



Številka: 1382-16/2015  
Datum: 3.8.2015

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

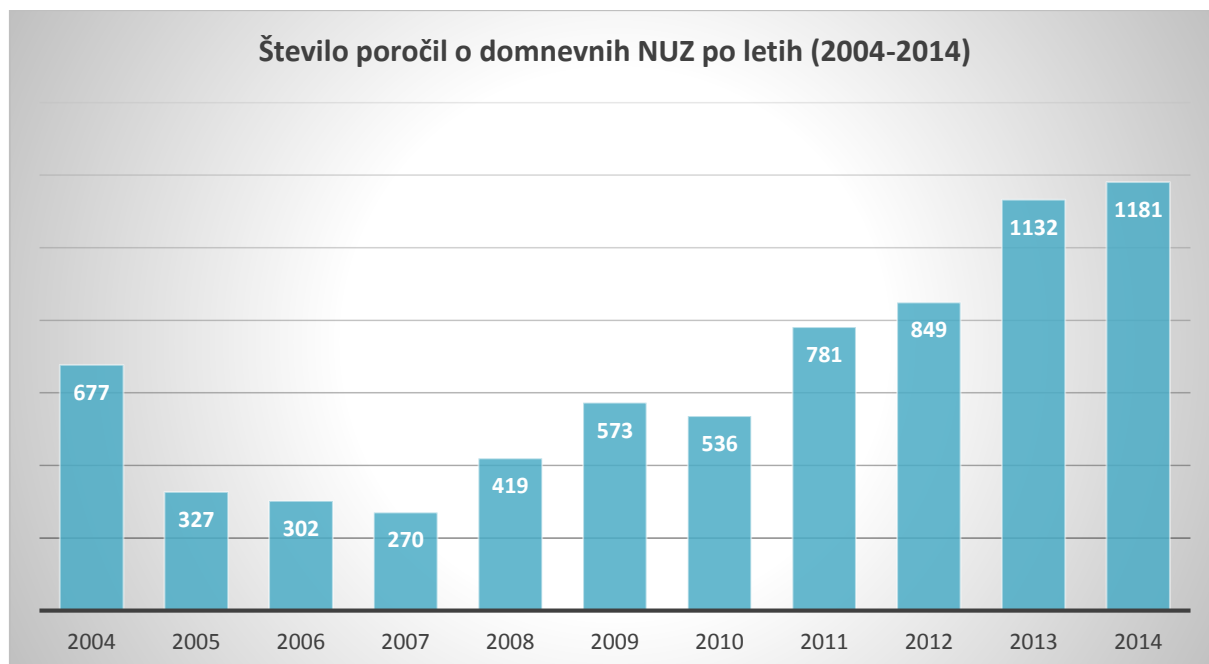
## ***Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2014***

V poročilu so predstavljeni podatki o poročanju o domnevnih neželenih učinkih zdravil (domnevnih NUZ) v Republiki Sloveniji v letu 2014. Prejeli smo 1181 poročil, kar je 4,3% več kot v letu 2013, in 257 nadaljnjih poročil (dodatne informacije k že prejetim poročilom), kar je 52,1% več kot v letu 2013. Upoštevana so vsa prejeta poročila, kar vključuje poročila zdravstvenih delavcev, bolnikov (njihovih staršev, skrbnikov), imetnikov dovoljenj za promet z zdravili ali kateregakoli drugega vira. Poročila je JAZMP prejela od nacionalnega centra za farmakovigilanco, Nacionalnega inštituta za javno zdravje (poročila o domnevnih neželenih učinkih po cepljenju) ali neposredno.

Poročila o domnevnih NUZ so pomemben vir podatkov za ugotavljanje morebitnih varnostnih signalov. Pri spremljanju razmerja med koristjo in tveganjem se ti podatki ovrednotijo in kakršnekoli spremembe se odražajo v dopolnitvah povzetka glavnih značilnosti zdravila in posledično navodila za uporabo. Kadar pa razmerje med koristjo in tveganjem ni več ugodno, se zdravilu odvzame dovoljenje za promet. Vsako poročilo o domnevnem NUZ je zato pomembno. Zahteve za poročanje, pomen zbiranja in obravnave poročil ter viri podatkov o farmakovigilančnih ukrepih so podrobno predstavljeni v navodilu [Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila](#).

Podatki o poročanju od leta 2004 dalje so predstavljeni na grafu 1. Poročanje se v zadnjih letih 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 okvirov dovoljenja za promet (to so neželeni učinki, ki izhajajo iz napak, povezanih z uporabo zdravila, nepravilne uporabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe, zlorabe zdravila) ali so posledica poklicne izpostavljenosti. Zdravstveni delavci so k poročanju o domnevnih NUZ pozvani v povzetku glavnih značilnosti zdravil (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 z nacionalnim centrom za farmakovigilanco vzpostavljeno tudi spletno poročanje ([povezava](#)).

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 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.

#### Primarni viri in način poročanja

Večino poročil (988), smo prejeli preko t. i. **spontanega poročanja** od zdravstvenih delavcev, poročil iz **literature** je bilo 46, ter 147 poročil iz **neintervencijskih kliničnih preskušanj** 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).

