

POROČANJE IN OBRAVNAVA POROČIL O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

REPORTING AND MANAGEMENT OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS REPORTS IN SLOVENIA

AVTORICA / AUTHOR:

Marjetka Plementaš, mag. farm.

*Javna agencija Republike Slovenije
za zdravila in medicinske pripomočke,
Slovenčeva 22, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjetka.plementas@jazmp.si



POVZETEK

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil je za zdravstvene delavce v Sloveniji obvezno, poročajo pa lahko tudi pacienti. Poročevalci posredujejo poročila na Nacionalni center za farmakovigilanco. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil je zelo pomembno, saj omogoča pridobivanje podatkov o varnosti zdravil, ki jih ni bilo mogoče pridobiti med kliničnimi preskušanji. Pomembna je kakovost poročil, saj zgolj dobro dokumentirana poročila predstavljajo podlago za morebitne farmakovigilancijske ukrepe. Povprečno število prejetih poročil se v Sloveniji v zadnjih sedmih letih giblje med 2500–3000 letno. Najpogostejše še vedno poročajo zdravniki, se pa v zadnjih letih bistveno povečuje poročanje s strani farmacevtov in pacientov. V preteklih letih so bila poročila domnevnih neželenih učinkov povezana z zdravili za bolezni srca in ožilja, za sistemsko zdravljenje infekcij, zdravili z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji ter zdravili z delovanjem na živčevje. Najpogostejše poročani domnevni neželeni učinki zdravil se nanašajo na splošne težave in spremembe na mestu aplikacije ter bolezni prebavil. Pomembno je ozaveščanje strokovne in širše javnosti o pomenu podatkov, ki jih pridobimo s poročanjem o domnevnih neželenih učinkih zdravil.

KLJUČNE BESEDE:

farmakovigilanca, neželeni učinki zdravil, poročanje, varnost zdravil

ABSTRACT

Reporting of suspected adverse drug reactions is mandatory for healthcare professionals in Slovenia, but patients can also report. Reporters submit reports to the National pharmacovigilance centre. The reporting of suspected adverse drug reactions is very important as it provides safety data of medicines that could not be obtained in clinical trials. The quality of the suspected adverse drug reactions report is important, as only well-documented cases can form the basis for possible pharmacovigilance measures. The average number of received reports has ranged between 2,500–3,000 reports per year over the last seven years. Physicians are still the most frequent reporters. However, reporting by pharmacists and patients has increased



significantly in recent years. In past years, reports of suspected adverse reactions were most often associated with medicines for cardiovascular diseases, medicines for the systemic treatment of infections, medicines with antineoplastic and immunomodulatory effects, and medicines with effects on the nervous system. The most frequently reported suspected adverse drug reactions relate to general disorders and administration site conditions, as well as gastrointestinal disorders. It is essential to raise awareness among healthcare professionals and the general public about the importance of data obtained through reporting of suspected adverse drug reactions.

KEY WORDS:

pharmacovigilance, adverse drug reactions, reporting, drug safety

1 UVOD

Farmakovigilanca je sistem odkrivanja, ocenjevanja, razumevanja in preprečevanja neželenih učinkov zdravil in drugih spoznanj o varnosti zdravil in ukrepanja z namenom upravljanja in zmanjševanja tveganja, povezanega z zdravili (1). Spremljanje varnosti zdravil v okviru farmakovigilance pomeni spremljanje varnosti v celotnem obdobju uporabe zdravil in vključuje naslednje aktivnosti:

- zbiranje in ocenjevanje poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil (dNUZ) ter vrednotenje vpliva na razmerje med koristjo in tveganjem zdravila,
- vodenje nacionalne podatkovne zbirke o dNUZ,
- vrednotenje drugih podatkov povezanih z varnostjo zdravil,
- zaznavanje varnostnih signalov,
- oceno načrtov za obvladovanje tveganj in ukrepov za zmanjševanje tveganj,
- izvajanje farmakovigilancijskih nadzorov pri imetnikih dovoljenja za promet (DzP),
- spodbujanje zdravstvenih delavcev in pacientov k poročanju o neželenih učinkih zdravil ter
- obveščanje strokovne in širše javnosti o farmakovigilanci zdravil (1, 2).

Domnevni neželeni učinek zdravila je sum na neželeni učinek zdravila, pri katerem je vzročna povezava med zdravil-

lom in neželenim dogodkom vsaj razumno mogoča (1). Pri t. i. spontanem poročanju gre za poročila iz obdobja po pridobitvi DzP, ko se zdravilo uporablja pri rednem kliničnem delu. Poročevalci, ki so zdravstveni delavci, pacienti ali njihovi svojci, posredujejo poročila o dNUZ neposredno na Nacionalni center za farmakovigilanco (NCF). Leta 2017 je bila kot NCF imenovana Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Nacionalni center za farmakovigilanco zbira in ocenjuje poročila o dNUZ ter jih posreduje v evropsko zbirko dNUZ EudraVigilance (2–4). Poročila, ki se nanašajo na uporabo cepiv, si NCF izmenjuje tudi z Nacionalnim inštitutom za javno zdravje (NIJZ), ki vodi register cepljenih oseb in neželenih učinkov po cepljenju (1, 5). Poleg spontanega poročila poznamo še poročila o dNUZ iz neintervencijskih študij, strokovne literature ali iz sočutne uporabe zdravil. Poročila iz neintervencijskih študij izvirajo iz organiziranih načinov zbiranja poročil o dNUZ v okviru študij zdravil, ki že imajo DzP, lahko pa so tudi spontana (1, 6). Neintervencijska študija ni klinično preskušanje, ampak gre za študije varnosti zdravil po pridobitvi DzP in v skladu z določili DzP (1). Sočutna uporaba je dajanje zdravila z novo učinkovino, ki predstavlja

ALI STE VEDELI?

- Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravil je za zdravstvene delavce v Sloveniji obvezno, poročila je treba posredovati na Nacionalni center za farmakovigilanco. Kontaktni podatki so navedeni v informacijah o zdravilu in na spletni strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Poročila so nato posredovana tudi v evropsko zbirko poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil EudraVigilance in svetovno zbirko VigiBase.
- Pomembna je kakovost poročil, saj zgolj dobro dokumentirana poročila predstavljajo podlago za morebitne farmakovigilancijske ukrepe. Spremljanje in ocenjevanje tako koristi kot tveganj zdravila poteka v celotnem obdobju uporabe zdravil.
- Vsako leto JAZMP sodeluje v kampanji »MedSafety-Week«, ki se ji lahko pridružujejo tudi zdravstveni zavodi. V letu 2024 je JAZMP začela izdajati Farmakovigilancijski bilten, kjer so zbrana nova obvestila o varnosti zdravil, zanimivih temah in druga obvestila. Na spletnih straneh JAZMP objavlja pomembna varnostna obvestila, navodila, gradiva glede zdravil ali obvestila z drugih področij delovanja JAZMP.

pomembno terapevtsko, znanstveno in tehnično inovacijo ter je v postopku pridobitve DzP oziroma v postopku kliničnega preskušanja zdravila na voljo skupini pacientov s kronično ali resno izčrpavajočo boleznijo, ki je ni mogoče zadovoljivo zdraviti z zdravili, ki imajo DzP (1).

2 OBVEZNOST POROČANJA

V skladu s 129. členom Zakona o zdravilih (ZZdr-2) in s 4. členom Pravilnika o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini so vsi zdravstveni delavci v Sloveniji dolžni poročati NCF o dNUZ najpozneje v 15 dneh od ugotovitve. Poročati je treba o vseh:

- resnih dNUZ,
- nepričakovanih dNUZ, ki niso resni,
- dNUZ, ki so posledica napake pri uporabi zdravila, nepravilne uporabe, zlorabe, prevelikega odmerjanja, neodobrene uporabe in poklicne izpostavljenosti zdravilu, ter
- dNUZ pri zdravilih, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti (ta zdravila imajo v informacijah o zdravilu vključen navzdol obrnjen črn trikotnik, ▼) (1, 2).

Pomembno je, da se poroča tudi o sumu na interakcijo med zdravili in o klinično pomembni neučinkovitosti zdravila, saj je lahko le-ta povezana s sumom neustrezne kakovosti zdravila.

Resen neželen učinek zdravila za uporabo v humani medicini je neželen učinek, ki povzroči smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahteva bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave, dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost, prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu pacienta oziroma tisti, ki ima za posledico drugo, po medicinski presoji, pomembno klinično stanje (1, 2). Prej naštetih stanj so tudi t. i. kriteriji resnosti, ki se jih uporablja pri določitvi resnosti poročila o dNUZ.

Pričakovan neželeni učinek zdravila je tisti, ki je naveden v informacijah o zdravilu v poglavju Neželeni učinki. V povzetku glavnih značilnosti zdravila (angl. *Summary of product characteristics*, SmPC) je to poglavje 4.8, v navodilu za uporabo (angl. *Patient information leaflet*, PIL) pa poglavje 4. Informacije o zdravilih z DzP v Sloveniji so na voljo na spletni strani Centralne baze zdravil (7).

V 130. členu ZZdr-2 je omogočeno poročanje o dNUZ tudi za paciente. Obravnava poročil o dNUZ se ne razlikuje glede na poročevalca. Poročevalci imajo na voljo različne načine poročanja o dNUZ, ki so navedeni na spletni strani

JAZMP (8). Poročilo o dNUZ je mogoče posredovati preko spletnega obrazca ali aplikacije za pametne naprave z imenom DNUZ, preko elektronske/navadne pošte in s telefonskim klicem. Kontaktni podatki so navedeni na spletni strani JAZMP in v informacijah o zdravilu (7, 8). Spodbujamo poročanje preko spletnega obrazca/aplikacije, saj je ob zaključku mogoče shraniti kopijo poročila o dNUZ, poročevalac pa prejme tudi obvestilo o uspešnem pošiljanju poročila. Uporaba spletnega obrazca zmanjša tudi administrativno delo ob obdelavi poročila o dNUZ, saj se poročila samodejno prenesejo v nacionalno zbirko poročil o dNUZ na NCF.

3 POMEN POROČANJA

Zdravljenje z zdravili prinaša tudi tveganja, povezana z neželenimi učinki zdravil. Med kliničnim preskušanjem se opravi obsežna in temeljita analiza varnosti zdravila, žal pa ni mogoče predvideti vseh neželenih učinkov. Nekatere neželene učinke ali interakcije med zdravili je mogoče odkriti šele, ko se zdravilo uporablja pri rednem kliničnem delu. Nekateri neželeni učinki so zelo redki, lahko se pojavijo šele po daljši uporabi zdravila ali pri določeni kombinaciji zdravil, lahko so pogostejši pri določenih skupinah uporabnikov zdravil, kot so nosečnice, doječe matere, otroci, starostniki, ali ob določeni genetski nagnjenosti.

