

GYÓGYSZEREINK 45. 26–30. 1995.

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

GYÓGYSZERMELLÉKHATÁS-FIGYELÉS, -ÉRTÉKELÉS ÉS -ARCHIVÁLÁS AZ ORSZÁGOS GYÓGYSZERÉSZETI INTÉZETBEN*

ELEK SÁNDOR DR.

Az OGYI-ban 1977 óta folyik szervezett formában mellékhatás-figyelés, a korszerű értelemben vett mellékhatás-figyelés 1985-ben vette kezdetét, ekkor csatlakoztunk a WHO nemzetközeli mellékhatás-monitorozó hálózatához.

Jelen közleményben a szerző definiál néhány, a témával kapcsolatos fogalmat, majd ismerteti a mellékhatások figyelésének, értékelésének és archiválásának mai gyakorlatát.

Bevezetés

A gyógyszerkészítmények és a gyógyszereket szedők számának robbanásszerű növekedése miatt a mellékhatások kérdése mind egészségügyi-gyógyszeripari, mind társadalmi szempontból igen jelentőssé vált. Emiatt a gyógyszerbiztonság kérdéskörét, ennek keretében a mellékhatás-bejelentést napjainkban a legtöbb országban hatósági előírások szabályozzák.

A gyógyszerek biztonságossága és mellékhatásai, ill. azok gyakorisága és súlyossága között fordított az arányosság, minél kisebb számúak, minél enyhébbek egy adott gyógyszer mellékhatásai, minél jobban ismerjük mellékhatásait, biztonságos alkalmazására annál több a lehetőség. A mellékhatások megismerésére – viszonylag kisszámú önkéntesen és betegen – a törzskönyvezést, ill. forgalmazást megelőző I–III. fázisú klinikai vizsgálatok keretében, továbbá a törzskönyvezést, a széleskörű felhasználás engedélyezését követő IV. fázisú klinikai vizsgálatok során és a forgalombahozatalt követően nyílik lehetőség, ez utóbbi esetekben már nagyszámú gyógyszereszedő megfigyelése alapján. Következésképpen alapvető fontosságú, hogy a törzskönyvezés és forgalomba hozatal előtti klinikai vizsgálatok és az azt követő alkalmazás során minél több mellékhatás megfigyelésre kerüljön.

Hazánkban is előírás (Az Országos Gyógyszerészeti Intézet minőségi előírása: OGYI-P-51-1993; OGYIKözlemények 1993/3 szám), hogy minden mellékhatást, amelyet vizsgálók a gyógyszerek forgalmazását megelőző I–III. fázisú klinikai vizsgálatok során tapasztalnak, az észlelést követően, vagy a törzskönyvezési dokumentáció részeként jelenteni kell az OGYI-nak függetlenül attól, hogy a vizsgált készítmény végül forgalomba kerül, vagy sem. Másrészt, a

törzskönyvezést és a széleskörű alkalmazás engedélyezését követően (IV. fázis) az előállító köteles minden, a készítményre bármely forrásból bejelentett mellékhatást meghatározott időn belül az OGYI tudomására hozni.

Magyarországon 1977 óta folyik valamilyen formában mellékhatás-figyelés az OGYI-ban. Kezdetben ezt a munkát a gyógyszerfigyelő szolgálat, majd 1985 óta az Orvosbiológiai Főosztály keretében működő országos mellékhatás-figyelő egység (napjainkban osztály) látja el.

A továbbiakban ismertetjük a gyógyszer mellékhatás-figyelés, értékelés, archiválás jelenlegi gyakorlatát az OGYI-ban. Mielőtt azonban erre rátéménk, szükségesnek tartjuk néhány elnevezés, ill. fogalom tisztázását, meghatározását.

Elnevezések, fogalmak

Mellékhatásokra vonatkozó elnevezések

Adverz esemény: adott gyógyszerkészítmény alkalmazása kapcsán jelentkező kellemetlen tünet, amely nem feltétlenül áll oki összefüggésben a készítmény alkalmazásával.

