

Številka: 1382-11/2015

Datum: 18.6.2015

## KAKO POROČATI O DOMNEVNEM NEŽELENEM UČINKU ZDRAVILA

S poročanjem o domnevnih neželenih učinkih zdravil (NUZ) lahko prispevate k varnejši uporabi zdravil. Ti podatki so pomemben vir za zaznavanje varnostnih signalov ter stalno spremljanje in oceno razmerja med koristjo in tveganjem zdravila. V nadaljevanju so podana navodila za poročanje za zdravstvene delavce in bolnike. Predstavljena sta tudi pomen poročanja ter obravnava poročil.

22.3.2014 je stopil v veljavo nov Zakon o zdravilih (ZZdr-2, Uradni list RS, št. 17/2014), ki uvaja spremembe na področju poročanja o neželenih učinkih zdravil. Podrobneje so zahteve za poročanje predstavljene v Pravilniku o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/2014).

To navodilo nadomesti navodilo Kako poročati o domnevnem neželenem učinku zdravila št. 1382-19/2014 z dne 22.9.2014. Navodilo je posodobljeno zaradi vzpostavitve spletnega poročanja o domnevnih NUZ. Dodano je tudi navodilo glede poročanja o domnevnih NUZ v neintervencijskih kliničnih preskušanjih po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom.

### Pomen poročanja o domnevnih neželenih učinkih zdravil

Zdravljenje z zdravili prinaša tudi tveganja povezana z neželenimi učinki zdravil. Popolnoma varnega zdravila ni. Čeprav je varnost zdravil temeljito preverjena že pred pridobitvijo dovoljenja za promet, je nekatere neželene učinke (še posebej zelo redke) in nekatere interakcije mogoče odkriti šele, ko je zdravilo na trgu in se uporablja v redni klinični praksi (vpliv genetskih dejavnikov, daljša obdobja zdravljenja kot v kliničnih preskušanjih, populacijski vidiki...). T. i. spontana poročila (poročila poslana neposredno od zdravstvenih delavcev in bolnikov) so eden od načinov spremljanja zdravila v celotnem obdobju uporabe zdravila in so pomembna za odkrivanje varnostnih signalov. Ti podatki in primerjava s podatki iz drugih virov lahko pomembno doprinesejo k oceni morebitnega tveganja. Nova zakonodaja za namen poročanja uvaja izraz **domnevni neželeni učinek zdravila** (glejte definicijo v nadaljevanju).

Spremljanje varnosti zdravil po pridobitvi dovoljenja za promet v regulativi zdravil imenujemo **farmakovigilanca**. Vključuje vse dejavnosti, ki so povezane z odkrivanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem neželenih učinkov zdravil in drugih, z zdravili povezanih zapletov. Cilj farmakovigilance je zmanjšati tveganja zaradi neželenih učinkov zdravil, bodisi da izhajajo iz uporabe zdravila v okviru ali izven okvira dovoljenja za promet z zdravilom. To vključuje tudi promocijo varne in učinkovite uporabe zdravil, predvsem s pravočasnim obveščanjem strokovne in splošne javnosti o vprašanih farmakovigilance. Vir podatkov v farmakovigilanci so spontana poročila, epidemiološki

podatki, podatki iz kliničnih preskušanj, poročila objavljena v znanstveni in strokovni literaturi ter podatki iz drugih virov (na primer registrov).

Ko je zdravilo na trgu, je na voljo vedno več informacij in izkušenj. Zbiranje, ocenjevanje ter nadaljnje vrednotenje **poročil o domnevnih NUŽ ob upoštevanju kliničnih koristi zdravila** nam omogoča boljše poznavanje neželenih učinkov in posledic le-teh, odkrivanje dejavnikov tveganja in še neodkritih neželenih učinkov ter tako natančnejše poznavanje varnostnega profila zdravila.

Stalno spremljanje zdravil na trgu je pomembno za **sprotno dopolnjevanje navodil za predpisovanje in uporabo zdravil** z namenom zagotoviti njihovo čim bolj varno uporabo. Kadar pa se na podlagi ocene zbranih podatkov ugotovi, da koristi zdravljenja več ne odtehtajo tveganj, se dovoljenje za promet z zdravilom odvzame.

**Pogostnost** neželenih učinkov zdravil temelji na podatkih pridobljenih v načrtovanih preskušanjih (kliničnih ali farmakoepidemioloških) in se v informacijah o zdravilu navaja v skladu z naslednjim dogovorom:

- **zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- **pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- **občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- **redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
- **zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10000 bolnikov)
- **neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

## Pomen izrazov

**Domnevni neželeni učinek** zdravila pomeni sum na neželeni učinek, pri katerem je vzročna povezanost med zdravilom in neželenim dogodkom vsaj razumno mogoča. Za namen poročanja je torej dovolj sum, da je neželeni učinek povezan z zdravilom.