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

primarni vir	število poročil
zdravnik	925
farmacevt	69
drugi zdravstveni delavci	46
bolnik	94
literatura	46
pravne osebe	0
ni podatka	1
<b>skupno število poročil</b>	<b>1181</b>

Najpogostejši **primarni vir poročila** so zdravniki (78,3% poročil, kar pa je nekoliko manj kot v letu 2013, ko je bil zdravnik primarni vir v 79,3%). Drugi najpogostejši primarni vir so bolniki (8,0% (v letu 2013 - 4,8%) (v vseh primerih so bolniki na domnevni NUZ opozorili v neintervencijskem kliničnem preskušanju ali programu za bolnike). Sledijo farmacevti, o domnevnem NUZ so poročali pogosteje kot v preteklem letu (vir poročila v 5,8%, v letu 2013 v 1,9%). Zmanjšalo se je poročanje s strani drugih zdravstvenih delavcev (vir poročila v 3,9% v primerjavi z 9,6% v letu 2013). V letu 2014 je manj poročanja s strani zdravnikov (najmanjši odstotek od do sedaj zabeleženih) in drugih zdravstvenih delavcev, na domnevni NUZ pa so pogosteje opozorili farmacevti in bolniki (v obeh skupinah največji odstotek poročanja od do sedaj zabeleženih). 3,9% 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 728 poročil prejela neposredno od zdravstvenih delavcev (neposrednih poročil od bolnikov nismo prejeli). Neposredno poročanje vključuje poročila poslana nacionalnemu centru za farmakovigilanco (KCLJ, Interna klinika, Center za zastrupitve), inštituciji, ki v skladu s predpisi o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva vodi register neželenih učinkov po cepljenju (Nacionalni inštitut za javno zdravje – NIJZ) ali neposredno JAZMP.

*Preglednica II: Pregled poročil o domnevnih NUZ po ustanovah*

ustanova	št. poročil
zdravstveni dom	424
klinika / inštitut	157
zasebni zdravnik	65
splošna bolnišnica	34
drugo	23
ni podatka	25

V tabeli je razporeditev 728 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).

453 poročil smo prejeli od imetnikov dovoljenj za promet z zdravili (pomeni, da je primarni vir poročal imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, ki je, v skladu z zakonodajo, poročilo posredoval JAZMP). Kaže se trend zmanjševanja števila poročil poslanih od imetnikov dovoljenj za promet. V primerjavi z letom 2013 je bilo teh poročil manj za 2,9%, v primerjavi z letom 2010 (prva objava

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za uporabo v humani medicini v letu 2014

statistike poročanja) pa za 23,7%. Komplanca poročanja je bila 90% (poročila poslana v 15-dnevnem roku).

Poročila prejeta neposredno od zdravstvenih delavcev ali drugih poročevalcev, je JAZMP posredovala zadevnim imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom. Dodatne informacije, potrebne za oceno domnevnega NUZ, je od poročevalca pridobila JAZMP (podatek o poročevalcu ni posredovan imetniku dovoljenja za promet z zdravilom). Vsa poročila o resnih NUZ je JAZMP posredovala v evropsko podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil EudraVigilance (komplanca poročanja je bila 97,5%) ter v podatkovno bazo WHO VigiBase. Poročila iz Republike Slovenije so tako vključena v sistem zaznavanja varnostnih signalov na ravni Evropske unije in pomembno prispevajo k oceni razmerja med koristjo in tveganjem zdravil, ki imajo dovoljenje za promet v Evropski uniji.

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

879 (74,4%) poročil navaja pričakovane NUZ (to so NUZ, ki so že navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila), 263 (22,3%) poročil pa domnevne neželene učinke, ki še niso bili opisani v informacijah o zadevnih zdravilih (t. i. nepričakovani NUZ). Pri 3,3% poročil ocena pričakovanosti ni bila možna.

593 (50,2 %) poročil o domnevnih NUZ je vsebovalo vsaj en domnevni NUZ, ocenjen kot resen, kar je manj kot v letu 2013 (54% resnih NUZ). Največ poročil z vsaj enim resnim NUZ smo prejeli v letu 2010 (75%), nato pa je % takih poročil vsako leto manjši. Resni neželeni učinki so tisti, katerih posledica je smrt, neposredna življenjska ogroženost, dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost, prirojena anomalija ali okvara 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 2014 drugo klinično pomembno stanje in bolnišnična obravnava oziroma podaljšanje bolnišnične obravnave (nespremenjeno glede na pretekla leta).

