki še niso bili opisani v informacijah o zadevnih zdravilih (t. i. nepričakovani NUZ). Pri 7,0% poročil ocena pričakovanosti ni bila možna.

808 (59,1 %) poročil o domnevnih NUZ je vsebovalo vsaj en neželeni učinek, ocenjen kot resen, kar je več kot v letu 2014 ( 593 oz. 50,2% resnih NUZ). 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 2015 drugo klinično pomembno stanje in bolnišnična obravnava oziroma podaljšanje bolnišnične obravnave (nespremenjeno glede na pretekla leta).

Preglednica V: Porazdelitev poročil o domnevnih NUZ glede na kriterije resnosti

kriterij resnosti	število poročil
drugo klinično pomembno stanje	367
bolnišnična obravnava/podaljšanje bolnišnične obravnave	281
neposredna življenjska ogroženost	99
smrt	47
dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost	11
prirojena anomalija ali okvara ob rojstvu	3 <sup>a</sup>
<b>skupno število poročil o resnih domnevnih NUZ</b>	<b>808</b>

<sup>a</sup>Pri dveh poročilih je šlo za isti primer, vendar poročili ločeno obravnavata dve zdravili, ki jih je prejela mati.

## Pregled domnevnih NUZ po ATC klasifikaciji zdravil

Preglednica VI: Pregled domnevnih NUZ po organskih sistemih (razvrstitev po klasifikaciji ATC, 1. nivo)

ATC, 1.nivo	organski sistem	št. poročil	% vseh poročil	št. poročil z resnimi domnevnimi NUZ
A	zdravila za bolezni prebavil in presnove	36	2,6	29
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	120	8,8	114
C	zdravila za bolezni srca in ožilja	71	5,2	47
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	9	0,7	9
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	61	4,4	56
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje, razen spolnih hormonov in insulinov	5	0,4	5
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	483	35,3	84
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	380	27,8	294
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	49	3,6	45
N	zdravila z delovanjem na živčevje	120	8,8	98
P	antiparazitiki, insekticidi in repelenti	0	0,0	0
R	zdravila za bolezni dihal	12	0,9	8
S	zdravila za bolezni čutil	6	0,4	3
V	razna zdravila	14	1,0	14
ni določeno		2	0,1	2

Najpogosteje poročani so domnevni NUZ pri zdravilih iz skupin J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, vključno s cepivi) in L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji), čeprav nekoliko manj kot v letu 2014. Prejeli pa smo dvakrat več poročil za skupino N (zdravila z delovanjem na živčevje, 120 poročil v 2015, 63 v 2014), skupino B (zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov, 120 poročil v 2015, 50 v 2014), skupino G (zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni, 61 poročil v 2015, 30 v 2014) in skupino A (zdravila za bolezni prebavil in presnove, 36 poročil v 2015, 14 v 2014). Povečalo se je tudi poročanje za skupini C in M.

V skupini J so največ poročali o domnevnih NUZ v povezavi s cepivi, kar odraža dobro vzpostavljen sistem poročanja med zdravniki za to skupino zdravil. V zvezi s cepivi smo prejeli 432 poročil o domnevnih NUZ, od tega jih je bila večina ocenjenih kot ne-resnih (382; 88,4%).

Podobno je tudi v skupini L, kjer so največkrat poročali o domnevnih NUZ v povezavi s citostatiki in imunomodulatornimi zdravili. Največ poročil smo prejeli s strani Onkološkega inštituta Ljubljana in imetnikov DzP. Prejeli smo 380 poročil, od tega 294 resnih (77,4%), kar je glede na naravo zdravil in boleznih 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.

Podrobnejši podatki o skupinah zdravil in domnevnih neželenih učinkih so v preglednicah VIII in IX.