**Resen domnevni neželeni učinek** zdravila je vsaka neželena reakcija, ki ima za posledico:

- smrt;
- neposredno življenjsko ogroženost;
- bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave;
- dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost;
- prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu;
- drugo, po oceni zdravnika, klinično pomembno stanje.

**Nepričakovan domnevni neželeni učinek** zdravila je tisti, katerega narava, resnost ali posledica niso v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SmPC - obširne informacije o zdravilu namenjene zdravstvenim delavcem; dostopni v Centralni bazi zdravil – [CBZ](#)).

## Obveznost poročanja o domnevnih neželenih učinkih zdravil

Skladno z ZZdr-2 je poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil za zdravstvene delavce obvezno. Zdravstveni delavec najkasneje v 15 dneh od ugotovitve, poroča nacionalnemu centru za farmakovigilanco (kontaktni podatki in načini poročanja so

navedeni v SmPC in navodilu za uporabo zdravila ter v nadaljevanju v razdelku Pošiljanje poročila) o:

- vseh resnih domnevnih neželenih učinkih,
- vseh domnevnih neželenih učinkih, ki niso resni, če so le-ti nepričakovani,
- vseh domnevnih neželenih učinkih, ki so posledica:
  - napake, povezane z uporabo zdravila,
  - nepravilne uporabe,
  - zlorabe,
  - prevelikega odmerjanja,
  - neodobrene uporabe ali
  - poklicne izpostavljenosti zdravilu,
- vseh domnevnih neželenih učinkih, če je zdravilo na seznamu zdravil, za katera se izvaja dodatno spremljanje varnosti.\*
- kadar je uporaba zdravila povzročila ali se sumi, da je povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom,
- o kakršnemkoli sumu na povečanje pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov,
- o sumu na neučinkovitost zdravila, katere posledica je ocenjena kot klinično pomembna.

\*Nova zakonodaja je uvedla **seznam zdravil, za katera se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik (▼)** v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in navodilu za uporabo. Za zdravilo, ki je na tem seznamu, se zahteva **poročanje o vseh domnevnih neželenih učinkih**, bodisi ker je zdravilo novo na trgu, ker je podatkov o dolgotrajni uporabi malo ali se želi pridobiti dodatne podatke za oceno določenega tveganja. Namen simbola je tudi spodbujanje zdravstvenih delavcev in bolnikov k poročanju o vsakem domnevnem neželenem učinku zdravila. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o varnosti. Seznam zdravil je objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) ([povezava](#)). Oznaka se nanaša na konkretno zdravilo in ne na učinkovino, saj oznaka pomeni določene pogoje za imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Poročilo o domnevnem neželenem učinku zdravila lahko pošlje tudi **bolnik (starši, skrbnik)** sam, vendar svetujemo, da se o domnevnem neželenem učinku najprej pogovori s svojim zdravnikom, farmacevtom ali drugim zdravstvenim delavcem. Zdravnik bo lahko tudi ocenil ali je morda zaradi neželenega učinka zdravila potrebno kakorkoli ukrepati glede zdravljenja. V kolikor bolnik pošlje poročilo sam, prosimo za podatek o zdravniku, da bi lahko pridobili dodatne informacije, pomembne za oceno vzročne povezanosti z zdravilom.

## **Poročanje o domnevnem neželenem učinku zdravila**

### **Poročanje preko spletnega obrazca**

Poročilo o domnevnem neželenem učinku zdravila lahko izpolnite na spletnem portalu za poročanje ([povezava](#)). Pri izpolnjevanju sledite navodilom za vnos podatkov, ki so vključena v obrazec. Spletni portal za poročanje je dostopen tudi na spletni strani JAZMP v zavihku Prijava neželenih učinkov, dogodkov in zapletov\_ zdravila za uporabo v humani medicini ([povezava](#)).

## Poročanje na tiskanem obrazcu

V kolikor želite poslati obrazec v tiskani obliki, lahko uporabite obrazec za poročanje, ki je dostopen na spletni strani JAZMP v zavihku Prijava neželenih učinkov, dogodkov in zapletov\_ zdravila za uporabo v humani medicini ([povezava](#)).