Pomembno je spremljanje in ocenjevanje tako koristi kot tveganj zdravila, da bi zagotovili, da je to razmerje še vedno pozitivno. Kakovostna poročila so tista, ki so dobro dokumentirana in je iz njih mogoče razbrati potek dogajanja, vključno s podatki o zadevnih zdravilih, časom pojava neželenih učinkov, sočasno uporabljenimi zdravili, anamnezo pacienta, opravljenih preiskavah in ostalimi podatki, s katerimi se lahko razjasni dogajanje v času pojava dNUZ. Takšna poročila omogočajo kakovostno analizo podatkov, prispevajo k večji varnosti zdravil, prinašajo nove pomembne varnostne podatke o zdravilih in so lahko podlaga za morebitne farmakovigilancijske ukrepe, kot so npr. sprememba SmPC, v skrajnem primeru tudi odvzem DzP. V 5. členu Pravilnika o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini so naštetih podatki, ki morajo biti vedno navedeni v poročilu o dNUZ, da je le-to veljavno:

- podatki o zadevnem zdravilu ali zdravilih: lastniško ime zdravila, jakost, farmacevtska oblika, način aplikacije, odmerjanje, indikacija in trajanje zdravljenja,



- podatki o dNUZ,
- podatki o poročevalcu,
- podatki o pacientu: začetnici imena in priimka, datum rojstva ali starost, spol,
- serijska številka zdravila v primeru, da je zadevno zdravilo cepivo/biološko zdravilo ali gre za sum na neustrezno kakovost zdravila (2).

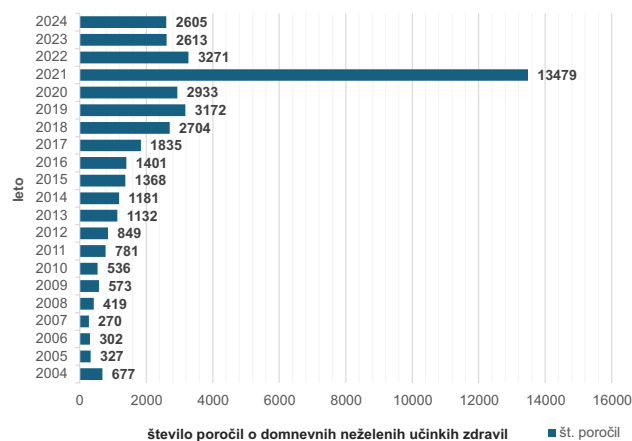
Če kateri izmed teh podatkov manjka ali so za kakovostno obravnavo poročila potrebni dodatni podatki, NCF poročevalca zaprosi za manjkajoče oziroma dodatne podatke (2, 6). Na spletni strani JAZMP je objavljeno navodilo *Kako poročati o neželenem učinku zdravila*, kjer je podrobneje navedeno, kateri podatki so potrebni za kakovostno obravnavo poročila, vključena so tudi magistralna in galenska zdravila (9).

V skladu s 131. členom ZZdr-2 in 19. členom Pravilnika o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini NCF posreduje vsa poročila o dNUZ v evropsko zbirko poročil o dNUZ – EudraVigilance, ki jo upravlja Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) (3, 4). EMA nato posreduje vsa poročila o dNUZ še v svetovno zbirko VigiBase, ki jo upravlja Uppsala Monitoring Centre pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije (10). Poleg zdravstvenih delavcev in pacientov o dNUZ poročajo tudi imetniki DzP, ki so v skladu s 133. členom ZZdr-2 in Smernico o dobri farmakovigilanci praksi modul VI dolžni spremljati in poročati o dNUZ iz literature, neintervencijskih študij in ostalih virov, kot so družbena omrežja, neposredno v EudraVigilance (1, 6). Preko EudraVigilance tako poteka izmenjava poročil o dNUZ med imetniki DzP in nacionalnimi pristojnimi organi, v Sloveniji je to JAZMP. Varnost zdravil se tako spremlja na več ravneh: nacionalno, evropsko, svetovno. Eden izmed odborov na EMA je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (angl. *Pharmacovigilance risk assessment committee*, PRAC), kjer potekajo različni postopki za spremljanje varnosti zdravil, kot je obravnavanje varnostnih signalov ali napotitveni postopki (angl. *referral*) (11). Vsaka država članica Evropske unije (EU) je odgovorna za določen nabor učinkovin. Nacionalni pristojni organ vsake države pregleduje in spremlja podatke za svoj nabor učinkovin in skrbi, da so novi varnostni podatki teh učinkovin čim prej znani in ustrezno ovrednoteni. Na svojih spletnih straneh EMA redno obvešča o obravnavanih varnostnih signalih, zaključkih in morebitnih ukrepih ter tako zagotavlja transparentnost postopkov in dostopnost do pomembnih podatkov o varnosti zdravil (12). Tudi JAZMP na svojih spletnih straneh objavlja pomembne podatke o varnosti zdravil, obvestila in druge podatke, ki so namenjeni zdravstvenim delavcem in/ali širši javnosti (13).