Adverz reakció: adott gyógyszer alkalmazásával összefüggő, káros és nemkívánatos hatás, amely normál dózisok therapiás, profilaktikus, diagnosztikus, ill. fiziológiai folyamatokat módosító alkalmazása során jelentkezik.

Nem-várt adverz reakció: olyan adverz reakció, amelynek természete és súlyossága nem felel meg az alkalmazási előiratban leírtaknak, ill. amely a készítmény sajátosságai alapján váratlan.

Ismert mellékhatás: az alkalmazási előiratban, ill. klinikai vizsgálatokhoz ún. Investigator's Brochure-ban (a vizsgálók és a hatóság részére készített termékismertető) megjelölt mellékhatás.

* A szerkesztőbizottság felkérésére írt tanulmány

Ismeretlen mellékhatás: az alkalmazási előírásban, ill. klinikai vizsgálathoz ún. Investigator's Brochure-ban nem megjelölt mellékhatás.

Szignál: olyan jelentés, amely valamely gyógyszerkészítmény és adverz esemény eddig ismeretlen és dokumentálatlan oki összefüggésére utal. A szignál kialakításához (generáláshoz) általában több bejelentésre van szükség (az esemény súlyossága és a bejelentések értéke, minősége függvényében)

Adverz reakció oki összefüggésének mértéke

Biztos: olyan klinikai, laboratóriumi eltérés, amely a gyógyszer alkalmazása után elfogadható idővel jelentkezik és amely nem magyarázható betegséggel, más gyógyszerek, vegyszerek hatásával. A „biztos” kritériumot megerősíti, ha a gyógyszer-szedés abbahagyását követően megszűnik, mérséklődik az adverz reakció. Farmakológiailag és fenomenológiailag az eltérés meghatározott jellegű kell legyen, szükség esetén ez a gyógyszer-szedés újraindítását követő eltérés ismételt megjelenésével igazolható.

Valószínű: fentiekől annyiban különbözik, hogy nem kritérium a gyógyszer újraszedését követő eltérés ismételt megjelenése.

Lehetséges: olyan klinikai, laboratóriumi eltérés, amely a gyógyszer alkalmazása után elfogadható idővel jelentkezik, de amely betegséggel, más gyógyszerek, vegyszerek hatásával is magyarázható. A gyógyszer-szedés abbahagyását követően az eltérés megszűnése bizonytalan, vagy részleges.

Valószínűtlen: olyan klinikai, laboratóriumi eltérés, amely a gyógyszer alkalmazása után csak átmenetileg figyelhető meg (emiat az oki összefüggés nehezen megítélhető) és amely más gyógyszerek, vegyszerek, ill. betegség hatására is kialakulhat.

Feltételes: olyan adverz reakcióként bejelentett klinikai, laboratóriumi rendellenesség, amelynek megerősítésére további értékelésre és/vagy adatokra van szükség.

Értékelhetetlen: adverz reakcióként érkezett bejelentés, amely azonban hiányos, ellentmondó, nem megerősíthető adatokat tartalmaz.

Adverz reakció súlyossága

Súlyos jellegű mellékhatás: olyan eltérés, amely életveszélyes jellegű, ill. a beteg halálához vezet, rokkantságot, alkalmatlanságot okoz, kórházi kezelést, ill. meghosszabbított kórházi kezelést tesz szükségessé.

Súlyos mértékű mellékhatás: olyan eltérés, amelynek mérséklése, megszüntetése a gyógyszer-szedés megszakítását és aktív terápia bevezetését igényli, ill. amely mélyrehatóan károsítja az eltérésben érintett szervrendszert.

Egyéb elnevezések, fogalmak

Generikus készítmény: olyan gyógyszer, amely a szabadalmi védettség lejárta után kerül előállításra, és amelyek egyenértékűsége az adott országban már törzskönyvezett, eredetinek és/vagy referencia készítménynek tartható gyógyszerhez képest bizonyított.

Licensz készítmény: olyan gyógyszer, amelyet valamely gyártó az eredeti előállítótól kapott gyártási jog és előállítási eljárás alapján gyárt.

A gyógyszer születésnapja: azon időpont, amikor egy törzskönyvezett gyógyszer először kerül forgalomba a világ bármely pontján.