## Pomembno pri izpolnjevanju obrazca

**Poročilo o domnevnem neželenem učinku mora vsebovati najmanj naslednje:**

- podatke o **bolniku** v kodirani obliki (začetnice imena in priimka in/ali starost in/ali datum rojstva, spol),
- podatke o zadevnem **zdravilu** (lastniško ime zdravila, farmacevtska oblika, jakost, indikacija, za katero je bilo zdravilo predpisano, način aplikacije, trajanje zdravljenja),
- **opis** domnevnega neželenega učinka,
- podatke o **poročevalcu** (za pridobitev morebitnih dodatnih informacij, potrebnih za oceno neželenega učinka zdravila),
- **številko serije zdravila, če se poročilo o domnevnem neželenem učinku nanaša na biološko zdravilo.**

## Dodatne informacije za vnos podatkov:

- Podatki o bolniku in opis domnevnega NUZ – prosimo opišite potek s poudarkom na domnevnem neželenem učinku. Za oceno vzročne povezanosti z zdravilom so pomembni še podatki kot npr: ali je bilo zdravilo ukinjeno, ali je neželeni učinek po ukinitvi prenehal, rezultati relevantnih preiskav in testov. Označite posledice domnevnega neželenega učinka (pomembno za klasifikacijo resnosti NUZ). Pomembni so tudi podatki o anamnezi.
- Podatki o zadevnem zdravilu – prosimo vnesite podatke o zdravilu, za katerega sumite, da je povzročilo domnevni neželeni učinek ter podatke o indikaciji za katero je bilo zdravilo predpisano, odmerjanju in načinu uporabe ter trajanju zdravljenja. Označite, ali je po prekinitvi zdravljenja domnevni neželeni učinek prenehal.
- Podatki o sočasno uporabljenih zdravilih – prosimo navedite vsa sočasno uporabljena zdravila vključno s podatki o indikaciji, odmerjanju in obdobju zdravljenja.
- Podatki o poročevalcu (vključno s podatki o dosegljivosti – telefon ali elektronski naslov).
- Označite vrsto poročila (ali je to začetno poročilo ali dopolnitev že poslanega poročila).
- Podatki v elektronskem obrazcu so strukturirani za elektronski prenos v podatkovno bazo.
- Na tiskanem obrazcu so tudi polja 24a, 24b in 24c, ki pa jih ni potrebno izpolniti.

**Prosimo, da poročilo o domnevnem NUZ izpolnite čim bolj natančno. Za ugotavljanje vzročne povezanosti med zdravilom in domnevnim neželenim učinkom je pomembno, da je na voljo čim več informacij, ki lahko prispevajo k oceni.** Pomembni so podatki o anamnezi, klinični sliki ter drugih okoliščinah, ki bi lahko vplivale na pojav domnevnega neželenega učinka. Ocena vzročne povezanosti domnevnega neželenega učinka z zdravilom se izvede po določenem algoritmu. Vzročna

povezanost z zdravilom je lahko nedvomna (enaki kriteriji kot za v nadaljevanju navedeno verjetno povezanost, vendar, če je potrebno, potrditev s ponovno uvedbo zdravila), verjetna, možna, je ni ali pa ni dovolj podatkov, da bi jo lahko ocenili. Kadar je povezanost ocenjena kot verjetna pomeni, da ni druge enakovredne obrazložitve za pojav neželenega učinka, kadar je povezanost ocenjena kot možna, iz podatkov lahko sklepamo, da je možna tudi druga enakovredna razlaga.

## Poročanje o domnevnem neželenem učinku v neintervencijski klinični študiji, programu sočutne uporabe ali drugem programu

Domnevne NUZ, ki jih ugotovite v neintervencijski študiji po pridobitvi DzP, ki jo sponzorira imetnik DzP (ne glede na to, ali jo imetnik DzP izvaja prostovoljno ali na podlagi zahteve JAZMP) ali v programih sočutne uporabe in drugih programih (npr. programu podpore bolnikom, programu obvladovanja bolezni...), poročate v skladu z zahtevo protokola oz. programa (v izogib dvojnemu poročanju). Če sistematično zbiranje domnevnih neželenih učinkov v protokolu študije ali aktivno zbiranje neželenih učinkov v programu sočutne uporabe ali drugem programu ni zahtevano, poročate nacionalnemu centru za farmakovigilanco.

Dodatna informacija: podatki o neintervencijskih kliničnih študijah so javnosti dostopni v elektronskem registru študij mreže ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) ([EU PAS Register](#)).

## Poročanje o domnevnem neželenem učinku biološkega zdravila

Pri poročanju o domnevnem neželenem učinku biološkega/podobnega biološkega zdravila (v nadaljevanju: biološkega zdravila) je **obvezno navajanje lastniškega imena zdravila in serije**. Zaradi specifičnosti teh zdravil je za spremljanje varnosti pomembno zagotoviti sledljivost zdravila v poročilih, da se lahko prepozna vsako biološko zdravilo. Vsa biološka zdravila so na seznamu zdravil, za katera se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar pomeni da se zahteva poročanje o vsakem domnevnem neželenem učinku zdravila.

