



Številka: 1382-18/2014
Datum: 31.7.2014

Javna agencija Republike Slovenije
za zdravila in medicinske pripomočke
Agency for Medicinal Products
and Medical Devices
of the Republic of Slovenia

Ptujska ulica 21
SI – 1000 Ljubljana
t + 386 (0)8 2000 500
f + 386 (0)8 2000 510
www.jazmp.si

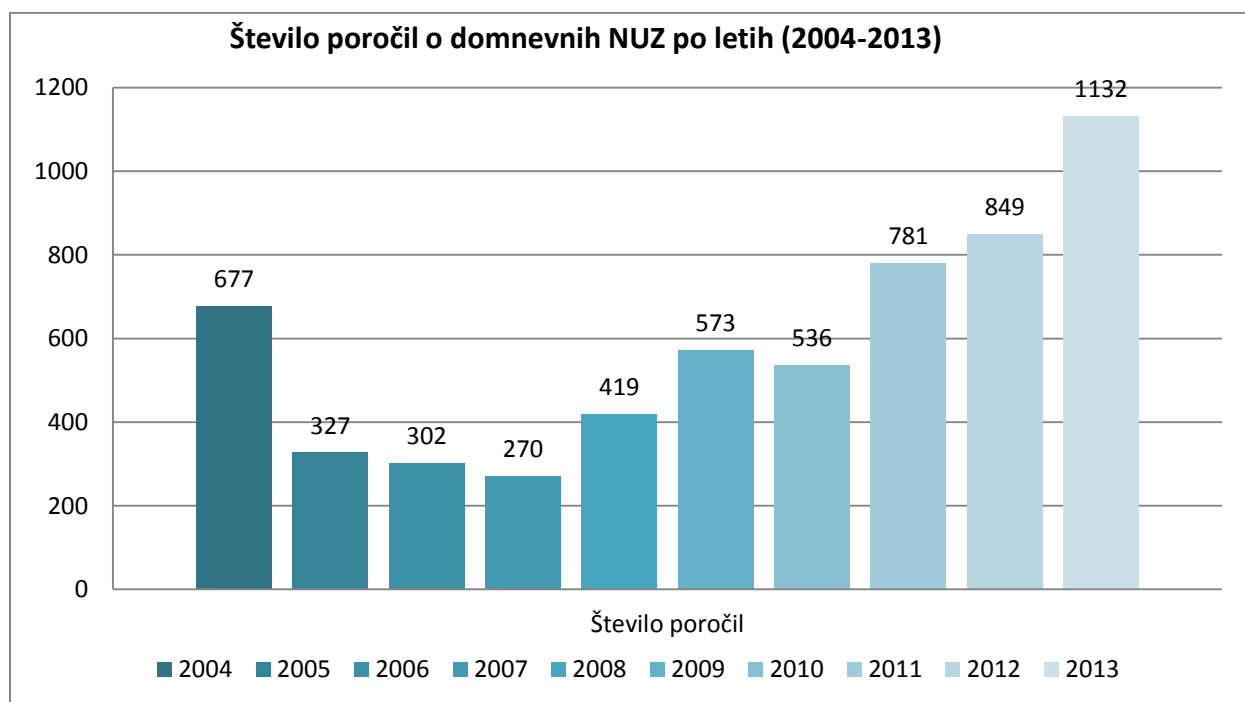
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2013

V poročilu želimo na kratko predstaviti poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil (NUZ) v Republiki Sloveniji. V letu 2013 smo prejeli 1132 poročil o domnevnih NUZ, kar je 33% več kot v letu 2012, in 169 nadaljnjih poročil (dodatne informacije k že prejetim poročilom). Upoštevana so vsa prejeta poročila, kar vključuje poročila zdravstvenih delavcev, bolnikov (ali njihovih skrbnikov, staršev), imetnikov dovoljenja za promet z zdravili ali kateregakoli drugega vira.