*Preglednica VII: Pregled poročanja po primarnem viru in klasifikaciji ATC, 1. nivo (najpogostejše)*

primarni vir	št. poročil glede na ATC, 1. nivo									
	A	B	C	G	J	L	M	N	R	V
zdravnik	30	81	58	44	464 <sup>a</sup>	198	43	58	8	12
farmacevt	2	8	9	3	7	70	4	13	1	1
drug zdravstveni delavec	1	2	1	5	3	12	1	2	0	0
bolnik/uporabnik	2	4	1	1	5	69 <sup>b</sup>	0	10	3	1
literatura	1	25	2	8	4	31	1	37	0	0

Opombe:

<sup>a</sup>432 poročil je za cepiva.

<sup>b</sup>62 poročil je v okviru programa za podporo bolnikom.

*Preglednica VIII: Pregled domnevnih NUZ po terapevtskih podskupinah (razvrstitev po ATC klasifikaciji, 3. nivo) (če je >10 poročil na terapevtsko podskupino)*

terapevtske podskupine zdravil, v katerih so v letu 2015 najpogostejše poročali o domnevnih NUZ	št. poročil	% vseh poročil	od tega resnih	% poročil te skupine zdravil
L01X druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	218	15,9	165	75,6
J07C kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv	202	14,8	24	11,9
J07B virusna cepiva	128	9,4	19	14,8
B01A antitrombotiki	105	7,6	102	97,1
J07A bakterijska cepiva	102	7,5	7	6,9
L04A zdravila za zaviranje imunske odzivnosti	73	5,3	66	90,4
L01C citostatiki-zaviralci mitoze	40	2,9	21	52,5
M05B zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti	31	2,3	31	100
N01A splošni anestetiki	27	2,0	27	100
N05A antipsihotiki	26	1,9	25	96,2
G03A hormonski sistemski kontraceptivi	19	1,4	19	100
G02B lokalni kontraceptivi	17	1,2	16	94,1
J01C betalaktamski antibiotiki, penicilini	17	1,2	10	58,8
N06A antidepresivi	16	1,2	10	62,5
L03A zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	15	1,1	14	93,3
G04B druga zdravila za boleznih sečil, ki vključujejo spazmolitike	14	1,0	12	85,7
A10A insulini in analogi	13	1,0	12	92,3
N03A antiepileptiki	12	0,9	10	83,3
M01A nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila	12	0,9	9	75,0



C09B	zaviralci angiotenzinske konvertaze, kombinacije (ACE inhibitorji, kombinacije)	12	0,9	8	66,7
C09A	zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila (ACE inhibitorji)	12	0,9	3	25,0
N02B	drugi analgetiki in antipiretiki	11	0,9	8	72,7
L01B	citostatiki-zaviralci celične presnove (antimetaboliti)	11	0,8	11	100
B02B	vitamin K in drugi hemostatiki	10	0,7	10	100
L01D	citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine	10	0,7	6	60,0

Pomembno je opozoriti, da **število poročil za neko zdravilo še ne predstavlja dejanske pogostnosti neželenega učinka**. Poročanje o domnevnih NUZ 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** (v povzetku glavnih značilnosti zdravila in v 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.

Preglednica IX: Najpogosteje poročani domnevni NUZ

domnevni NUZ	število poročil	% vseh poročil	ATC, 3. nivo	število poročil	% tega domnevnega NUZ
RDEČINA, lokalno na mestu aplikacije	218	15,9	J07C	112	51,4
			J07A	73	33,5
POVIŠANA TELESNA TEMPERATURA	215	15,7	J07C	116	53,9
			J07B	53	24,6
OTEKLINA, lokalno na mestu aplikacije	204	14,9	J07C	110	53,9
			J07A	72	35,3
BOLEČINA, lokalno na mestu aplikacije	188	13,7	J07C	83	44,1
			J07A	71	37,8
IZPUŠČAJ	87	6,4	J07B	20	23,0
			J07C	19	21,8
Z INFUZIJO POVEZANE REAKCIJE	87	6,4	L01X	57	65,5
			L01C	19	21,8
OKUŽBA <sup>a</sup>	67	4,9	L04A	18	26,9
			L01X	11	16,4
BOLEČINA drugje	76	5,6	L01X	30	39,5
			L04A	7	9,2
UTRUJENOST	72	5,3	J07B	23	31,9
			J07A	22	30,6
GLAVOBOL	69	5,0	J07B	28	40,6
			J07A	23	33,3
KRVAVITEV	70	5,1	B01A	50	71,4
			L01X	7	10,0
SLABOST	68	5,0	J07B	19	27,9