4 OBRAVNAVA POROČIL IN PREGLED PODATKOV

4.1 POROČANJE PO LETIH

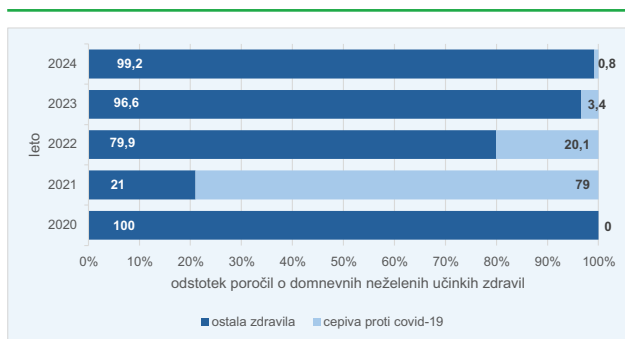
Od leta 2010 JAZMP na svoji spletni strani objavlja letni statistični pregled poročanja o dNUZ (t.i. *Poročila o prejetih neželenih učinkih zdravil*) (14). Do pandemije covid-19 je število poročil o dNUZ v Sloveniji naraščalo, in sicer se je v zadnjih sedmih letih gibalo med 2500 in 3000 na letni ravni (slika 1).



Slika 1: Število prejetih poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih za Slovenijo (14).

Figure 1: Number of received suspected adverse reactions reports by year for Slovenia (14).

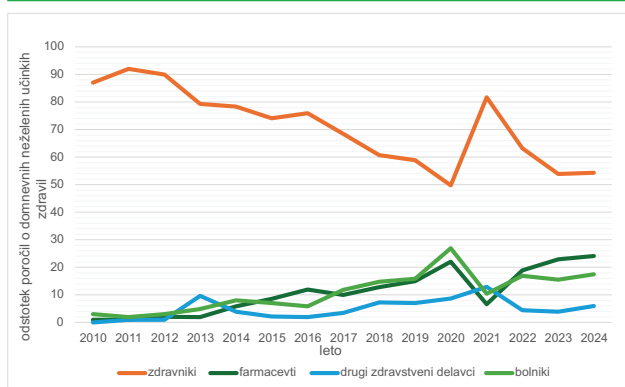
Leta 2021 je bil opazen visok porast poročanja o dNUZ, največ poročil v tem letu se je nanašalo na dNUZ po cepljenju s cepivi proti covidu-19. Visok porast števila poročil o dNUZ po cepljenju je bil pričakovan, ker so bila ta cepiva označena kot zdravila, za katera se zahteva dodatno spremljanje varnosti, ter zaradi nacionalne strategije cepljenja in spodbujanja poročanja o dNUZ po cepljenju proti covidu-19. Leta 2021 se je 79 % vseh prejetih poročil nanašalo na dNUZ po cepljenju proti covidu-19 in zgolj 21 % na dNUZ drugih zdravil (slika 2). V letu 2022 so poročevalci večinoma že poročali o dNUZ drugih zdravil, a so poročali manj pogosto kot pred pandemijo, 20 % poročil se je še vedno nanašalo na dNUZ po cepljenju proti covidu-19. S podobnim trendom se srečujejo tudi v drugih državah članicah EU.



Slika 2: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po cepljenju proti covidu-19 v primerjavi z ostalimi zdravili v letih 2020–2024 (15).

Figure 2: Percentage of suspected adverse reactions reports after COVID-19 vaccination compared to other medicines in 2020–2024 (15).

Celokupno število poročil o dNUZ je v EU padlo pod število pred pandemijo covid-19. V EudraVigilance je bilo v letu 2024 posredovano 7,9 % manj poročil o dNUZ kot v letu 2023 (16, 17). Upad števila poročil o dNUZ na EMA povezujejo tako z nižjim številom poročil v EEA kot tudi z nižjim številom poročil o dNUZ, ki niso resna. Poglavitni razlog za padec v poročanju naj bi tako še vedno predstavljala osredotočenost na poročanje v povezavi s cepivi proti covidu-19 v času pandemije in posledično manjše poročanje pri ostalih zdravilih (16). V Sloveniji se je leta 2024 trend upadanja poročanja upočasnili, saj je razlika v številu poročil med letoma 2023 in 2024 minimalna (15). Slovenija, kljub svoji majhnosti, sodi po številu poročil o dNUZ glede na število prebivalcev v sam vrh evropskih držav. Med leti



Slika 3: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih glede na poročevalca (14).

Figure 3: Percentage of suspected adverse reactions reports by year according to reporter (14).

2017 in 2023 je bila Slovenija med prvimi 8. državami članicami EU, izjema je bilo le leto 2021 (18). Čeprav je samo število poročil o dNUZ po pandemiji covid-19 padlo, pa opažamo višjo kakovost poročil predvsem pri poročilih, ki jih posredujejo pacienti, medtem ko so zdravstveni delavci bolj odzivni na zaprosila za dopolnitev podatkov. Kakovostno začetno poročilo o dNUZ pomeni manjšo celokupno porabo časa tako za poročevalca, ker ni potrebe po dopolnjevanju podatkov, kot za pristojni organ, ki lahko hitreje analizira poročila brez dodatnih povpraševanj.