Poročila o domnevnih NUZ so pomemben vir podatkov za ugotavljanje morebitnih varnostnih signalov. Pri spremljanju razmerja med koristjo in tveganjem se podatki ovrednotijo in kakršnekoli spremembe se odražajo v dopolnitvah povzetka glavnih značilnosti zdravila in posledično navodila za uporabo zdravila. Kadar pa razmerje med koristjo in tveganjem ni več ugodno, se zdravilo odvzame dovoljenje za promet. Vsako poročilo o domnevnem neželenem učinku je zato pomembno. Več informacij o pomenu poročanja in obravnavi poročil o NUZ lahko najdete v navodilu za poročanje o NUZ: povezava (<http://www.jazmp.si/zacetna-stran/prijava-nezelenih-ucinkov-dogodkov-in-zapletov/>).

Podatki o poročanju od leta 2004 dalje so predstavljeni na grafu 1. Poročanje se v zadnjih letih izboljšuje, pričakujemo pa še nadaljnji porast poročanja, saj se z novo zakonodajo, uveljavljeno v letu 2014, uvajajo spremembe glede obsega neželenih učinkov, o katerih je treba poročati. Poleg poročanja o domnevnih NUZ, ki izhajajo iz dovoljene uporabe zdravila, se zahteva tudi poročanje o domnevnih NUZ, ki so posledica uporabe zdravila zunaj okvirov dovoljenja za promet (napake, povezane z uporabo zdravila, nepravilne uporabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe, zlorabe) ali so posledica poklicne izpostavljenosti. Zdravstveni delavci so k poročanju o domnevnih NUZ pozvani v povzetku glavnih značilnosti zdravil, neposrednih obvestilih, ki jih prejmejo ob pomembnih varnostnih vprašanjih in v izobraževalnih gradivih. Njihova odgovornost je prepoznati domnevne NUZ in o njih poročati. O domnevnih NUZ lahko poročajo tudi bolniki, na kar so opozorjeni v navodilu za uporabo zdravila.

Graf 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 poročanih 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.

Primarni viri in način poročanja

Večino poročil (931), smo prejeli preko spontanega poročanja od zdravstvenih delavcev in bolnikov, poročil iz literature je bilo 50, ter 151 poročil iz neintervencijskih kliničnih preskušanj zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. Neintervencijsko klinično preskušanje zdravila je klinično preskušanje zdravila, pri katerem izbira pacientov, načina zdravljenja, izbor zdravila, predpisovanje zdravila, določitev preiskav in spremljanje pacienta ne odstopa 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 poročilo, saj so posredovana v obliki seznamov periodično ali ob koncu preskušanja in so nato vključena v redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila (PSUR). Poročila, ki so jih posredovali bolniki, so bila, razen dveh, posredovana v okviru neintervencijskih kliničnih preskušanj, ter, razen enega, ocenjena kot resni NUZ.

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

| primarni vir | število poročil |
|-------------------------------|-----------------|
| zdravnik | 894 |
| farmacevt | 22 |
| drugi zdravstveni delavci | 109 |
| bolnik | 55 |
| literatura | 50 |
| pravne osebe | 1 |
| ni podatka | 1 |
| skupno število poročil | 1132 |

Glede na primarni vir poročanja so največkrat poročali zdravniki (79,3% poročil, kar pa je manj kot v letu 2012, ko smo od zdravnikov prejeli 89,6% poročil). Sledijo poročila drugih zdravstvenih delavcev (9,7%, kar je znatno povečanje v primerjavi z letom 2012, ko smo iz tega vira prejeli manj kot 1% poročil) ter poročila bolnikov (4,9% v primerjavi s 3,2% v letu 2012). Poročanje farmacevtov se je zmanjšalo iz 2% na 1,9%. 4,4% poročil je povzetih po literaturi (literaturo za namen poročanja o domnevnih NUZ pregleduje imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za vsa zdravila, za katera ima dovoljenje za promet).

Glede na način poročanja (kdo je poročal pristojnemu organu) je JAZMP 657 poročil prejela neposredno od zdravstvenih delavcev, 473 poročil pa so posredovali imetniki dovoljenj za promet z zdravili (primarni vir je poročal neposredno imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, ki je, v skladu z zakonodajo, poročilo posredoval JAZMP). 2 poročili smo prejeli neposredno od bolnikov.

