

# Farmakovigilanca

Milena Radoha Bergoč

Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)

Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, november 2009

## Zakonodaja

- ❑ Zakon o zdravilih (Ur.l. RS, št. 31/2006 in 45/08)
- ❑ Pravilnik o farmakovigilanci (Ur.l. RS, št. 53/2006)
- ❑ določata obveznosti v sistemu farmakovigilance:
  - zdravstvenih delavcev
  - imetnikov dovoljenj za promet z zdravili
  - nacionalnega centra za farmakovigilanco
  - organa, pristojnega za zdravila
- ❑ natančnejša navodila v Vol. 9A v *The rules governing Medicinal products in the European Union-Pharmacovigilance for Medicinal products for human use*

## Dovoljenje za promet

- ❑ zdravilo pridobi DzP, če je dokazano, da je varno, kakovostno in učinkovito
- ❑ **varnostni profil zdravila** -ovrednoten v kliničnih študijah, vendar je v celoti lahko dopolnjen šele, ko zdravilo pride na trg
- ❑ zdravila imajo tudi neželene učinke: ocenjeno je, da je na EU ravni 5% sprejemov v bolnišnico posledica neželenih učinkov zdravil (pomemben vpliv na zdravstveno blagajno) in neželeni učinki so na petem mestu vzrokov smrti v bolnišnicah (Evropska komisija, dec. 2008)

## Sistem farmakovigilance

- ❑ država članica mora vzpostaviti sistem zbiranja in vrednotenja vseh podatkov o varnosti zdravil skozi celotno obdobje uporabe:
  - ugotavljanje , zbiranje in vrednotenje neželenih učinkov zdravil in drugih spoznanj (novih informacij) o varnosti zdravil
  - odkrivanje varnostnih signalov
  - ovrednotenje potencialnega tveganja
  - zagotavljanje pravočasnega ukrepanja za zmanjševanje in obvladovanje tveganja, povezanega z zdravili (zaščita javnega zdravja)
- ❑ vir podatkov: spontana poročila, farmakoepidemiološki podatki, literaturni podatki, postmarketinške študije

## Udeleženci v sistemu farmakovigilance

- ❑ Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke
- ❑ nacionalni center za spremljanje neželenih učinkov zdravil (Center za zastupitve, Ljubljana)
- ❑ imetniki dovoljenj za promet z zdravili (DZP)
- ❑ proizvajalci, izdelovalci, uvozniki in distributerji zdravil
- ❑ zdravniki, stomatologi, farmacevti, drugo zdravstveno osebje in uporabniki/bolniki
- ❑ ostali viri informacij (pristojni organi drugih držav, združenja, WHO, baze podatkov, literaturni podatki..)

## Oseba, odgovorna za farmakovigilanco

- ❑ imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora imeti določeno **odgovorno osebo za farmakovigilanco (QPPV)** z ustrezno izobrazbo in izkušnjami, ki je nenehno dosegljiva
- ❑ sedež v EU, lahko imenuje lokalno osebo za farmakovigilanco
- ❑ 24-urna dosegljivost JAZMP
  - Telefonska sporočila: 041 790 133
  - Fax sporočila: 041 790 118
  - samo za primere nujnega ukrepanja oz. odpoklica zdravil

## Neželeni učinek zdravila (1)

- je škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni

## Neželeni učinek zdravila (2)

- ❑ **resen neželeni učinek zdravila** je vsaka neželena reakcija ki ima za posledico:
  - smrt
  - neposredno življenjsko ogroženost
  - zahteva stacionarno bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave
  - ima za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost
  - prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu
- ❑ **nepričakovan neželeni učinek zdravila** je neželeni učinek, čigar narava, resnost ali posledice niso v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila



# Poročila

- spontana
- literaturna
- poročila iz postmarketinških preskušanj (neinterventnih)

