



Методично указание за реда и начина на съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции от медицинските специалисти

Маг. фарм. Александър Янков,¹ г-р Мария Попова,² г-р Капка Кънева,² г-р Юлиан Евтимов²

¹Директор Изпълнителна агенция по лекарствата

²Дирекция Контрол на лекарствената употреба, Изпълнителна агенция по лекарствата

Настоящото методично указание определя реда за съобщаване на нежелани лекарствени реакции (НЛР) от медицинските специалисти към Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) съгласно изискванията на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), публикуван в ДВ на 13.04.2007 г., и Наредба № 2 за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодичните доклади за безопасност, публикувана в ДВ на 04.03.2008 г.

Методичното указание съдържа:

1. Законово определени задължения на медицинските специалисти за съобщаване на НЛР.
2. Определение на най-често използвани термини.
3. Указание за начините, по които може да бъде направено съобщение за НЛР.
4. Някои практически съвети и отговори на често задавани въпроси.
5. Информация за конфиденциалност при боравенето с предоставената информация.
6. Оценка и съхранение на информацията.
7. Значение на събраната информация и кратка история на проследяването на лекарствената безопасност.

Законово определени задължения на медицинските специалисти за съобщаване на НЛР

Съгласно чл. 183 от ЗЛПХМ медицинските специалисти са задължени да съобщават незабавно на ИАЛ и притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) **всяка подозирана сериозна или неочаквана нежелана лекарствена реакция**, независимо от това дали лекарственият продукт е употребяван или не в съответствие с утвърдената Кратка характеристика на продукта (КХП).

Гражданите, които смятат, че при тях са се появили нежелани реакции при употребата на лекарствени продукти, се съветват настойчиво да направят съобщението чрез медицинските специалисти, които ги наблюдават.

Определение на най-често използвани термини

Медицински специалисти: лекари, лекари по дентална медицина, магистър-фармацевти, медицински сестри, акушерки, медицински лаборанти, фелдшери и помощник-фармацевти.

Съобщение за подозирана нежелана лекарствена реакция: документирана информация за една или повече подозирани нежелани реакции, свързани с употребата на един или повече лекарствени продукти от един пациент.

Нежелана лекарствена реакция: всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт, който се проявява при приложение на продукта в дози, нормално използвани за лечение, профилактика или диагностика на заболяване при хора или за възстановяване, корекция или модифициране на физиологична функция.

За неочаквана се счита всяка нежелана лекарствена реакция, която не е посочена в кратката характеристика на продукта или чийто характер, тежест или изход не отговарят на посочените в кратката характеристика на продукта.

За **подозирана** се счита всяка нежелана лекарствена реакция, за която съобщителят или притежателят на разрешението за употреба предполага, че има възможна причинно-следствена връзка с приемания лекарствен продукт.

За **сериозна** нежелана реакция се счита всеки неблагоприятен ефект в здравното състояние, който е станал причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация или удължаване на срока на хоспитализация, значителни или трайни увреждания, инвалидизация и вродени аномалии, липса на ефект в животозастрашаващи ситуации. Подлежат на съобщаване като сериозни и нежелани лекарствени реакции, които са с медицинска значимост или изискват медицинска интервенция.

Кратка характеристика на продукта (КХП) – обобщение на одобрената информация за употреба на продукта, която е предназначена за медицинските специалисти и съдържа всички важни характеристики на продукта, включително профила на безопасност. Кратките характеристики на разрешените за употреба лекарствени продукти в Република България са публикувани на интернет-страницата на ИАЛ: http://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/drugs2_list2_1.html

Притежател на разрешението за употреба – физическо или юридическо лице, което носи отговорност за пуснатите на пазара лекарствени продукти.



Сигнал – съобщена информация за възможна причинно-следствена връзка между нежелано събитие и лекарство, когато връзката е непозната или недостатъчно добре документирана до момента. Обикновено е необходимо повече от едно съобщение за генериране на сигнал.

Указание за начините, по които може да бъде направено съобщение за подозирана нежелана лекарствена реакция

Съобщение за НЛР може да бъде направено по един от следните начини:

1. Чрез попълване на Формуляр за съобщение за НЛР съгласно приложение №1 на Наредба № 2/04.03.08 2. Изпълнителната агенция по лекарствата разпространява адресиран, самозапленващ се формуляр, оцветен в сигнален жълт цвят (виж практически съвети).