Poročila prejeta neposredno od zdravstvenih delavcev ali drugih poročevalcev, so bila posredovana zadevnim imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom. Dodatne informacije, potrebne za oceno domnevnega NUZ, od poročevalca pridobi JAZMP (podatek o poročevalcu ni posredovan imetniku dovoljenja za promet z zdravilom). JAZMP je poročila o resnih NUZ posredovala tudi v evropsko podatkovno bazo o neželenih učinkih zdravil EudraVigilance (doseženo 99% upoštevanje 15-dnevnega roka za poročanje) ter v podatkovno bazo WHO VigiBase. Poročila iz Republike Slovenije so tako vključena tudi v sistem zaznavanja varnostnih signalov na ravni Evropske unije in pomembno prispevajo k oceni razmerja med koristjo in tveganjem zdravil.

Pregled glede na pričakovanost in resnost domnevnih NUZ

775 (69%) poročil navaja pričakovane domnevne NUZ (to so NUZ, ki so že navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila), 263 (23%) poročil pa domnevne neželene učinke, ki še niso bili opisani v informacijah o zadevnih zdravilih (t.i. nepričakovani NUZ). Pri 8% ocena pričakovanosti ni bila možna.

610 (54 %) poročil o domnevnih NUZ je vsebovalo vsaj en domnevni NUZ, ocenjen kot resen, kar je manj glede na leto 2012 (59% resnih domnevnih NUZ). Resni neželeni učinki so tisti, ki povzročijo smrt, neposredno življenjsko ogroženost, dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu, zahtevajo bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave ali imajo za posledico drugo, po medicinski presoji, klinično pomembno stanje.

Najpogostejša kriterija, na podlagi katerega je bilo poročilo označeno kot resno, sta bila v letu 2013 drugo klinično pomembno stanje in bolnišnična obravnava oziroma podaljšanje bolnišnične obravnave.

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

| kriterij resnosti | število poročil |
|---------------------------------------------------------|-----------------|
| drugo klinično pomembno stanje | 341 |
| bolnišnična obravnava/podaljšanje bolnišnične obravnave | 165 |
| neposredna življenjska ogroženost | 58 |
| smrt | 36 |
| dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost | 10 |
| prirojena anomalija ali okvara ob rojstvu | 0 |
| skupno število poročil o resnih NUZ | 610 |

Pregled domnevnih NUZ po ATC klasifikaciji zdravil

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

| Oznaka ATC | organski sistem | št. poročil | % | št. poročil z resnimi domnevnimi NUZ |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|--------------------------------------|
| A | zdravila za bolezni prebavil in presnove | 22 | 1,9 | 18 |
| B | zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov | 56 | 4,9 | 54 |
| C | zdravila za bolezni srca in ožilja | 34 | 3,0 | 28 |
| D | zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva | 3 | 0,3 | 3 |
| G | zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni | 30 | 2,6 | 29 |
| H | hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje, razen spolnih hormonov in insulinov | 3 | 0,3 | 2 |
| J | zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij | 465 | 41,1 | 63 |
| L | zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji | 366 | 32,3 | 272 |
| M | zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema | 36 | 3,2 | 34 |
| N | zdravila z delovanjem na živčevje | 106 | 9,4 | 97 |
| P | antiparazitiki, insekticidi in repelenti | 2 | 0,2 | 2 |
| R | zdravila za bolezni dihal | 5 | 0,4 | 3 |
| S | zdravila za bolezni čutil | 1 | 0,1 | 0 |
| V | razna zdravila | 2 | 0,2 | 2 |
| ni določena | | 1 | 0,1 | 1 |

Najpogosteje poročani so domnevni NUZ pri zdravilih iz skupin J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij – vključuje tudi cepiva), L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji) in N (zdravila z delovanjem na živčevje), kar je enako kot v letu 2012. V skupini J so največ poročali o domnevnih NUZ v povezavi s cepivi, kar odraža dobro vzpostavljen sistem poročanja v tej skupini zdravstvenih delavcev. V zvezi s cepivi smo prejeli 442 poročil o domnevnih NUZ, od tega jih je bilo 50 ocenjenih kot resnih (podrobnejši podatki so v preglednicah IV in V).