domnevni NUZ	število poročil	% vseh poročil	ATC, 3. nivo	število poročil	% tega domnevnega NUZ
			L01X	15	22,0
TROMBEMBOLITIČEN ZAPLET (vključno z embolijo, infarktom,...)	53	3,9	B01A	19	35,8
			G03A	16	30,2
DIAREJA	52	3,8	L01X	13	25,0
			J07B	11	21,1
ALERGIJSKA REAKCIJA (vključno z anafilaktično reakcijo)	43	3,1	L01X	18	41,9
			V08A	6	13,9
BRUHANJE	42	3,1	L01X	13	30,9
			J07B	6	14,3
HIPERTENZIJA	39	2,9	L01X	27	69,2
			G04B	3	7,7
ZASPANOST	38	2,8	J07C	10	26,3
			J07B	9	23,7
PRURITUS	34	2,5	L01X	5	14,7
			J07B	3	8,8
VRTOGLAVICA	32	2,3	L01X	4	12,5
			N05A	3	9,4
KAŠELJ	28	2,0	C09A	8	28,6
			L01X	5	17,9
NESPEČNOST	27	2,0	J07C	16	59,3
			J07B	7	25,9
DISPNEJA	25	1,5	L01X	8	32,0
			N01A	7	28,0
TROMBOCITOPENIJA	19	1,4	B01A	6	31,6
			L01X	5	26,3
NEVTROPENIJA (brez febrilne nevtropenije)	18	1,3	L01C	12	66,7
			L04A	2	11,1
NEUTOLAŽLJIV JOK	14	1,0	J07C	9	64,3
			J07B	3	21,4
MIŠIČNI KRČI	14	1,0	J07B	3	21,4
			J07C	2	14,3
SEPSA	14	1,0	D11A	3	21,4
			L01B	2	14,3
NOSEČNOST	14	1,0	G02B	8	57,1
			G03G	4	28,6
ŠIBKOST, OSLABEOST	13	1,0	L01X	6	46,2
			B01A	2	15,4
MRZLICA	13	1,0	J07B	3	23,1
			J07C	2	15,4
HIPONATREMIJA	12	0,9	C03B	3	25,0
			C09D	2	16,7
FEBRILNA NEVTROPENIJA	11	0,8	L03A	4	36,4
			L01C	4	36,4
OSTEONEKROZA ČELJUSTNICE	10	0,7	M05B	10	100

\*Poročila o okužbah zajemajo okužbe dihal, sečil, prebavil, kože in podkožja.

Najpogosteje poročani domnevni NUZ ostajajo večinoma enaki kot v letu 2014. V posameznem poročilu je lahko navedenih več domnevnih NUZ. V tabeli so zajeti domnevni NUZ, o katerih so poročali več kot 10x.

Zakon o zdravilih (ZZdr-2, Uradni list RS, št. 17/14) v poglavju o farmakovigilanci natančneje opredeljuje, o katerih domnevnih NUZ je zdravstveni delavec dolžan poročati. JAZMP tako v skladu z ZZdr-2 zbira tudi podatke o domnevnih NUZ, ki izhajajo iz uporabe zunaj okvira pogojev dovoljenja za promet z zdravilom (Preglednica X).