Попълненият формуляр се изпраща на адрес:

Изпълнителна агенция по лекарствата

Дирекция „Контрол на лекарствената употреба“

Отдел „Лекарствена безопасност“

ул. Дамян Груев №8

1303, гр. София

Формуляр за съобщение за НЛР-съгласно приложение №1 на Наредба №2 е показан на стр 17.

2. Възможно е директно попълване on-line на формуляра, достъпен и на Интернет страницата на ИАЛ: http://www.bda.bg/images/stories/yellow_form/yellow_form.html

След попълване на формуляра се натиска бутон **SUBMIT**, за изпращане на съобщението. Чрез бутон **RESET** може да се анулира въведената до момента информация и попълването да започне отново.

3. Формулярът може да бъде отпечатван/копиран, попълван и изпращан по пощата.

4. Описание на наблюдаваната реакция може да бъде изпратено и като писмо до ИАЛ в свободен текст.

5. За предаване на първоначална информация за НЛР към даден лекарствен продукт и/или молба за разяснения по формата на съобщаването може да се използва:

Тел.: 02/ 890 34 17

Факс: 02/ 890 34 34

E-mail: pharmacovig@bda.bg

НЕЗАВИСИМО ОТ ИЗБРАНИЯ ОТ ВАС НАЧИН НА СЪОБЩАВАНЕ, Е НЕОБХОДИМО ДА ПРЕДОСТАВИТЕ ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНТАКТ!

ПОПЪЛВАНЕ НА ФОРМУЛЯРА ЗА НЛР

✦ Правилното попълване на формуляра за НЛР е важно, за да бъде прието за валидно дадено съобщение за НЛР. Минималната необходима информация, която съдържа валидното съобщение, е наличие на данни за лекарствен продукт, нежелана лекарствена реакция, пациент и съобщител. Поради това, съответните четири полета от формуляра за НЛР, съответстващи на гореизброените данни, се считат за задължителни. Липсата на информация, макар и по едно от тези полета, прави съобщението невалидно.

✦ Правилното и подробно описание на данните в съобщението са важни за определяне на причинно-следствената връзка между наблюдаваната нежелана реакция и употребата на заподозрения лекарствен продукт.

Предоставяме разяснения по попълването на формуляра за НЛР.

Формулярът съдържа следните основни раздели:

Пациент (инициали) – поне едно от изброените: **инициали, възраст (или дата на раждане)** и **пол**. Тези данни са от особено значение за избягване на дублирани съобщения, за проследяване на случая (при необходимост) и за целите на оценката. Попълнени по искания начин, данните не разкриват самоличността на пациента.

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) кратко описание – необходимо е кратко описание на реакцията. Тук трябва да се отбележи, ако реакцията преминава за минути или часове. Следващото поле е предназначено за обозначаване на продължителността на реакцията чрез попълване на данни за **начало от: дата, месец, година, до: дата, месец, година**.

Подозиран/у лекарствен/у продукт/у – попълва се **търговското име на лекарствения продукт и името на притежателя на разрешението за употреба**. За ваксини и биологични продукти, както и за лекарствени продукти, за които има съмнение за отклонение в качеството, се попълва и партидният номер. Идентифицирането на лекарствения продукт изисква попълване също на **лекарствената форма, дозова единица** (напр. 2 mg/ml или 4 mg/ml), назначената **дневна доза** или приложеното количество, ако лекарството е спряно след еднократно приложение.

Продължителност на приложението – начало от: **дата, месец, година** до: **дата, месец, година**.

Полето **показания** се отнася за показанията, за които е прилаган заподозрения лекарствен продукт. Съпътстващите заболявания се вписват в графа **коментар**.

Когато, въпреки употребата на комбинирана терапия, се подозира само един лекарствен продукт като причина за нежеланата реакция, в полето **„Подозиран/у лекарствен/у продукт/у“** се попълва информация само за този лекарствен продукт, а останалите продукти се посочват в следващия раздел – **„Други лекарствени продукти“**. За тях важи попълване на аналогични данни. В случай че се подозират няколко лекарствени продукти за появата на наблюдаваната нежелана реакция (включително при съмнение за проява на лекарствено взаимодействие), данните за всеки от тези лекарствени продукти се попълват в поле **„Подозиран/у лекарствен/у продукт/у“**.

„Подозираният лекарствен продукт е“;

„НЛР е довела до“;

„Изход от НЛР“;

„Предходна употреба на същия лекарствен продукт/ активно вещество“;

„Коментар (anamnestични данни, алергии, лечение по НЛР, други)“.