4.2 POROČANJE GLEDE NA POROČEVALCA

Slika 3 prikazuje odstotek prejetih poročil o dNUZ po letih za Slovenijo glede na poročevalca. Zdravniki še vedno poročajo v najvišjem odstotku (okoli 50 % vseh prejetih poročil o dNUZ), le da poročanje pri njih v zadnjih letih skoraj ne narašča več, do leta 2020 je bilo v upadu. Izjema je leto 2021, predvsem zaradi strategije poročanja dNUZ po cepljenju proti covidu-19. Lekarniški in bolnišnični farmacevti so do leta 2013 poročali redko, v zadnjih letih pa poročajo vedno pogosteje (od 2017 okoli 18 % vseh poročil o dNUZ). Prav tako se je v zadnjih letih občutno povečalo število poročil o dNUZ, ki jih posredujejo drugi zdravstveni delavci (od 2017 okoli 8 % vseh poročil o dNUZ). Pri poročanju dNUZ velikokrat sodeluje več zdravstvenih delavcev, kot npr. zdravnik in farmacevt, kar običajno izboljša kakovost poročila. Najbolj opazen porast poročanja o dNUZ je sicer s strani pacientov, saj zdaj že vrsto let poročajo v več kot 10 % vseh prejetih poročil. Zelo redko prejmemo poročila, kjer poročata skupaj zdravstveni delavec in pacient. Slednje smo zasledili pri manj kot petih poročilih v zadnjem desetletju. Vzrok za pomanjkanje takšnega sodelovanja je običajno v nestrinjanju poročevalcev glede vzročne povezanosti med zadevnim zdravilom in dNUZ.

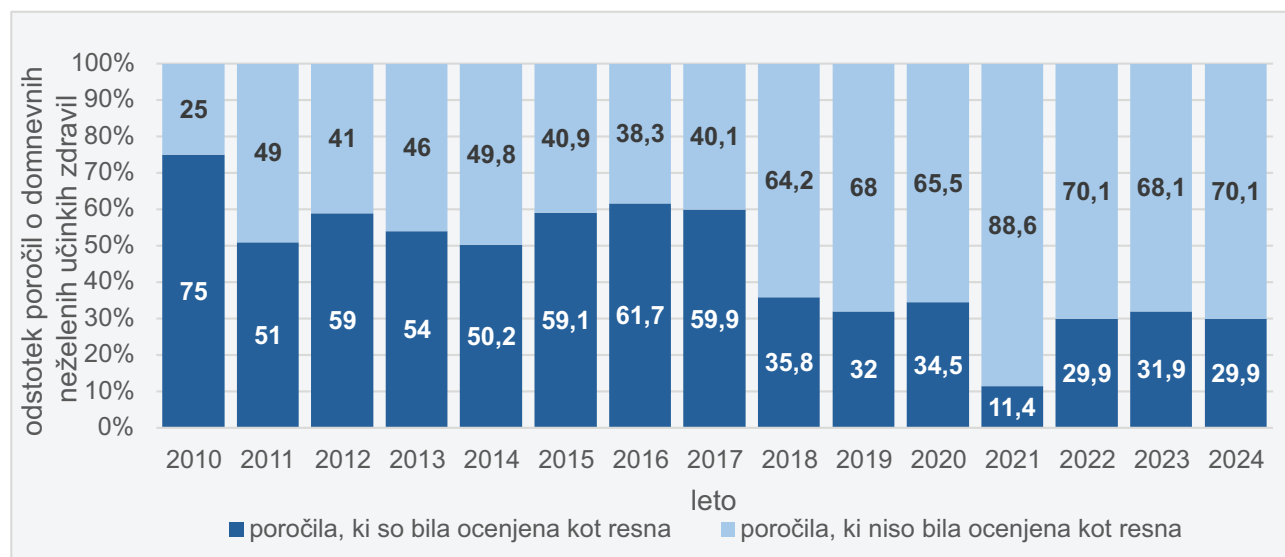
4.3 POROČILA GLEDE NA RESNOST IN PRIČAKOVANOST

Vsa prejeta poročila o dNUZ NCF oceni glede na resnost in pričakovnost. Resnost se pri obravnavi poročil o dNUZ nanaša na predhodno omenjene kriterije resnosti (1, 2, 6). Pri kriteriju resnosti »drugo klinično pomembno stanje« se upošteva celotna vsebina poročila. V pomoč je tudi seznam z merili za vključitev/izključitev na seznam »Pomembni medicinski dogodki« (angl. *Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list, IME list*), ki ga objavlja

EMA (19, 20). Slika 4 prikazuje odstotek poročil o dNUZ po letih glede na resnost poročenih dNUZ.

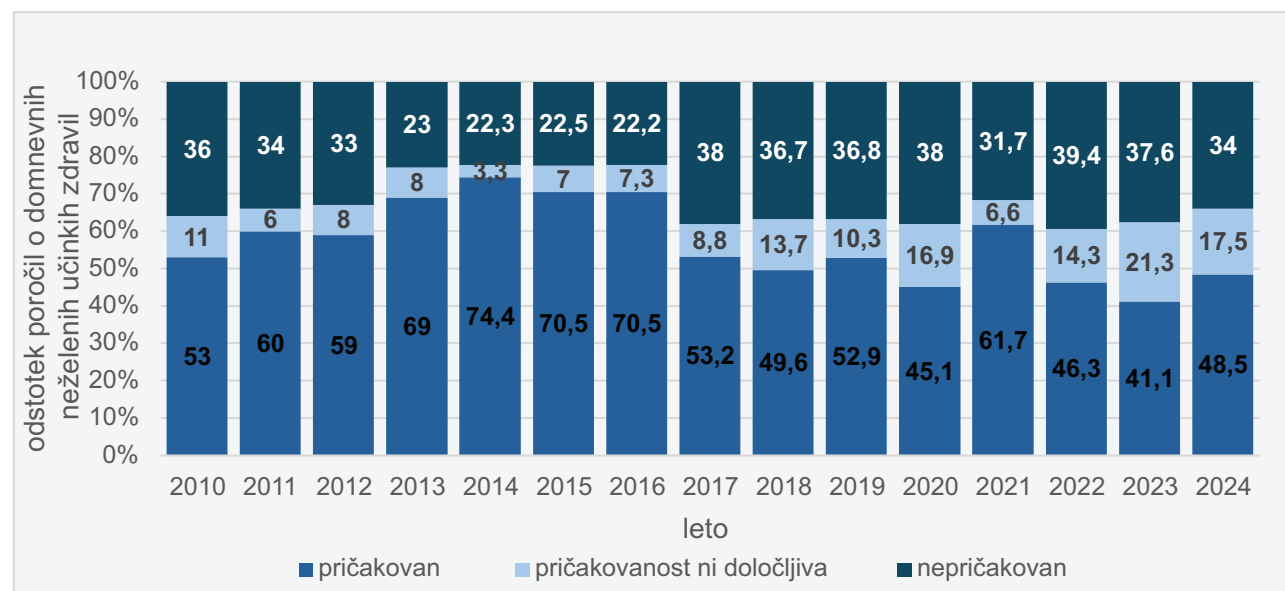
Do leta 2017 je bilo poročenih več poročil o dNUZ, ki so bila ocenjena kot resna, nato pa odstotek le-teh pada. Razlog za padec v številu resnih poročil o dNUZ dejansko