A gyógyszer kora: fiatal („új”) a gyógyszer jelen téma szempontjából, ha az első forgalombahozatal óta eltelt idő nem több, mint 3–5 év.

Naprakész biztonsági jelentés (NBJ): a Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 1992-ben megjelent irányelve alapján mindazon gyógyszerek esetében, amelyek 1992-ben, ill. azután kerülnek forgalomba, az előállító köteles időszakosan („új” gyógyszerek esetében félévente-évente, később egyre ritkábban) átfogó jelentésben ismertetni a készítményre vonatkozó újabb biztonságossági adatokat, ezen belül a mellékhatásokat. Az alkalmasint többszáz oldalas dokumentum alapvető része egy alkalmazási előírás, amely a javallatok, ellenjavallatok, mellékhatások, figyelmeztetések stb. aktuális nemzetközi helyzetét tükrözi.

Az adatzárási időpont az a határidő, amikor a rendelkezésre álló adatok alapján el kell készíteni az aktuális NBJ-t. Az adatzárási időpont és az NBJ kiadása közötti időtartam nem haladhatja meg a fél évet.

Bejelentőlap: az adverz reakció/adverz esemény bejelentésére szolgáló űrlap. Formailag, tartalmilag különbözhet az egyes törzskönyvezési hatóságok, gyógyszergyárak esetében, minimálisan azonban a következőkre hivatott válaszolni: a beteg azonosító jele, a bejelentő neve, gyanúsított gyógyszer(ek) neve, adagolásmód, dózis, első, utolsó alkalmazási nap, adverz reakció/adverz esemény jelentkezésének napja, lefolyás, a gyógyszer adásának oka. Az OGYI által rendszeresített és a gyógyszer-tárakban elérhető bejelentőlapot jelen közlemény végén mutatjuk be (lásd: Melléklet).

Gyógyszers mellékhatás-figyelés, -értékelés és -archiválás gyakorlata

A bevezetőben említett OGYI irányelvnek megfelelően az adott gyógyszer mellékhatásaival a törzskönyvezési dokumentáció értékelése, a klinikai kipróbálás, a forgalombahozatal során tett beje-

jelentések és az NBJ értékelése kapcsán foglalkozunk. Ennek során még nem törzskönyvezett, továbbá új, valamint licenz- és generikus készítmények, régebbi gyógyszerek mellékhatásait figyeljük, értékeljük, archiváljuk.

A klinikai kipróbálás során tapasztalt mellékhatásokról egyfelől a vizsgálók és a gyárak által küldött egyedi bejelentések, másrészt a vizsgálatokról készült összefoglaló jelentésekből szerzünk tudomást. Míg az egyedi bejelentések úgyszólván kivétel nélkül súlyos mellékhatásokról informálnak, a jelentésekben mind a súlyos, mind az egyéb mellékhatások szerepelnek. Az egyedi bejelentések figyelésével, archiválásával a későbbiekben foglalkozunk; hely hiányában most nem térünk ki a klinikai vizsgálati zárójelentésekben, törzskönyvezési dokumentációban és NBJ-ben megjelenő mellékhatások feldolgozására és értékelésére. Megjegyezzük, hogy értékes információtól esünk el azáltal, ha nem kapunk zárójelentést olyan gyógyszerek klinikai vizsgálatáról, amelyeket az előállító végül nem kíván törzskönyveztetni.

A továbbiakban részletesen szólnunk a klinikai vizsgálatok és a forgalombahozatal utáni (postmarketing) alkalmazás során tett bejelentésekről. E bejelentéseket vagy magánszemélyektől (elsősorban orvosoktól, gyógyszerészekről, ritkán nem-egészségügyi alkalmazottaktól), vagy az előállítóktól kapjuk OGYI vagy egyéb bejelentőlapon.

Bejelentések figyelése

Miután a központi iktatóban OGYI azonosító jelzést kapnak, a bejelentőlapok átkerülnek a figyelőosztályhoz. A lapokon szereplő személyi adatokat (beteg, bejelentő neve) bizalmasan kezeljük.