Изброените пет полета от формуляра за докладване съдържат възможни отговори, като подходящите за случая се отбелязват в квадратчето преди отговора. Ако съобщителят прецени, в тях може да бъде добавена друга важна съответстваща информация. Обикновено в полето **„Коментар“** се добавя и друга важна за случая информация. Ако е необходимо се използва допълнителен лист (виж практически съвети).

Полето **„Връзка между заподозряното лекарство и нежеланата реакция“** е предназначено за попълване в ИАЛ след оценка на случая, където определянето на причинно-следствената връзка е утвърдено според модела на Световната здравна организация. Независимо от това, съобщителят може да даде своята оценка.

ИМЕ НА СЪОБЩИТЕЛЯ – името и данните за контакт на съобщителя са абсолютно необходими за приемане на съобщението за действително. Задължително се оставя обратна връзка – контакт със съобщителя за потвърждаване, че той действително е направил съобщението. Данните на съобщителя се пазят при строга конфиденциалност в Изпълнителната агенция по лекарствата. Само при изрично съгласие на съобщителя неговите данни могат да бъдат предоставени на притежателя на разрешението за употреба с цел последният да направи допълнително проучване на случая.



СЪОБЩЕНИЕ ЗА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

- ✦ Уважаеми колеги, чрез тази карта съобщавайте всички сериозни или неочаквани подозирани нежелани реакции, наблюдавани при употреба на лекарствени продукти, разрешени за употреба в Р. България.
- ✦ Вписвайте съпътстващата терапия, както и тази, която е приложена в предходния 1 месец преди появата на нежеланата реакция.
- ✦ При проблеми, възникнали по време на бременност,

при аборт или поява на конгенитални малформации, съобщете всички лекарства, употребявани по време на бременността.

- ✦ Не се отказвайте от изпращане на съобщението при липса на част от посочената информация, необходима за попълване на жълтата карта.
- ✦ При необходимост използвайте допълнителен лист.

Пациент (инициали):	Възраст:	Пол М <input type="checkbox"/> Ж <input type="checkbox"/>
---------------------	----------	--

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) кратко описание:	Продължителност на НЛР:
	от: (дд, мм, гggг) до: (дд, мм, гggг)

Подозиран/и лекарствен/и продукт/и:		Дневна доза	Начин на приложение	Продължителност на приложението:		Показания:
Търговско име/ ПРУ	лек.форма/ дозова единица			от: (дд,мм,гggг)	до: (дд,мм,гggг)	

Други лекарствени продукти:

Подозирият лекарствен продукт е:

спрян

лечението продължава

намалена доза

неизвестно

Предходна употреба на същия лекарствен продукт/активно вещество:

да

не

неизвестно

НЛР е довела до:

хоспитализация

удължаване на хоспитализацията

животозастрашаващо състояние

Вродени аномалии

друго с медицинска значимост/ изискващо интервенция

нищо от изброените

Изход от НЛР:

оздравял без последствия:

- ✦ НЛР е лекувана
- ✦ НЛР не е лекувана

оздравял с последствия

лечението(на НЛР) продължава

неизвестен

смърт – дата

Коментар (анамнестични данни, алергии, лечение на НЛР, други)

свръхчувствителност наркотици бременност тютюнопушене алкохол

Връзка между заподозряното лекарство и нежеланата реакция:

1. сигурна 2. вероятна 3. възможна 4. невероятна 5. условна 6. неклассифицируема

ИМЕ НА СЪОБЩИТЕЛЯ:

Специалност:	Адрес:
Телефон:	Дата:

ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНФИДЕНЦИАЛНОСТ ПРИ БОРАВЕНЕТО С ПРЕДАВАНАТА ИНФОРМАЦИЯ

Информацията от Вашите съобщения се обработва при строго спазване на принципа за конфиденциалност. Идентичността на пациента никога не се разкрива. Идентичността на съобщителя може да бъде разкрита само с негово съгласие пред точно определени реципиенти, единствено с цел изясняване на случая.

ОЦЕНКА И СЪХРАНЕНИЕ НА ПОЛУЧЕНАТА ИНФОРМАЦИЯ

След получаването на съобщението за подозирана НЛР информацията последователно се оценява за валидност, сериозност, очакваност, причинно-следствена връзка. Информацията за валидните съобщения се включва в базата данни за нежелани лекарствени реакции на ИАЛ и се изпраща на всяко тримесечие за включване в базата данни на Световната здравна организация. Всички неже-



**Прилагаме примерно попълнен формуляр:
СЪОБЩЕНИЕ ЗА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

- ✦ Уважаеми колеги, чрез тази карта съобщавайте всички сериозни или неочаквани подозирани нежелани реакции, наблюдавани при употреба на лекарствени продукти, разрешени за употреба в Р. България.
- ✦ Вписвайте съпътстващата терапия, както и тази, която е приложена в предходния 1 месец преди появата на нежеланата реакция.
- ✦ При проблеми, възникнали по време на бременност, при аборт или поява на конгенитални малформации, съобщете всички лекарства, употребявани по време на бременността.
- ✦ Не се отказвайте от изпращане на съобщението при липса на част от посочената информация, необходима за попълване на жълтата карта.
- ✦ При необходимост използвайте допълнителен лист.