*Preglednica X: Poročanje o domnevnih NUZ zaradi neodobrene uporabe, nepravilne uporabe, zlorabe, prevelikega odmerjanja, napak povezanih z uporabo zdravila ali poklicne izpostavljenosti zdravilu*

Uporaba zunaj okvira pogojev dovoljenja za promet	število poročil	% vseh poročil
neodobrena uporaba (indikacija ali odmerjanje)	49	3,6
nepravilna uporaba	0	0
zloraba	6	0,4
preveliko odmerjanje	1	0,1
napake povezane z uporabo zdravila	13	1,0
poklicna izpostavljenost zdravilu	0	0

Do **napake pri uporabi zdravila** (*medication error*) lahko pride zaradi številnih razlogov v času predpisovanja, izdajanja, skladiščenja, priprave in aplikacije zdravila. 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 2015 so bili:

- aplikacija napačnega zdravila,
- sočasna uporaba zdravil z znanim medsebojnim delovanjem (6 primerov),
- jemanje napačnega odmerka (bolnik ni pravilno razumel navodil),
- jemanje napačnega odmerka (bolnik po pomoti jemal zdravilo po navodilu za drugo zdravilo)
- napačna razdelitev tablete (bolnik je brez posvetovanja z zdravnikom razpolovil tableto, ki temu ni namenjena),
- napačen režim odmerjanja zdravila (bolnik ni upošteval predpisanega časa za odmerjanje zdravila),
- preveliko odmerjanje zaradi neprilagojenega odmerka glede na ledvično funkcijo bolnika,
- nedelovanje naprave za aplikacijo zdravila (rokovanje z napravo neskladno z navodili).

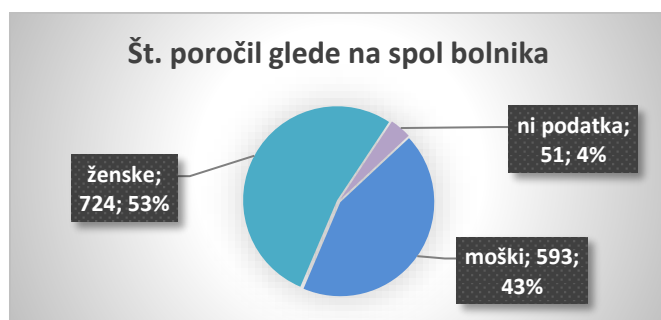
Evropska agencija za zdravila (EMA) je vzpostavila [spletno stran](#), kjer objavlja priporočene ukrepe za preprečevanje napak pri uporabi posameznih zdravil in podaja jasne in lahko razumljive informacije za zdravstvene delavce in bolnike za nadaljnje spodbujanje varne uporabe zdravil. **Glavni namen 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 XI: Pregled poročil o domnevnih NUZ po starostnih skupinah

starostna skupina	št. poročil	% poročil
≤1 mesec	3	0,2
>1 mesec ≤ 4 leta	274	20,0
>4 leta ≤ 11 let	111	8,1
>11 let ≤ 18 let	27	2,0
>18 let ≤ 69 let	509	37,2
>69 let	281	20,5
ni podatka	163	12,0
<b>skupaj</b>	<b>1368</b>	<b>100</b>

Diagram 3: Število poročil glede na spol bolnika



Preglednica XII: Poročanje glede na spol bolnika in najpogosteje poročane ATC skupine (3. nivo)

moški			ženske		
ATC (3. nivo)	št. poročil	% od št. poročil (moški 593)	ATC (3. nivo)	št. poročil	% od št. poročil (ženske 724)
J07C	109	18,4	L01X	110	15,2
L01X	105	17,7	J07C	93	12,8
B01A	52	8,8	J07B	82	11,3
J07A	49	8,3	J07A	53	7,3
J07B	46	7,8	B01A	49	6,8
L04A	29	4,9	L04A	43	5,9
L01C	23	3,9	M05B	24	3,3
N05A	10	1,7	G03A	19	2,6
J01C	8	1,3	G02B	17	2,3
M05B	7	1,2	L01C	17	2,3
B02B	7	1,2	N05A	16	2,2
L03A	6	1,0	N06A	12	1,7
N03A	6	1,0	L03A	9	1,2
C09A	5	0,8	G04B	9	1,2
G04B	5	0,8	L01D	9	1,2

## Poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil rastlinskega izvora

Prejeli smo poročila o naslednjih domnevnih NUZ zdravil rastlinskega izvora (1 poročilo lahko vsebuje več domnevnih NUZ): občasne bolečine v želodcu, spahovanje, napihnjen želodec, slabost, krči v želodcu, težave s prebavo, nenormalni jetrni testi, jetrna okvara. Nanašajo se na naslednje ATC skupine:

- G02C (druga ginekološka zdravila): resni NUZ, navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila (t. i. pričakovani NUZ);
- R05X (druga zdravila za zdravljenje prehlada): pričakovani NUZ, niso ocenjeni kot resni;
- A03 (zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj): nepričakovani NUZ, niso ocenjeni kot resni.

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

## Obveščanje o varnostnih vprašanjih v letu 2015

JAZMP o varnostnih vprašanjih in priporočilih/ukrepih za zmanjševanje tveganj, o katerih je treba strokovno in splošno javnost obveščati takoj, obvešča na svoji [spletni strani](#) in/ali odobri neposredno obveščanje zdravstvenih delavcev s strani imetnika DzP. Države članice EU smo povezane v evropski farmakovigilančni mreži in preko strokovnih odborov in delovnih skupin Evropske agencije za zdravila (EMA) izvajamo preglede zdravil, bodisi ker je bil zaznan varnostni signal na pobudo katerekoli države članice EU, ali v okviru ocene v drugih postopkih rednega spremljanja zdravila. Za oceno varnosti zdravil je odgovoren Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). V nadaljevanju sledi pregled obveščanja v preteklem letu.

### Pregled spletnega obveščanja

Zaključil se je pregled zdravil, ki vsebujejo [ambroksol ali bromheksin](#), ki je bil sprožen zaradi poročil o alergijskih reakcijah povezanih z ambroksolom, vključno z anafilaktičnim šokom, ter poročil o resnih neželenih učinkih na koži. PRAC je potrdil, da je tveganje za alergijske reakcije sicer majhno vendar pa je treba informacije o zdravilu dopolniti s posodobljenimi podatki o teh reakcijah ter neželene učinke dopolniti z resnimi neželenimi učinki na koži, kar vključuje stanja kot sta multififormni eritem in Stevens-Johnsonov sindrom.

Zaključil se je pregled zdravil, ki vsebujejo [hidroksizin](#). PRAC je ocenil, da je uporaba hidroksizina povezana z določenim manjšim tveganjem za podaljšanje QT intervala in torsade de pointes (spremembe v električni aktivnosti srca, ki lahko vodijo v motnje srčnega ritma in srčni zastoj). Tovrstni dogodki so se pogosteje pojavili pri bolnikih s predhodnimi dejavniki tveganja. Pojavnost se torej lahko zmanjša z omejevanjem uporabe hidroksizina pri bolnikih, ki so najbolj izpostavljeni tveganju za težave s srčnim ritmom, in zmanjšanjem izpostavljenosti zdravilu.

Sprejete so bile omejitve uporabe zdravil s [kodeinom](#) za lajšanje kašlja in prehlada pri otrocih. PRAC je upošteval, da je zaradi presnove kodeina v morfin, ki je pri otrocih, mlajših od 12 let, spremenljiva in nepredvidljiva, ta populacija tveganju za morfinske neželene učinke še posebej izpostavljena, zato je uporaba v tej populaciji kontraindicirana.

Začel se je pregled [inhalacijskih kortikosteroidov](#) za oceno tveganja za razvoj pljučnice pri uporabi le-teh za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB). Postopek se je [zaključil 2016](#). Prepričljivih dokazov, da se tveganje za pljučnico med posameznimi zdravili iz skupine inhalacijskih kortikosteroidov razlikuje, niso najdeni, je pa pljučnica možen neželeni učinek pri vseh zdravilih iz te skupine, in se lahko pojavi pri 1 do 10 od 100 bolnikov, zdravljenih za KOPB.