ni v zmanjšanem poročanju, ampak je posledica vzpostavitve novih zahtev za poročanje v Eudra-Vigilance novembra 2017, kar pomeni, da je od takrat treba v zbirko poročati vse dNUZ ne glede na oceno resnosti. Pred to spremembo so tako nacionalni pristojni organi kot imetniki



Slika 4: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih glede na resnost (14).

Figure 4: Percentage of suspected adverse reactions reports by year according to their seriousness (14).



Slika 5: Odstotek poročil o domnevnih neželenih učinkih zdravil po letih glede na pričakovanost poročenih domnevnih neželenih učinkov zdravil (14).

Figure 5: Percentage of suspected adverse reactions reports by year according to their expectedness (14).

DzP v EudraVigilance posredovali le poročila o dNUZ, ki so bila ocenjena kot resna. Poročila, ki niso bila ocenjena kot resna, so nacionalni pristojni organi posredovali neposredno imetnikom DzP zadevnih zdravil, da so jih le-ti lahko vključili in obravnavali v rednih posodobljenih poročilih o varnosti zdravil. Padec odstotka resnih poročil o dNUZ v letu 2021 je posledica poročanja o dNUZ po cepljenju proti covidu-19.

Za vsa zadevna zdravila v poročilu o dNUZ se določi tudi pričakovnost glede na znane podatke v informacijah o zdravilu. Slika 5 prikazuje odstotek pričakovanih in nepričakovanih poročanih dNUZ. Vključeni so tudi podatki o odstotku dNUZ, za katere pričakovnosti ni mogoče določiti. Najpogostejši razlog, da pričakovnosti ni mogoče določiti, je odsotnost lastniškega imena zadevnega zdravila, kot je npr. v večini literarnih poročil, kadar gre za uporabo zdravil izven določil DzP ali za posebne primere, kot je npr. klinično pomembna neučinkovitost zdravila in pri poročilih iz sočutne uporabe zdravila. Večina poročanih dNUZ je že navedena v poglavju Neželeni učinki v informacijah o zdravilu. Padec odstotka pričakovanih dNUZ in porast za dNUZ, ki niso pričakovani, v letu 2017 je bil posledica spremembe v poročanju v EudraVigilance. Po letu 2017 ostaja razmerje med pričakovanimi in dNUZ, ki niso pričakovani, približno enako.

4.4 NAJPOGOSTEJE POROČANA ZADEVNA ZDRAVILA

V poročilu o dNUZ je lahko navedeno eno ali več zadevnih zdravil, to je zdravil, za katera se sumi, da so povzročila nastanek dNUZ. Glede na podatke v poročilih o dNUZ, so bila med leti 2010 in 2024 najpogostejše poročana zadevna zdravila iz skupine anatomske terapevtske klasifikacije (ATC) J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij) in L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji). Najpogostejše poročana zadevna zdravila v preteklih letih so bila iz skupine ATC J07B (virusna cepiva in L01X (druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki)). Sledijo skupine ATC: J07C (kombinacije bakterijskih in virusnih cepiv), J07A (bakterijska cepiva), L01E (zaviralci protein kinaz), L04A (zdravila za zaviranje imunske odzivnosti), M05B (zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti), B01A (antitrombotiki), H03A (zdravila za zdravljenje hipotiroze) in L01F (monoklonska protitelesa in konjugati protiteles in zdravil). V poročilih o poročanih dNUZ v posameznem letu je naveden tudi pregled najpogostejše poročanih skupin ATC zadevnih zdravil glede na poročevalca (14). Zdravniki so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij), L (zdravila z de-

lovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji) in A (zdravila za bolezni prebavil in presnove). Farmacevti so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji), C (zdravila za bolezni srca in ožilja), N (zdravila z delovanjem na živčevje) in J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij). Drugi zdravstveni delavci so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji), N (zdravila z delovanjem na živčevje), B (zdravila za bolezni krvi in krvotvornih organov) in A (zdravila za bolezni prebavil in presnove). Pacienti pa so najpogostejše poročali o dNUZ zdravil iz skupine ATC N (zdravila z delovanjem na živčevje), J (zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij), C (zdravila za bolezni srca in ožilja) in L (zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji). Poročanje o dNUZ ni namenjeno primerjanju varnosti med posameznimi zdravili. Ne glede na to koliko poročil o dNUZ smo prejeli za neko zadevno zdravilo, to število ne predstavlja dejanske pogostnosti neželenega učinka. Na obseg spontanega poročanja lahko vplivajo različni dejavniki, kot so spodbujanje poročanja, objave ukrepov za zmanjševanje tveganj v povezavi z določenimi neželenimi učinki ali določenimi zdravili. Za izračun pogostnosti pojava nekega neželenega učinka je treba upoštevati tudi podatek o izpostavljenosti zdravilu (število pacientov, ki so prejeli zdravilo) in celokupnem številu zadevnega dNUZ. Dejanska pogostnost neželenega učinka je navedena v odobrenih informacijah o zdravilu in praviloma temelji na podatkih iz kliničnih preskušanj, medtem ko so neželeni učinki iz obdobja spontanega poročanja velikokrat navedeni kot neželeni učinki z neznano pogostnostjo.

V postopku obdelave poročil o dNUZ je treba vsem poročanim dNUZ določiti kodo iz Medicinskega slovarja za regulativne namene (angl. *Medical dictionary for regulatory activities*, *MedDRA*), slovenski prevod z izjemo organskih sistemov trenutno ni na voljo. Klasifikacija MedDRA ima več ravni, najvišja raven je organski sistem (angl. *System organ class*), pri kodiranju dNUZ se uporablja najnižja raven MedDRA (21). Najpogostejše poročani dNUZ v obdobju 2010–2024 so bili iz organskega sistema Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije, kot so reakcije na mestu aplikacije, utrujenost, mrzlica, splošno slabo počutje, telesna oslabelelost. Zelo pogosto so bili poročani tudi dNUZ iz organskega sistema:

- bolezni prebavil, kot npr. slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, krvavitve v prebavnem traktu,
- preiskave, kot npr. povišana telesna temperatura, povišane vrednosti glukoze v krvi, povišani levkociti v krvi, znižanje/zvišanje hemoglobina v krvi,

- bolezni kože in podkožja, kot npr. koprivnica, rdečina kože, poslabšanje dermatitisa, izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom,
- bolezni živčevja, kot npr. glavobol, omotica, vrtoglavica, mravljinčenje, epileptični napad,
- poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih, kot je npr. padec, zlom kolka, zlom ledvenih vretenc, poškodba glave, modrice,
- psihiatrične motnje, kot npr. tesnoba, depresija, motnje obnašanja, nespečnost, zmedenost, nemirnost, in
- bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora, kot npr. težko dihanje, kašelj, pljučna embolija, pnevmonitis, poslabšanje astme (14).

Zaporedje organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA, v katere spadajo najpogostejše poročani dNUZ, se med leti sicer spreminja, vendar pa na prvih petih mestih po pogostnosti poročanja dNUZ ostajajo enaki organski sistemi.

5 DODATNA SPODBUDA ZA POROČANJE

Trenutno prejmemo najmanj poročil o dNUZ, z izjemo cepiv, s področja pediatrije in pri starostnikih, kljub temu da gre za področji, kjer se največ zdravil uporablja izven določil DzP oziroma kot neodobrena uporaba zdravila (angl. *off label use*) ali polifarmakoterapije. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi ob uporabi homeopatskega zdravila, magistralnega ali galenskega zdravila, zato je treba poročati tudi te dNUZ (1, 22). Predvsem farmacevti v lekarnah se vsakodnevno srečujejo z dNUZ zdravil brez recepta. Pri poročanju o dNUZ si želimo večjega sodelovanja tudi s strani farmacevtskih tehnikov, saj se prav ti v lekarnah največ srečujejo z uporabo zdravil brez recepta. Prav tako je pomembno poročanje o primerih zlorab zdravil in namernih ali nenamernih napačnih uporab zdravil, kjer je prišlo do pojava dNUZ. Tovrstna poročila pripomorejo k izboljšanju varnosti zdravila, saj je mogoče na osnovi teh poročil predlagati npr. izboljšanje, prilagoditve ovojnine, spremembo režima izdaje ali druge ukrepe, s katerimi se morda lahko prepreči ali vsaj izdatno zmanjša tveganje za nepravilno uporabo ali zlorabo zdravil.

Zdravila se pogosto uporabljajo tudi s pomočjo medicinskih pripomočkov, kot je npr. inzulin in inzulinske črpalke. Področje medicinskih pripomočkov ureja Zakon o medicinskih pripomočkih (ZMedPri-1), pristojna inštitucija je JAZMP (23). Poročanje zapletov ob uporabi medicinskih pripomočkov se

razlikuje od področja zdravil. Podrobnejše informacije in obrazec za poročanje se nahaja na spletni strani JAZMP (24). Pacienti za lajšanje težav uporabljajo tudi prehranska dopolnila, zato je zaželeno, da se v poročila o dNUZ navede tudi vsa sočasno uporabljena prehranska dopolnila. Spremljanje varnosti in poročanje neželenih učinkov prehranskih dopolnil, živil za posebne namene in kozmetike spada pod okrilje NIJZ in ni v pristojnosti JAZMP (25).