## Posebni primeri poročanja

- ❑ Dodatne zahteve za poročanje:
  - po umiku zdravila s trga
  - spremljanje izidov pri uporabi zdravila v nosečnosti ali med dojenjem
  - o uporabi zdravila pri otrocih
  - o napakah pri zdravljenju
  - o neučinkovitosti
  - o prenosu bolezni preko zdravila
  - o prevelikem odmerjanju, zlorabah ali napačni uporabi
  - v izrednih razmerah (npr. pandemija)
  - pri uporabi zdravila v programih sočutne uporabe ali posamičnega zdravljenja

# Poročanje o neželenih učinkih zdravil (1)

## □ zakonsko obvezno

- zdravnik ali drug zdravstveni strokovnjak, ki pri svojem delu ugotovi kakršnekoli neželene učinke zdravil mora o njih poročati najkasneje v 15-dneh

## □ še posebej morajo biti pozorni in poročati:

- ✓ o resnih neželenih učinkih
- ✓ v primeru, kadar je uporaba zdravila povzročila ali se sumi, da je povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom
- ✓ o nepričakovanih neželenih učinkih
- ✓ o kakršnemkoli sumu na povečanje pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov

## Poročanje o neželenih učinkih zdravil (2)

- ❑ zdravstveni delavci poročajo nacionalnemu centru za farmakovigilanco (Center za zastrupitve, Ljubljana)
- ❑ poročilo se lahko posreduje tudi na farmakovigilančni e.naslov JAZMP: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)
- ❑ navodila za poročanje in obrazec so dostopni na spletni strani JAZMP
- ❑ imetnik dovoljenja za promet poroča neposredno JAZMP – E2B elektronsko poročanje preko EudraVigilance

# Minimalni podatki, ki jih mora vsebovati poročilo

- ❑ Poročilo o neželenem učinku mora vsebovati **najmanj naslednje podatke:**
  - ✓ podatke o zadevnem **zdravilu** (ime, oblika, jakost, indikacijsko področje, način aplikacije, trajanje terapije)
  - ✓ **opis** neželenega učinka
  - ✓ podatke o **poročevalcu** (poročevalec je dolžan zagotoviti morebitne dodatne informacije, potrebne za vrednotenje NUZ)
  - ✓ podatke o **bolniku** (začetnice imena in priimka, starost ali datum rojstva, spol)
  
- ❑ izpolnjevanje obrazca za poročanje

## Zaupnost podatkov

- podatki se morajo obravnavati kot **zaupni** in se smejo uporabljati le za izvajanje zakona in pravilnika, potrebnih ukrepov za povečevanje varnosti ter za sporočanje in obdelavo v sistemu farmakovigilance

## Obravnava poročil o neželenih učinkih

- ❑ Center za zastrupitve posreduje zbrana poročila JAZMP
- ❑ JAZMP:
  - evidentira poročila v bazi neželenih učinkov
  - ovrednoti poročilo :
    - pričakovan/nepričakovan (glede na SmPC)
    - resen/ne-resen (kriteriji CIOMS, WHO, EMEA)
    - ugotavljanje vzročne povezanosti z zdravilom (“*causality assessment*”)
  - prejeta poročila posreduje imetniku DzP
  - poročila o resnih neželenih učinkih posreduje v evropsko bazo neželenih učinkov (EudraVigilance)

## Pomen spremljanja neželenih učinkov zdravil

- nekateri neželeni učinki (še posebej zelo redki) in nekatere interakcije se lahko pokažejo šele, ko je zdravilo v široki uporabi in zajema različne skupine bolnikov (različne genetske in klinične značilnosti, vpliv sočasne uporabe drugih zdravil, vpliv okolja, daljša obdobja od zdravljenja v preskušanjih)
- omogoča nam čim bolj natančno določiti **varnostni profil zdravila** (posebej so pomembna nova zdravila)
- tudi pri zdravilih, ki so že dolgo na trgu in imajo dobro znane varnostne profile, lahko pride do novih ugotovitev
- neprestano spremljanje razmerja med koristjo in tveganjem in oblikovanje priporočil za čim bolj varno uporabo