Sprožen je bil pregled [zaviralcev SGLT-2](#) za oceno tveganja za diabetično ketoacidozo zaradi poročil o sicer redkih, a resnih in tudi življenjsko ogrožajočih primerih le-te pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Diabetična ketoacidoza je resen zaplet in se običajno razvije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, če so vrednosti insulina prenizke. Postopek se je zaključil 2016, ko je PRAC izdal [priporočila za zmanjšanje tega tveganja](#).

Začel se je pregled zdravila [Tysabri \(natalizumab\)](#), ki se uporablja za zdravljenje recidivno remitentne multiple skleroze, za oceno ali je treba, glede na nove znanstvene dokaze, posodobiti navodila za zdravstvene delavce in bolnike glede obvladovanja tveganja za progresivno multifokalno encefalopatijo (PML). Postopek se je zaključil 2016, ko je PRAC izdal [dopolnjena priporočila](#) za zmanjšanje tega tveganja.

PRAC je v postopku ocene podatkov glede kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (CRPS) in sindroma posturalne ortostatske tahikardije (POTS), o katerih so poročali pri dekletih in mladih ženskah, cepljenih proti humanim papilomavirusom (HPV), zaključil, da dostopni podatki ne potrjujejo vzročne povezanosti med nastankom CRPS ali POTS in [cepivi proti HPV](#).

PRAC je zaključil oceno zdravil, ki vsebujejo [visoke odmerke ibuprofena ali njegove enantiomere deksibuprofena](#) in potrdil majhno povečanje tveganja za srčno-žilne zaplete, kot sta srčna in možganska kap, pri sistemskem jemanju (v obliki kapsul, tablet ali injekcij) visokih odmerkov, to je 2400 mg ibuprofena ali 1200 mg deksibuprofena ali več na dan. Podatki tudi kažejo, da je to tveganje primerljivo s tveganji pri nekaterih drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih (NSAID) vključno s selektivnimi zaviralci COX-2 in diklofenakom.

Obvestilo, da je EMA vzpostavila [spletno stran za informiranje zdravstvenih delavcev in bolnikov o priporočenih ukrepih za preprečevanje napak pri posameznih zdravilih](#). 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 poročanja o domnevnih NUZ [v letu 2014](#).

### *Pregled neposrednega obveščanja zdravstvenih delavcev*

Zdravstveni delavci so o pomembnih tveganjih v zvezi z zdravili in ukrepih, ki jih treba sprejeti, da se tveganje zmanjša ali prepreči, obveščeni tudi neposredno s pismom, ki ga posreduje imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in je odobren s strani JAZMP. Pismo je označeno z opozorilom: **Pomembno obvestilo o varnosti zdravila!**

V letu 2015 so bila posredovana naslednja neposredna obvestila:

**Pomalidomid:** navodila za zmanjšanje tveganja za resno hepatotoksičnost, intersticijsko pljučno bolezen in odpoved srca;

**Epirubicinijev klorid:** navodila za preprečevanje možnih napak pri odmerjanju zdravil z epirubicinijevim kloridom;

**Maternični vložki (IUD):** navodila za zmanjšanje tveganja za perforacijo maternice;

**Ketoprofen:** navodila za zmanjšanje tveganja za pojav preobčutljivosti na svetlobo pri uporabi farmacevtskih oblik za zunanjo uporabo;

**Mofetilmikofenolat:** pomembna poostrena navodila za preprečevanje nosečnosti za bolnice in bolnike za zmanjšanje tveganja zaradi teratogenosti;

**Talidomid:** navodilo o zmanjšanju začetnega odmerka pri bolnikih, starejših od 75 let, kadar se ga uporablja sočasno z melfalanom;