Пациент (инициали): Х Х Х Възраст: 48 г. Пол ✕ М Ж

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) кратко описание:		Продължителност на НЛР:	
Пациентът е получил: световъртеж около двадесет минути след прием на една таблетка ХХХ, пристъп на задух, оток на устните и езика, хипотония и моментна загуба на съзнание. Налага се намеса на спешна помощ и хоспитализация. На следващия ден реакциите отзвучават.		от: (гг, мм, гggг)	до: (гг, мм, гggг)
		20.02.2009 г.	21.02.2009 г.

Подозиран/и лекарствен/и продукт/и:	Търговко име/ ПРУ	лек.форма/ дозова единица	Дневна доза	Начин на приложение	Продължителност на приложението:		Показания:
					от: (гг, мм, гggг)	до: (гг, мм, гggг)	
Х Х Х (еналаприл)/ Х Х Х	Табл. 5 тg	1 табл. еднократно	Перорален	20.02.2009 г.	20.02.2009 г.	Есенциална артериална хипертония	

Други лекарствени продукти:

Х Х Х (Верапамил) Х Х Х	Табл. 120 тg	2x1 табл.	Перорален	03.03.2008 г.	Продължава	Есенциална артериална хипертония

Подозираният лекарствен продукт е: Х спрян <input type="checkbox"/> лечението продължава <input type="checkbox"/> намалена доза <input type="checkbox"/> неизвестно	НЛР е довела до: Х хоспитализация <input type="checkbox"/> удължаване на хоспитализацията Х животозастрашаващо състояние <input type="checkbox"/> вродени аномалии <input type="checkbox"/> друго с медицинска значимост/ изискващо интервенция <input type="checkbox"/> нищо от изброените	Изход от НЛР: Х оздравял без последствия: ✦ НЛР е лекувана Х ✦ НЛР не е лекувана <input type="checkbox"/> оздравял с последствия <input type="checkbox"/> лечението(на НЛР) продължава <input type="checkbox"/> неизвестен <input type="checkbox"/> смърт-дата
Предходна употреба на същия лекарствен продукт/активно вещество: <input type="checkbox"/> да Х не <input type="checkbox"/> неизвестно		

Коментар (анамнестични данни, алергии, лечение на НЛР, други)
 Х свръхчувствителност наркотици бременност тютюнопушене алкохол

Връзка между заподозряното лекарство и нежеланата реакция:
 1. сигурна 2. Х вероятна 3. възможна 4. невероятна 5. условна 6. неклассифицируема

ИМЕ НА СЪОБЩИТЕЛЯ:

Специалност: Х Х Х Х Х Х Х Х	Адрес: Х Х Х Х Х Х
Телефон: Х Х Х Х Х Х Х Х	Дата: Х Х Х Х Х Х



Лист за допълнителна информация!

Касае се за пациент с метаболитен синдром.

Артериалната хипертония (АХ) датира от около една година. В началото е постигнат задоволителен контрол с калциев антагонист, но около две седмици АХ показва стойности над

150/95 при многократни измервания.

При хоспитализирането на пациента е приложено лечение с кортикостероиди и антихистамини.

Анамнестични данни за свръхчувствителност към макролидни антибиотици.

Пушач от 25-годишна възраст.

ни лекарствени реакции, оценени като сериозни, се изпращат в 15-дневен срок по електронен път до Европейската лекарствена агенция (ЕМЕА) за включване в базата данни на държавите от ЕС – EUDRAVIGILANCE и го съответния притежател на разрешението за употреба.

Някои практически съвети и отговори на често задавани въпроси

✦ Не се колебайте да изпратите съобщение, дори когато не разполагате с всички необходими данни за попълване на формуляра! За валидно съобщение се приема съобщение, което има идентифицируем пациент, поне едно име на заподозрян лекарствен продукт, поне една нежелана лекарствена реакция и съобщител, с който е възможно да се осъществи връзка.