Gyakran a mellékhatás-bejelentőlap gyógyszer-mintával érkezik, azzal a kéréssel, hogy ellenőrizzük a minta minőségét kémiai, vagy egyéb szempontból (pl. pyrogenitás). Kémiai analízis céljából a mintát az intézet Gyógyszerminőségi Főosztályára továbbítjuk, a biológiai vizsgálat az OGYI Biológiai Osztályán történik.

A figyelési folyamat részeként elvégezzük a bejelentőlapok teljességre vonatkozó vizsgálatát. Nyilvánvaló, hogy minél több kérdés marad megválaszolatlanul az űrlapban, ill. minél félreérthetőbb az információ, annál nehezebb a bejelentést értékelni. Sajnos nagyon gyakori, különösen az ún. spontán (nem gyári) bejelentők részéről, hogy hiányos az adatszolgáltatás. Nem ritka, hogy a bejelentő és a beteg nevén, a gyanúsított gyógyszer és az észlelt eltérés megjelölésén kívül egyéb

adat nem szerepel. Ilyen esetekben hacsak lehetséges, felvesszük a kapcsolatot a bejelentővel és igyekszünk megtudni a hiányzó adatokat. Ez természetesen nem mindig sikerül és ez az eljárás rutinszerűen csak addig követhető, míg viszonylag alacsony a bejelentések száma.

Külön problémát jelentenek azok a bejelentések, amelyek a kettősvek elrendezésű klinikai vizsgálatokról érkeznek. Gyakran súlyos mellékhatásokról van szó, az előállító mégis úgy ítéli meg, hogy nem szükséges felbontani a kódot, ezért a mellékhatást konkrét gyógyszer megjelölése nélkül jelenti. Ilyenkor tájékozódunk, esetleg az előállítóval konzultálunk a részletekről, igényeljük az esetleges ok-okozati összefüggés tisztázását és a vizsgálat lezárását követően a részletes tájékoztatást. Ennek időpontjáig a bejelentést elkülönítve archiváljuk.

A továbbiakban számítógépen dolgozzuk fel az adatokat, az adatbevitel, adattárolás és adatvisszahívás egy, az intézetünkben kidolgozott program felhasználásával történik.

Az adatbevitel során ellenőrizzük, hogy a bejelentés nem duplikátum-e (előfordul ui., hogy az esetet a közvetlen megfigyelő, majd az előállító is jelenti, ráadásul kétféle űrlapon). Először beviszük a gyógyszer nevét, a gyártási számát, OGYI azonosítóját; ekkor a program jelzi, érkezett-e hasonló név, gyártási- és OGYI-szám szerinti bejelentés.

Ezt követően eldöntjük, hogy a bejelentőlap adatai, vagy saját megítélésünk alapján szükséges-e valamilyen vizsgálat elvégzése (pl. mellékelt gyógyszer minta minőség szerinti, vagy pyrogen hatásra, sterilitásra irányuló vizsgálata). Ha igen, elvégezzük ezeket a vizsgálatokat. A bejelentések értékelésére ezután kerül sor.

Értékelés

- Az értékelés során azt vizsgáljuk, hogy
- a bejelentett reakció összefüggésbe hozható-e az alkalmazott gyógyszerrel, ha igen, milyen mértékű az oki összefüggés;
 - a bejelentett reakció összefüggésbe hozható-e a készítmény minőségi hibájával;
 - a bejelentett reakció ismert, vagy ismeretlen;
 - milyen egyéb következtetés vonható le a bejelentésből (pl. interakciós, farmakogenetikai háttér, nem-, életkori, betegséggel való esetleges összefüggés);
 - szükséges-e valamilyen intézkedés.
- Fenti kérdések megválaszolásában a következők nyújtanak segítséget

A mellékelt gyógyszerminták minőségi és egyéb vizsgálata

A minőségi hiba (pl. bomlás, kicsapódás) számos reakció magyarázatául szolgálhat. Hasonlóképpen a pyrogenitás pozitív eredménye is megmagyarázhatja a bejelentett reakciót.

OGYI adatbank

Megvizsgáljuk, hogy érkezett-e az OGYI-hoz hasonló bejelentés, ezek értékelése milyen eredményre vezetett.