## Navajanje pogostnosti

- obvezno navajanje pogostnosti po MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
  - zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)
  - pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov)
  - občasni (pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov)
  - redki (pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov)
  - zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov)
  - neznan: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možno oceniti

## MedDRA

- ❑ MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
- ❑ medicinska terminologija za kodiranje neželenih učinkov in drugih kliničnih podatkov (indikacij, znakov in simptomov, laboratorijskih preiskav, kliničnih preskušanj, postopkov...)
- ❑ razvrstitev po organskih sistemih
- ❑ dogovorjeni standardi za izmenjavo podatkov in elektronsko poročanje o neželenih učinkih
- ❑ lažja izmenjava in analiza podatkov o varnosti

## EudraVigilance

- skupna EU podatkovna baza o varnosti zdravil
- varen prenos podatkov
- pošiljanje poročil v skladu z dogovorjenimi standardi (ICH standardi, kodiranje po MedDRA...)
- takojšnja izmenjava poročil med državami članicami
- stalna analiza podatkov (modul za odkrivanje signala)
- lažje odkrivanje varnostnih signalov, ugotavljanje in ocena tveganja
- **najpomembneje - obvladovanje tveganja**

# Redno dopolnjeno poročilo o varnosti zdravila (PSUR)

Vsebuje:

- Kumulativne podatke o neželenih učinkih zdravil v določenem obdobju
- Znanstveno oceno razmerja med koristjo in tveganjem glede na nove podatke
- predlog spremembe dovoljenja za promet ali za dodatne ukrepe

Predložitev PSUR:

- takoj, če tako zahteva organ, pristojen za zdravila
- najmanj vsakih 6 mesecev po pridobitvi dovoljenja za promet v obdobju pred trženjem
- najmanj vsakih 6 mesecev v prvih dveh letih po začetku trženja
- enkrat letno v naslednjih dveh letih
- nato v 3-letnih obdobjih

## PSUR (2)

- ciklus oddajanja PSUR se določi v postopku pridobitve DzP in je del rednih farmakovigilančnih obveznosti (lahko se razlikuje od zgoraj navedenega)
- bolj pogosto oddajanje PSUR: kadar je odobrena nova indikacija, novo odmerjanje, nova pot uporabe, nova sol ali ester, če zdravilo vsebuje pomožno snov, ki nima ugotovljenega varnostnega profila, kadar je zaradi varnostnih problemov za zdravilo originatorja izdelan RMP
- manj pogosto oddajanje PSUR (na 3 leta) je možno pri generikih, pri DzP na podlagi soglasja ali pri zdravilih, kjer se je DZP izdalo kot “line-extension” (razen takrat, ko se zahteva reden cikel –npr. nova indikacija-uporaba pri otrocih); vendar pa obdobje daljše od 3 let ni možno
- PSUR mora imetnik predložiti v 60 dneh po DLP (lahko zaprosi za 30 dodatnih dni)

## Vsebina PSUR (1)

- ❑ povzetek najpomembnejših informacij v PSUR (npr. število novih poročil o NU in skupno število, posebni primeri in varnostna vprašanja, ki so bila v PSUR raziskana...)
- ❑ uvod (podatki o zdravilu)
- ❑ registracijski status zdravila v svetu
- ❑ pregled regulativnih ukrepov (npr. ukinitev, začasni odvzem DzP, omejitve predpisovanja ali distribucije, ukinitev kliničnega preskušanja...)
- ❑ spremembe v referenčnem dokumentu o varnosti zdravila (CCSI):
  - referenčni dokument o varnosti (**CSP -Core Safety Profile**) mora biti predložen k PSUR; ključna informacija o varnosti, ki je osnova za SmPC
  - Spremembe (npr. nove kontraindikacije, previdnostni ukrepi in opozorila, NU, interakcije..) morajo biti jasno označene