## Pošiljanje poročila

Spletno poročilo se posreduje s klikom na gumb »potrdi«, poročilo na tiskanem obrazcu pa pošljete nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov:

- Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastрупitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)1 434 76 46 ali
- na elektronski naslov [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## Poročanje o domnevnem neželenem učinku cepiva

Po ZZdr-2 zdravstveni delavec o domnevnem neželenem učinku cepiva poroča nacionalnemu centru za farmakovigilanco. Če pa zdravstveni delavec o domnevnem neželenem učinku, ki se nanaša na uporabo cepiva, poroča 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), bo le-ta poročila posredovala nacionalnemu centru za farmakovigilanco.

## Zaupnost podatkov

Osební podatki se obravnavajo kot zaupni in se lahko uporabljajo le za izvajanje zakona o zdravilih, pravilnika o farmakovigilanci in ukrepov potrebnih za zagotavljanje varnosti in učinkovitosti zdravil.

## Ob ravna va poročil

Poročilo o domnevnem NUZ se oceni, kar vključuje oceno resnosti, pričakovanosti in vzročne povezanosti (ali in kako je domnevni neželeni učinek povezan z zadevnim zdravilom). Poročila je treba ovrednotiti tudi glede vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem ob upoštevanju kliničnih koristi zdravila in drugih farmakovigilancijskih podatkov. Če podatki na poročilu ne zadostujejo za oceno vzročne povezanosti, vas bomo prosili za dodatne informacije.

Prejeta poročila so evidentirana v podatkovni zbirki. Letna poročila o prejetih poročilih o domnevnih NUZ v Republiki Sloveniji so objavljena na spletni strani JAZMP ([povezava](#)).

JAZMP prejeta poročila v skladu z zakonodajo najkasneje v 15 dneh posreduje (brez posredovanja osebnih podatkov):

- imetniku dovoljenja za promet z zdravilom;
- poročila o resnih NUZ v podatkovno bazo neželenih učinkov zdravil EU – EudraVigilance\*\*. Po nadgraditvi baze v skladu z zahtevami nove zakonodaje, bodo v bazo posredovana tudi poročila o domnevnih NUZ, ki niso ocenjeni kot resni (v 90 dneh od prejema poročila).
- poročila o resnih NUZ v podatkovno bazo Svetovne zdravstvene organizacije.

\*\***EudraVigilance** je podatkovna baza o domnevnih neželenih učinkih zdravil, ki imajo dovoljenje na promet v EU ali so vključena v klinično preskušanje. Vključuje vsa prejeta poročila, ne glede na to ali so poročani domnevni NUZ povezani z zdravilom.

Bazo sestavljata dva modula:

- EudraVigilance Post-Authorisation Module (EVPM): v njem so zbrana spontana poročila o domnevnih neželenih učinkih zdravil, ki imajo dovoljenje za promet v EU in poročila iz vseh neintervencijskih preskušanj zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet; za ta poročila se uporablja kratica ICSRs (Individual Case Safety Reports).
- EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM): poročila iz kliničnih preskušanj do pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom in iz intervencijskih kliničnih preskušanj po pridobitvi dovoljenja za promet; ta poročila so označena s SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions)

Podrobne informacije o bazi EudraVigilance so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) ([povezava](#)). Zbirna poročila o domnevnih NUZ, povzeta neposredno iz podatkov v bazi EudraVigilance, so dostopna javnosti [na tej spletni povezavi](#).

Skupna baza omogoča takojšnjo izmenjavo informacij o varnosti zdravil med državami EGP. Namen tako zbranih podatkov in orodij, ki so na voljo, je zgodnje odkrivanje možnih varnostnih signalov, povezanih bodisi z novimi neželenimi učinki ali s spremembo resnosti, lastnosti ali pogostnosti že znanih neželenih učinkov. Kakršenkoli signal je potrebno nadalje ovrednotiti, da se ugotovi ali obstaja vzročna povezanost med zdravilom in domnevnim

neželenim učinkom. Oceni sledi odločitev o regulativnih ukrepih. Podatke o novih varnostnih signalih, ki jih na ravni EU obravnava Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), so objavljeni na spletni strani EMA ([povezava](#)).

### **Vprašanja glede poročanja o domnevnih NUZ**

Vprašanja glede poročanja o domnevnih NUZ nam lahko posredujete na elektronski naslov: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).