6 SKLEP

Zdravila so varna, če se pravilno in varno uporabljajo, kar pa ne pomeni, da je mogoče popolnoma preprečiti pojav dNUZ. JAZMP aktivno ozavešča tako strokovno kot širšo javnost o pomenu poročanja dNUZ s pomočjo obveščanja na spletni strani, zgibank, sodelovanja v projektih za spodbujanje poročanja in strokovnih predavanj (13). JAZMP vsakoletno sodeluje v mednarodni kampanji ozaveščanja javnosti glede pomena poročanja o NUZ, imenovani »Med-SafetyWeek« (26). V zadnjih dveh letih se nam je v okviru kampanje o ozaveščanju pridružilo kar nekaj zdravstvenih zavodov, česar smo še posebej veseli, in upamo, da se nam pridružijo tudi v prihodnjih letih. V letu 2024 je JAZMP začela izdajati Farmakovigilančni bilten, kjer so zbrana nova obvestila o varnosti zdravil, zanimivih temah in druga obvestila (27). Na spletnih straneh JAZMP je objavljenih tudi veliko drugih pomembnih varnostnih obvestil ali gradiv glede zdravil ali drugih področij delovanja JAZMP, ki so namenjena strokovni in/ali širši javnosti, in z vseh področij, ki so v pristojnosti JAZMP (13).

7 LITERATURA

1. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o zdravilih (ZZdr-2) [Internet]. (Uradni list RS, št. 17/14, 66/19, 102/24 – ZZKZ, 24/25 in 27/25 – popr.). [updated 8 Apr 2025; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>
2. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini [Internet]. (Uradni list RS, št. 57/14, 27/17. [updated 2 Jun 2017; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV12129>

3. European adverse reactions report database - EudraVigilance [Internet]. [updated 2025 Mar 20; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance>
4. European database of suspected adverse drug reaction reports (ADR reports). [Internet] [updated 2025 Avg 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.adrreports.eu/>
5. Uradni list Republike Slovenije. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju [Internet]. Uradni list RS, št. 24/17. [updated 27 May 2017; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=PRAV12986>
6. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI [Internet]. [updated 2017 Avg 02; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf
7. Centralna baza zdravil [Internet]. [updated 2025 Aug 12; cited 2025 Aug 09]. Available from: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
8. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Poročanje o neželenih učinkih zdravil v humani medicini [Internet]. [updated 2025 Jun 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>
9. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Kako poročati o neželenem učinku zdravila [Internet]. [updated 2024 Mar 13; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/JAZM_P_navodila/Kako-poro%C4%8Dati-o-domnevnem-ne%C5%BEelenem-u%C4%8Dinku-zdravila.pdf
10. Conditions for making available reports of suspected adverse reactions by EMA to WHO/UMC [Internet]. [updated 2020 Sep 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/2020-09-04_letter_arrangements_for_making_available_eu_adverse_reaction_reports_from_ev_to_vigibase_signed_redacted_en.pdf
11. European Medicines Agency, Committees, working parties and other groups [Internet]. [updated 2025 Jan 01; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees>
12. European Medicines Agency [Internet]. [updated 2025 Jun 10; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
13. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke [Internet]. [updated 2025 Avg 01; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/>
14. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Poročila o prejetih neželenih učinkih zdravil v Sloveniji na letni ravni [Internet]. [updated 2025 Jun 24; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/porocila-o-prejetih-nezelenih-ucinkih-zdravil/>
15. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Poročilo o prejetih neželenih učinkih zdravil v letu 2024 [Internet]. [updated 2025 Jun 24; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SFV/Poro%C4%8Danje%20o%20dNUZ%20v%20letu%202024.pdf>
16. European Medicines Agency. Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission [Internet]. [updated 2025 Mar 20; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance#annual-reports-10799>
17. European Medicines Agency Annual Report 2024 [Internet]. [updated 2025 Jun 10; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2024-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
18. Active ISCRs in the WHO global database per million inhabitants and year, Top 10 EU countries 2017-2023. [unpublished text, received at the request of JAZMP from WHO-UMC 2024 Nov 20; cited 2025 Aug 09].
19. European Medicines Agency. Inclusion/exclusion criteria for the "Important Medical Events" list [Internet]. [updated 2013 Dec 19; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/inclusion-exclusion-criteria-important-medical-events-ime-list_en.pdf
20. 28-0 IME list [Internet]. [updated 2025 Marc 26; cited 2025 Aug 09]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/meddra-important-medical-event-terms-list-version-28-0_en.xlsx
21. Medical Dictionary for Regulatory Activities- MedDRA [Internet]. [updated 2025 Mar 01; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.meddra.org/>
22. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o lekarniški dejavnosti (ZLD-1) [Internet]. (Uradni list RS, št. 85/16, 77/17, 73/19, 186/21 in 112/24). [updated 28 Dec 2016; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO6295>
23. Uradni list Republike Slovenije. Zakon o medicinskih pripomočkih (ZMedPri-1) [Internet]. Uradni list RS, št. 40/25. [updated 2025 Jun 04; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO8864>
24. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, področje medicinskih pripomočkov [Internet]. [updated 2025 Jul 09; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/medicinski-priponocki/>
25. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Nutrivigilanca. [Internet] [updated 2025 Jun 14; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://nizj.si/moje-okolje/varnost-zivil/nutrivigilanca/>
26. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. »MedSafetyWeek« [Internet] [updated 2025 Jul; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/kampanja-medsafetyweek/>
27. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Farmakovigilančni bilten JAZMP [Internet] [updated 2025 Jul 05; cited 2025 Aug 09]. Available from: <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/obvestila-za-zdravstvene-delavce/farmakovigilančni-bilten/>