## Vsebina PSUR (2)

- ❑ podatki o izpostavljenosti (metoda za izračun mora biti obrazložena in enaka v vseh PSUR)
- ❑ predstavitev in ocena posameznih primerov NU (vključno z opisom kriterijev za izbiro)
- ❑ NU predstavljeni v tabelah (line listings): npr. vsa spontana poročila, posebej literaturna poročila, poročila prejeta od CA....
- ❑ tabela s povzetki posameznih “line listings”, posebej za resne in ne-resne NU, za pričakovane in nepričakovane....
- ❑ analiza predstavljenih posameznih primerov (še posebej resnih primerov)

## Vsebina PSUR (3)

- ❑ podatki iz kliničnih preskušanj (nova preskušanja, na novo analizirana preskušanja, ciljana nova preskušanja, nova objavljena preskušanja, ...)
- ❑ druge informacije (informacije, ki se nanašajo na učinkovitost, zahteva za RMP)
- ❑ celokupna ocena varnosti (po organskih sistemih)
- ❑ zaključek (nanaša se na celokupno oceno varnosti oz razmerja med koristjo in tveganjem; predlog in obrazložitev sprememb)



## Projekt “work sharing”

- ❑ seznam učinkovin in originatorjev (tisti, ki je prvi pridobil dovoljenje za promet z zdravilom z zadevno učinkovino)
- ❑ na podlagi dogovora med organi, pristojnimi za zdravila in originatorjem sta določena:
  - EU-HBD (EU Harmonised Birth Day)
  - DLP (Data Lock Point-obdobje zbiranja podatkov)
- ❑ referenčna država članica za oceno PSUR (P-RMS ) pripravi oceno
- ❑ v postopku se odobri **ključna informacija o varnosti za učinkovino (CSP -Core Safety Profile)**–minimalna informacija, ki jo mora vsebovati SmPC
- ❑ originator mora uskladiti povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) z odobrenim CSP
- ❑ generike pozove k uskladitvi JAZMP

# Podroben opis sistema farmakovigilance (DDPS)

- ❑ del vloge za pridobitev DZP
- ❑ nanaša se na imetnika DZP
- ❑ struktura in vsebina definirani v Vol 9A:
  - podpisana izjava imetnika DZP, da ima vzpostavljen sistem, ki omogoča zbiranje neželenih učinkov zdravil in da ima na voljo osebo, odgovorno za farmakovigilanco (QPPV)
  - podpisana izjava QPPV, kontaktne informacije, CV
  - podatki o osebi, ki nadomešča QPPV v njegovi odsotnosti
  - navedba enot, ki so odgovorne za izvajanje farmakovigilančnih aktivnosti, povezave med njimi na EU in na globalni ravni ter njihove naloge
  - baze farmakovigilančnih podatkov in arhiviranje, varovanje, odgovornosti za upravljanje baze, skladnost z dogovorjenimi standardi, dokazilo, da ima QPPV dostop do EudraVigilance

## DDPS (2)

- diagram postopka obravnave poročil o neželenih učinkih iz različnih virov
- opis postopka obravnave poročil: zbiranje, vnos podatkov, kodiranje, klasifikacija, strokovna ocena, poročanje, kontrola kakovosti vnašanja, pridobivanje dodatnih informacij, odkrivanje dvojnikov poročil, 15-dnevno poročanje, elektronsko poročanje (E2B)
- opis postopka za pripravo PSUR
- zagotavljanje neprestanega spremljanja razmerja med koristjo in tveganjem, odkrivanje varnostnih signalov
- izobraževanje zaposlenih
- pogodbeni partnerji
- sistem upravljanja kakovosti, SOP za posamezne aktivnosti
- .....