*Preglednica III: Porazdelitev poročil o domnevnih NUZ glede na kriterije resnosti*

<b>kriterij resnosti</b>	<b>število poročil</b>
drugo klinično pomembno stanje	332
bolnišnična obravnava/podaljšanje bolnišnične obravnave	176
neposredna življenjska ogroženost	37
smrt	36
dolgotrajna ali izrazita nezmožnost ali nesposobnost	12
prirojena anomalija ali okvara ob rojstvu	0
<b>skupno število poročil o resnih domnevnih NUZ</b>	<b>593</b>

## Pregled domnevnih NUZ po ATC klasifikaciji zdravil

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

ATC, 1.nivo	organski sistem	št. poročil	%	št. poročil z resnimi domnevnimi NUZ
A	zdravila za bolezni prebavil in presnove	14	1,2	12
B	zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov	50	4,2	49
C	zdravila za bolezni srca in ožilja	46	3,9	24
D	zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva	2	0,2	2
G	zdravila za bolezni sečil in spolovil ter spolni hormoni	30	2,5	29
H	hormonska zdravila za sistemsko zdravljenje, razen spolnih hormonov in insulinov	7	0,6	7
J	zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	514	43,5	62
L	zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji	382	32,4	297
M	zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema	36	3,1	33
N	zdravila z delovanjem na živčevje	63	5,3	54
P	antiparazitiki, insekticidi in repelenti	0	0	0
R	zdravila za bolezni dihal	14	1,2	11
S	zdravila za bolezni čutil	5	0,4	5
V	razna zdravila	14	1,2	6
ni določeno		4	0,3	1

Najpogosteje poročani so domnevni NUZ pri zdravilih iz skupin J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, vključno s cepivi), L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji) in N (zdravila z delovanjem na živčevje), kar je enako kot v letu 2013. 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 472 poročil o domnevnih NUZ, od tega jih je bilo 43 (9,1%) ocenjenih kot resnih (podrobnejši podatki so v preglednicah VI in VII). Povečalo se je poročanje v skupinah C in R, zmanjšalo pa v skupini N.

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

primarni vir	št. poročil glede na ATC, 1. nivo						
	J	L	N	B	C	M	G
zdravnik	503	194	42	46	36	31	26
farmacevt	1	54	6	1	3	0	1
drug zdravstveni delavec	1	34	2	1	1	2	2
bolnik	1	82	6	1	1	0	0

Preglednica VI: 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 2014 najpogosteje poročali o domnevnih NUZ		št. poročil	%	št. poročil z resnimi domnevnimi NUZ
J07C	kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv	232	19,6	16
L01X	druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)	225	19,1	174
J07B	virusna cepiva	164	13,9	26
J07A	bakterijska cepiva	105	8,9	4
L04A	zdravila za zaviranje imunske odzivnosti	52	4,4	51
B01A	antitrombotiki	45	3,8	45
L03A	zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti	42	3,6	42
M05B	zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti	32	2,7	32
L01C	rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze)	32	2,7	8
L01B	zaviralci celične presnove (antimetaboliti)	26	2,2	22
G03A	hormonski sistemski kontraceptivi	17	1,4	17
N06A	antidepresivi	15	1,3	15
N05A	antipsihotiki	13	1,1	13
V08A	jodirana rentgenska kontrastna sredstva	11	0,9	5

Preglednica VII: Najpogosteje poročani domnevni NUZ

domnevni NUZ	št. poročil, ki navaja domnevni NUZ	ATC, 3. nivo (št. poročil)
rdečina	256	J07C (133)
		J07A (82)
oteklina	242	J07C (132)
		J07A (81)
bolečina (brez glavobola)	237	J07C (84)
		J07A (63)
zvišana telesna temperatura	213	J07C (120)
		J07B (64)
izpuščaj	100	J07B (43)
		L01X (20)
z infuzijo povezane reakcije	84	L01X (48)
		L01C (25)
utrujenost	82	J07B (39)
		J07C (21)
glavobol	77	J07B (40)
		J07A (18)
hipertenzija	65	L01X (58)
		L03A (4)
diareja	43	L01X (17)
		J07B (11)
bruhanje	34	L01X (8)
		J07B (8)
alergijska reakcija (vključno z anafilaktično reakcijo)	28	L01X (12)
		L04A (2)
neutolažljiv jok	20	J07C (15)
		J07B (5)
dispneja	19	L01X (9)
		L01C (2)
tromboza	18	L01B (4)
		G03A (3)
pruritus	17	L01X (4)
		V08A (4)
mrzlica	16	L01X (9)
		J07B (3)
trombocitopenija	16	L01X (10)
		L07B (2)
vrtoglavica	16	J07B (7)
		J07A (3)

Najpogosteje poročani domnevni NUZ ostajajo enaki kot v letu 2013. V posameznem poročilu je lahko navedenih več domnevnih NUZ. V tabeli so zajeti domnevni NUZ, o katerih so poročali več kot 15x.

*Preglednica VIII: Pregled poročil o domnevnih NUZ po starostnih skupinah*

starostna skupina	% poročil
≤1 mesec	0,1
>1 mesec ≤ 4 leta	24,7
>4 leta ≤ 11 let	12,3
>11 let ≤ 18 let	5,6
>18 let ≤ 69 let	32,3
>69 let	16,6
ni podatka	8,4

### Zaključek

Farmakovigilančna zakonodaja poudarja vlogo zdravstvenih delavcev in 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 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**. Zahteve za poročanje, pomen zbiranja in obravnave poročil ter viri podatkov o farmakovigilančnih ukrepih so podrobno predstavljeni v navodilu [Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila](#).