**Krizotinib:** novo opozorilo glede srčnega popuščanja in priporočila za zmanjšanje tveganja;

**Dimetilfumarat:** novi ukrepi za zmanjšanje tveganja progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) - poostrena pravila spremljanja in prekinitve zdravljenja;

**Fingolimod:** opozorilo o možnosti pojava progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) in ukrepi za zmanjšanje tveganja;

**Denozumab:** nova kontraindikacija in uvedba opozorilne kartice za bolnika kot ukrepa za zmanjšanje tveganja za osteonekrozo čeljustnice;

**Vemurafenib:** opozorilo o povečani toksičnosti obsevanja pri bolnikih, ki so se pred, med ali po zdravljenju z vemurafenibom zdravili z obsevanjem;

**Mirabegron:** novi ukrepi za zmanjšanje tveganja za pojav hipertenzije in povišanega krvnega tlaka;

**Zaviralci SGLT-2 (kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin):** opozorilo o možnosti pojava diabetične ketoacidoze med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 in priporočila za zmanjšanje tveganja;

**Viekirax (ritonavir, ombitasvir, paritaprevir):** nove omejitve jemanja pri bolnikih z jetrno okvaro in priporočila za zmanjšanje tveganja za jetrne okvare;

**Harvoni ali Sovaldi v kombinaciji z Daklinzo** in sočasna uporaba z **amiodaronom:** opozorilo za povečano tveganje za klinično pomembne aritmije in priporočila za zmanjšanje tveganja.

**[<sup>223</sup>Ra]radijev klorid:** obvestilo o spremembi izražanja radioaktivne vsebnosti in odmerka zdravila za bolnika in navodila za preprečevanje napak pri uporabi zdravila.

## Zaključek

V letu 2015 smo prejeli 1368 začetnih in 355 nadaljnjih poročil o domnevnih NUZ. JAZMP je prejela poročila o domnevnih NUZ ovrednotila z vidika resnosti, pričakovanosti in vzročne povezanosti, ob sodelovanju strokovnjakov Centra za zastrupitve (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 je poročila o resnih NUZ posredovala v evropsko podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil EudraVigilance in 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 EU. Če se na osnovi zbirnih podatkov ugotovi novo varnostno tveganje, je treba oceniti, ali le-to vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila ter kako tveganje kar najbolj obvladovati, kar vključuje tudi obveščanje zdravstvenih delavcev in bolnikov. Varnostna obvestila objavljamo na spletni strani [JAZMP](#), zdravstveni delavci pa so obveščeni tudi z neposrednim obvestilom. Informacije o obravnavanih varnostnih signalih in priporočilih so objavljene tudi v slovenskem jeziku na [spletni strani EMA](#).

**Zdravstveni delavci in bolniki/uporabniki zdravil** imajo v sistemu stalnega spremljanja varnosti zdravil pomembno vlogo, saj s poročanjem o domnevnih NUZ prispevajo dragocene podatke za zaznavanje varnostnih signalov in oceno razmerja med koristjo in tveganjem zdravil. Poudarjamo, da **je vsako poročilo o domnevnem NUZ pomembno in prispeva k varnejši uporabi zdravil**. Poroča se lahko na spletnem obrazcu ([povezava](#)) ali na druge načine, opisane v podrobnih navodilih, objavljenih na spletni strani JAZMP ([Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila](#)), kjer so tudi druge informacije glede farmakovigilance.

**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](#)
- [evropska spletna baza poročil o domnevnih NUZ](#)
- [priporočila PRAC o varnostnih signalih](#)
- [postopki, sproženi za oceno zdravil, vključno z oceno varnostnih vprašanj](#)
- [priporočeni ukrepi za preprečevanje napak pri uporabi zdravil](#)
- [seznam zdravil, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti](#)
- [spletna stran Evropske agencije za zdravila](#)
- [centralna baza zdravil](#)
- [baza zdravil, ki so DzP pridobila po centraliziranem postopku](#)