# Načrt za obvladovanje tveganja (EU-RMP)

- ❑ Opis farmakovigilančnih aktivnosti, ukrepov za ugotavljanje, preprečevanje in **zmanjševanje tveganja, povezanega z zdravilom, na najmanjšo možno mero**, vključuje oceno učinkovitosti sprejetih ukrepov
  
- ❑ Nanaša se na zdravilo
  
- ❑ I. Del (varnostne specifikacije, redni farmakovigilančni načrt) in II. Del (ocena potrebe po uvedbi dodatnih aktivnosti za zmanjšanje tveganja in če je potrebno, načrt za zmanjšanje tveganja)
  
- ❑ RMP mora biti predložen v vlogah za pridobitev DZP z:
  - zdravilom z novo učinkovino
  - biološko podobnim zdravilom,
  - generikom/ zdravilom s hibridno dokumentacijo, kadar ima RMP referenčno zdravilo
  - kadar gre za pomembne spremembe (nova pot uporabe, sprememba odmerjanja, pomembne spr. v indikacijah...)

# Načrt za obvladovanje tveganja (EU-RMP)

## □ Dodatne aktivnosti:

- dodatna izobraževalna gradiva
- neposredno obveščanje zdravstvenih delavcev
- omejitev predpisovanja
- omejitev količine izdane na en recept in omejeno trajanje recepta
- obrazec za podpis bolnika pred začetkom zdravljenja
- vodenje registra bolnikov...

# Načrt za obvladovanje tveganja (RMP): izotretinoin - program zaščite pred zanositvijo

- ❑ izotretinoin (Roaccutane kapsule)
- ❑ indikacije: zdravljenje hujših oblik aken (kot so nodulocisticne ali konglobirane akne ali akne, ki povzročajo trajne brazgotine), odpornih na ustrezne standardne oblike zdravljenja s sistemskimi antibiotiki in lokalno terapijo
- ❑ **Zdravilo je teratogeno! Sprejet je program zaščite pred zanositvijo!**
- ❑ namenjen je:
  - zdravniku
  - farmacevtom
  - uporabnikom

# Izotretinoin – osnovni elementi programa

## □ Omejitev predpisovanja:

- dermatologi
- zdravilo je lahko predpisano in izdano za največ 30 dni zdravljenja
- veljavnost recepta 7 dni

## □ Izobraževalno gradivo za zdravnike, farmacevte in bolnike:

- navodilo zdravniku glede predpisovanja zdravila
- navodilo farmacevtu glede izdaje zdravila
- kontrolni listič za zdravnika pri predpisovanju zdravila ženskam v rodni dobi
- brošura za bolnika
- brošura o kontracepciji
- obrazec, ki ga podpiše bolnica ob pričetku zdravljenja, da je seznanjena s tveganjem teratogenosti in previdnostnimi ukrepi in da jih razume

## Praksa?

- Delovanje programa v praksi ?

### Kako doseči želeni učinek?

- povečati zavedanje zdravstvenih delavcev o pomembnosti upoštevanja programa
- poučiti bolnike – o pomembnosti učinkovite kontracepcije in da se zdravilo ne posoja prijateljicam, znankam...



## Obveščanje javnosti

- ❑ Obveščanje zdravstvenih strokovnjakov preko neposrednega obvestila za zdravstvene delavce (DHPC-Direct Healthcare Professional Communication):
  - vsebino odobri JAZMP
  - opozorilo na pisemski ovojnici: **Pomembno obvestilo o varnosti zdravila**
  - dogovorjena časovnica obveščanja in ciljne skupine
- ❑ Farmakon (SFD) - kratka obvestila o regulatornih ukrepih
- ❑ Spletna stran JAZMP <http://www.jazmp.si> (strokovna in širša javnost)
- ❑ [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net) –SmPC in PIL

# Sistem hitrega obveščanja (RAS-Rapid Alert System)

- ❑ **Sistem nujnega opozorila (RAS)** –sistem hitrega obveščanja med pristojnimi organi, kadar je potrebno takojšnje ukrepanje
- ❑ vzrok za RA je lahko:
  - sprememba razmerja med koristjo in tveganjem pri predpisani uporabi zdravila
  - neustrezna kakovost določenih serij zdravila
- ❑ omogoča takojšnje in enotne regulativne ukrepe v vseh DČ (glede na oceno stopnje tveganja za javno zdravje)