Preglednica IV: Pregled domnevnih NUZ po terapevtskih podskupinah (razvrstitev po ATC klasifikaciji, 3. nivo)

| terapevtske podskupine zdravil, v katerih so v letu 2013 najpogosteje poročali o domnevnih NUZ | | št. poročil | % | št. poročil z resnimi domnevnimi NUZ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------|-------|--------------------------------------|
| J07C | kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv | 253 | 22,4% | 18 |
| L01X | druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki) | 182 | 16,1% | 132 |
| J07B | virusna cepiva | 114 | 10,1% | 27 |
| J07A | bakterijska cepiva | 75 | 6,6% | 5 |
| L04A | imunosupresivi (zaviralci imunske odzivnosti) | 58 | 5,1% | 54 |
| L03A | zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti | 53 | 4,7% | 51 |
| B01A | antitrombotiki | 45 | 4,0% | 43 |
| L01C | rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze) | 41 | 3,6% | 15 |
| M05B | zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti | 24 | 2,1% | 22 |
| N05A | antipsihotiki | 22 | 1,9% | 21 |
| N06A | antidepresivi | 21 | 1,9% | 18 |
| N02A | opioidi | 18 | 1,6% | 17 |
| L01B | zaviralci celične presnove (antimetaboliti) | 18 | 1,6% | 12 |
| G02B | lokalni kontraceptivi | 13 | 1,2% | 12 |
| N03A | antiepileptiki | 12 | 1,1% | 11 |
| G03A | hormonski sistemski kontraceptivi | 11 | 1,0% | 11 |

Preglednica V: Najpogosteje poročani domnevni NUZ

| domnevni NUZ | št. poročil | % | ATC, 3. nivo (št. poročil) |
|------------------------------|-------------|------|----------------------------|
| rdečina | 303 | 26,8 | J07C (186) |
| | | | J07A (63) |
| bolečina (brez glavobola) | 261 | 23,1 | J07C (115) |
| | | | J07A (56) |
| oteklina | 258 | 22,8 | J07C (179) |
| | | | J07A (54) |
| zvišana telesna temperatura | 220 | 19,4 | J07C (126) |
| | | | J07B (56) |
| izpuščaj | 79 | 7,0 | J07C (29) |
| | | | J07B (26) |
| z infuzijo povezane reakcije | 75 | 6,6 | L01X (45) |
| | | | L01C (21) |
| utrujenost | 63 | 5,6 | J07B (22) |
| | | | J07C (21) |
| glavobol | 55 | 4,9 | J07B (16) |
| | | | J07A (12) |

| | | | |
|---------------------|----|-----|-----------|
| bruhanje | 30 | 2,6 | N02A (5) |
| | | | J07C (5) |
| alergijska reakcija | 27 | 2,4 | L01X (12) |
| | | | L01C (3) |

Preglednica VI: Pregled poročil o domnevnih NUZ po starostnih skupinah

| starostna skupina | % poročil |
|-------------------|-----------|
| ≤1 mesec | 0 |
| >1 mesec ≤ 4 leta | 28 |
| >4 leta ≤ 11 let | 9 |
| >11 let ≤ 18 let | 2 |
| >18 let ≤ 69 let | 34 |
| >69 let | 13 |
| ni podatka | 14 |

Zaključek

Farmakovigilančna zakonodaja poudarja vlogo zdravstvenih delavcev in tudi bolnikov v sistemu stalnega spremljanja varnosti zdravil, saj s poročanjem o domnevnih NUZ prispevajo pomembne podatke za zaznavanje varnostnih signalov in oceno razmerja med koristjo in tveganjem zdravil. V zadnjih letih se poročanje o domnevnih NUZ v Republiki Sloveniji izboljšuje, vendar še vedno ne v želenem obsegu. Zato želimo ponovno poudariti, da je vsako poročilo o domnevnem NUZ pomembno in lahko prispeva k varnejši uporabi zdravil.