✦ При използване на самозалепващия се формуляр с жълт цвят, след попълване отлепете лентичката в горния край, презгнете на две равни части и залепете двата края. Така се получава адресиран го ИАЛ плик.

✦ Ако използвате допълнителен лист, той трябва да бъде поставен в плика и прикрепен по подходящ начин. Необходимо е да поставите пощенска марка и да изпратите така полученото писмо по пощата.

✦ Изпращайте съобщение не само когато сте сигурни, но и когато се съмнявате в причинно-следствената връзка между лекарството и реакцията.

✦ Ако нежеланата реакция е резултат от т. нар. лекарствени грешки, тя следва също да бъде съобщена. Лекарствена грешка е предвидимо събитие, което може да доведе до неправилна употреба на лекарствен продукт или увреждане на пациент и представлява грешка в предписването, приложението и/или отпускането. Такъв тип грешки често се получават поради неясни означения върху опаковката, сходни имена на различни лекарствени продукти и др.

✦ Съобщавайте нежелани лекарствени реакции независимо дали лекарственият продукт е употребен в противоречие с одобрената кратка характеристика на продукта.

✦ Свързаните с приложението на ваксини нежелани реакции се съобщават според изискванията на Наредба №15 за имунизациите в Р. България от 12.05.2005 г.

✦ За лекарствени продукти с биологичен произход или когато има съмнение в качеството на продукта се отбелязва задължително партидният номер.

Особено важни са:

✦ съобщенията за нежелани реакции, наблюдавани при употребата на новоразрешени лекарства (нови за страната активни вещества или комбинации);

✦ всички заподозрени нежелани реакции в резултат на лекарствени взаимодействия;

✦ липса на лекарствен ефект при лекарствени продукти, предназначени за лечение при животозастрашаващи ситуации, ваксини, контрацептиви;

✦ случаи на неправилна употреба, лекарствени грешки и злоупотреба с лекарства.

Значение на събраната информация и кратка история на проследяването на лекарствената безопасност

Съобщаването от медицинските специалисти за подозиран НЛР, свързани с употребата на лекарствени продукти, е въведено за пръв път през 1964 г. във Великобритания чрез така наречената „Система на жълтата карта“. Днес над 60 страни, между които и Р. България, работят по тази система. Проследяването на нежеланите лекарствени реакции в Р. България датира от 1974 г.

Балансът между ползите и рисковете при приложение на даден лекарствен продукт е показател от основно значение при лечението. Познанието ни за баланса полза/риск при разрешаването за употреба на даден продукт е относително ограничено. Това е неизбежно, защото всеки нов продукт трябва максимално бързо да достигне пациентите и на този етап познанията ни за неговия профил на безопасност се базират на проведените клинични изпитвания. Броят на пациентите в тези изпитвания неизбежно е ограничен и следователно липсва информация за по-рядко срещани, макар и тежки нежелани лекарствени реакции. В клиничните изпитвания пациентите се подлагат на лечението за ограничено време, следователно липсва информация за дългосрочен профил на безопасност. В клиничните изпитвания* са включени пациенти, които имат определени съпътстващи и ограничителни заболявания, респективно съпътстващо лечение, но неизбежно липсва информация за всички възможни съпътстващи патологии и лечения, които се срещат в реалната клинична практика. Именно това обяснява необходимостта от изпращане на съобщения за нежелани лекарствени реакции след разрешаването за употреба и употребата в реални клинични условия.

Важно е да се помни, че съобщенията, свързани с проследяване на лекарствената безопасност след пускане на пазара са за подозиран нежелани лекарствени реакции. В много случаи причинно-следствената връзка между нежеланата реакция и лекарството не може да се докаже. Наблюдаваният нежелан ефект може да се дължи на други причини. Незаменима е обаче ролята на съобщенията за нежелани лекарствени реакции в т. нар. генериране на сигнал. Веднъж генерирани, сигналите се проучват подробно като се търсят и анализират подобни съобщения във всички възможни източници на информация; залагат се епидемиологични проучвания, които могат да дадат доказателства за категорични заключения. Новата информация, която се събира може да промени първоначално установеното съотношение на риска и ползата. Когато отношението риск/полза клони към риска се предприемат мерки за снижение на риска, а ако това е невъзможно, лекарственият продукт бива спрян от употреба. Пример за мерки, водещи до снижение на риска, са добавени нови противопоказания, предупреждения, ограничения при употреба и др.

* Съобщаването на НЛР, получени в хода на клиничните проучвания, не е обект на това указание.