## NUI (Non urgent information in pharmacovigilance)

- ❑ izmenjava in zbiranje informacij v povezavi z varnostjo zdravil med državami članicami
- ❑ ne zahteva takojšnjega ukrepanja

## Delovna skupina za farmakovigilanco

- ❑ delovna skupina Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri EMEA
- ❑ spremlja in obravnava podatke o varnosti zdravil na ravni EU na predlog DČ, EK ali CHMP
- ❑ na podlagi ocene zbranih podatkov oblikuje priporočila in pripravi predloge o regulativnih ukrepih za čim bolj varno uporabo zdravil
- ❑ države članice implementirajo priporočila na nacionalni ravni

## Ukrepi

- na podlagi podatkov o varnosti zdravila in oceni razmerja med koristjo in tveganjem lahko JAZMP:
  - odvzame dovoljenje za promet z zdravilom
  - začasno odvzame dovoljenje za promet z zdravilom
  - prepove prodajo oziroma umakne s trga določeno serijo zdravila
  - uvede spremembe dovoljenja za promet: dopolnitev povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila z novimi kontraindikacijami, dodatnimi opozorili, sprememba odmerjanja, omejitev indikacij, omejitev predpisovanja

# Ukrepi (1)

## Odvzem dovoljenja za promet z zdravilom

- COX-2 selektivna protirevmatična zdravila: **rofekoksib** (Vioxx), kasneje tudi **lumirakoksib** (Prexige, Frexocel) in dopolnitev navodil za predpisovanje glede srčno-žilne varnosti ostalih koksibov (nove kontraindikacije, strožja opozorila in previdnostni ukrepi)
- **Rimonabant** (Acomplia):
  - dodatek k dieti in telesni dejavnosti za zdravljenje debelih bolnikov ali bolnikov s čezmerno telesno maso in spremljajočimi dejavniki tveganja
  - ukinitiv DzP: manjša učinkovitost v klinični praksi, kot je bilo pričakovano na podlagi kliničnih preskušanj pred izdajo DzP; večja pogostnost resnih psihiatričnih motenj (depresija), kot je bila ocenjena v preskušanjih in jih ni bilo možno ustrezno obvladati z ukrepi za zmanjšanje tveganja

## Ukrepi (2)

### □ Efalizumab (Raptiva):

- zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do hudo kronično psoriazozo s plaki, ki ne prenašajo ali se ne odzivajo na druga sistemska zdravila ali pa je njihova uporaba kontraindicirana
- poročila o resnih neželenih učinkih zdravila, vključno s potrjenimi primeri progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML)
- tveganje za PML, ki običajno vodi do resne prizadetosti bolnika ali smrti, je nesprejemljivo v primerjavi s psoriazozo, ki je zelo redko življenje ogrožajoča

## Ukrepi (3)

### Začasen odvzem dovoljenja za promet z zdravilom

- **Aprotinin (Trasylol):**
  - rezultati vmesne analize podatkov študije BART so pokazali večjo celokupno umrljivost v skupini bolnikov, ki je prejela aprotinin v primerjavi s skupino, ki je prejela aminokaprojsko ali traneksaminsko kislino; študija je bila prekinjena
  - Do končne analize podatkov se lahko zdravilo uporablja le v okviru sprejetih programov po skrbnem premisleku le v posameznih upravičenih primerih, kadar ni na voljo druge možnosti in kadar korist pri posameznem bolniku odtehta kakršnokoli tveganje
  - Dokončna odločitev o regulatornem statusu zdravila še ni sprejeta



## Ukrepi (4)

### Prepoved prodaje oziroma umaknitev določene serije zdravila s trga

#### □ Heparin:

- zaradi poročil o neželenih učinkih, kot sta globoka, za zdravljenje neodzivna hipotenzija in resne alergijske reakcije, vključno s smrtnimi primeri (v ZDA), je družba Baxter preventivno odpoklicala določene serije zdravila s trga
- izkazalo se je, da so reakcije posledica nečistot, ki jih je vsebovala učinkovina določenih dobaviteljev in jih z običajnimi metodami preverjanja niso odkrili
- uvedba novih analiznih metod za preverjanje heparina

## Ukrepi (5)

### Spremembe DzP

- ❑ **Nesteroidna protivnetna zdravila:** ocena srčno-žilne varnosti skupine NSAID in priporočila za varno uporabo
  - pri predpisovanju skrbna ocena tveganja za posameznika ob upoštevanju varnostnega profila izbranega NSAID
  - uporaba najnižjega še učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja

## Ukrepi (6)

### ❑ Moksifloksacin (Avelox)

- zaradi hepatotoksičnih učinkov in tveganja za bulozne kožne spremembe - omejitev indikacij +zdravilo 2. izbora;
- dopolnitev navodil glede dejavnikov tveganja za podaljšanje QT intervala
- strožja opozorila glede uporabe pri zdravljenju kolitisa, povezanega s *Clostridium difficile*...

## Ukrepi (7)

- ❑ Opozorila glede uporabe **antidepresivov** iz skupine selektivnih zaviralcev serotonina (SSRI) **pri otrocih in mladostnikih (niso indicirani za zdravljenje depresije**, se pa uporabljajo pri nekaterih drugih indikacijah v tej skupini) - ugotovljeno je povečano tveganje za pojav samomorilnega vedenja, samo-poškodovanja ali sovražnosti v tej populaciji, zato je potreben skrben nadzor
- ❑ opozorila tudi za **antiepileptike**: opaženo je malo povečano tveganje za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja – skrben nadzor in opozorilo bolnikom
- ❑ Priporočila za varno uporabo **nimesulida** (Aulin)-zaradi možnih resnih neželenih učinkov na jetra dopolnitev navodil za predpisovanje in omejitev trajanja zdravljenja brez prekinitve na največ 15 dni

## Ukrepi (8)

### ❑ **Rosiglitazon** (Avandia, Avandamet):

- zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2
- dopolnitev posebnih opozoril -zdravljenje bolnikov z že obstoječimi srčnimi boleznimi ni priporočljivo;
- nova kontraindikacija-bolniki z angino pectoris in nekaterimi vrstami miokardnega infarkta

### ❑ **Stroncijev ranelat** (Protelos):

- zdravljenje osteoporoze
- dodano opozorilo glede poročil o pojavu preobčutljivostnih sindromov, vključno z DRESS sindromom, ki je lahko usoden; v primeru pojava kožnega izpuščaja takoj prekiniti zdravljenje

## Ukrepi (9)

### Klopidrogel

- ❑ zavira agregacijo trombocitov in je indiciran za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z miokardnim infarktom, ishemično kapjo ali dokazano periferno arterijsko boleznijo ter pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom
- ❑ pomembno medsebojno delovanje (interakcija) med klopidogrelom in zaviralci protonske črpalke (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol in rabeprazol), kar zmanjša učinek klopidogrela
- ❑ klopidogrel naj se ne uporablja sočasno z zaviralci protonske črpalke, razen, kadar je to nujno potrebno

## Ukrepi (10)

### **Ketoprofen za dermalno uporabo**

- ❑ opozorilo glede fotosenzitivnih reakcij
- ❑ dermalno aplicirani ketoprofen lahko sproži tudi prolongirano fotosenzitivnost, možno po eni sami aplikaciji
- ❑ v času zdravljenja in še dva tedna po končanem zdravljenju se ne sme izpostavljati neposrednim sončnim žarkom in UV žarkom vključno s solarijem

## Koristne povezave

- ❑ <http://jazmp.si>
- ❑ <http://emea.europa.eu>
- ❑ <http://www.fda.gov/>
- ❑ <http://www.who.int/en/>
- ❑ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>
- ❑ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- ❑ <http://adisonline.com/reactions/Pages/default.aspx>
- ❑ <http://www.zdravila.net/>
- ❑ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/alfregister.htm>





**Hvala za pozornost!**  
**Vprašanja?**