WHO adatbank

Intézetünk része a nemzetközi mellékhatás-figyelő tevékenységnek, melynek központja a svédországi Uppsalában van. Több, mint 10 éve oda érkeznek be a társországo kból évente mintegy 150 000 bejelentés, ott történik e bejelentések különböző szempontok (pl. szignál generáció) szerinti feldolgozása. Az uppsalai központ több szolgáltatást nyújt a társországo kb törzskönyvezési hatóságai részére: egyrészt évente megküldi az egyes gyógyszerekre beérkezett mellékhatások szervrendszerek, ezen belül gyakoriság szerinti feldolgozását, másrészt közvetlen, vagy közvetett hozzáférést biztosít a számítógépes adatbankhoz, a feldolgozott adatokhoz. A magyarországi bejelentések értékelésében felbecsülhetetlen értékű ez az együttműködés.

Preklinikai dokumentáció

A bejelentett reakció értelmezésében értékes támpontul szolgálhatnak a preklinikai (farmakológiai, toxikológiai, kinetikai) megfigyelések.

Irodalmi adatok

A szakirodalomban, releváns kézikönyvekben (pl. Martindale, Physician's Desk Reference, Rote Liste) fellelhető adatok legtöbb esetben nélkülözhetetlen elemei az értékelésnek.

Hatósági értesítők

Hazánk tagja a Pharmaceutical Evaluation Report Scheme (PER) nevű nemzetközi együttműködésnek, melynek lényege, hogy kérés esetén a tagországok törzskönyvezési hatóságai kölcsönösen egymás rendelkezésre bocsátják gyógyszerek törzskönyvezési dokumentációjának értékelését (ezzel elősegítik a törzskönyvezési eljárás lerövidítését), tájékoztatják egymást mellékhatásokkal, minőségi hibákkal kapcsolatos intézkedésekről. Nyilvánvaló, hogy ezek a tájékoztatások rendkívül értékesek lehetnek a hazai bejelentések értékelésében és a szükséges intézkedések kidolgozásában.

Szakértők, szakértői bizottságok

Bizonyos esetekben a gondos elemzés ellenére sem tudjuk a bejelentést értelmezni. Ilyenkor az OGYI szakértőket kér fel a közreműködésre, vagy az anyagot

véleményezésre felterjeszti az Egészségügyi Tudományos Tanácshoz.

Előállítókkal történő konzultáció

Előfordul, hogy az előállító bevonása az értékelésbe értékes új adatokkal szolgál, amelyek birtokában kialakítható az állásfoglalás.

Állásfoglalás, intézkedés

A fentiek alapján legtöbb esetben állást foglalhatunk az Értékelés-i fejezet elején említett kérdésekben. Az állásfoglalást követő intézkedés többféle lehet:

- A bejelentett reakció ismertségét, viszonylag enyhe jellegét figyelembe véve nem tartunk szükségesnek intézkedést, csupán tároljuk adatbankunkban a bejelentési adatokat.
- Főleg önkéntes bejelentések esetében levélben tájékoztatjuk a bejelentőt állásfoglalásunkról és a tervezett/megtett intézkedésekről, egyben megköszönjük a bejelentő együttműködését.
- Tájékoztatjuk az előállítót az elhatározott intézkedésről (a termék értékesítésének felfüggesztése, törzskönyvből való törlése, enyhébb esetekben a mellékhatásokra történő figyelemfelhívás – OGYI Értesítők, Tisztigyógyszerészeti hálózat gyorsinformációs szolgálata, Gyógyszereink, ill. egyéb írásbeli úton).
- Az OGYI végrehajtja, közzéteszi a fenti intézkedést.
- A jelentősebb mellékhatásokat, az azokkal kapcsolatos állásfoglalást és intézkedést az OGYI saját gyógyszerismertető hálózata útján szóban, ill. a GYIS-Híradó útján írásban is igyekszik minél szélesebb körben megismertetni a hazai gyógyszerész- és orvostársadalommal.

Mellékhatás bejelentésekkel kapcsolatban az OGYI számos intézkedést fogantatott, példaképpen említjük az Endocystobil, Uromiro, egy bolgár gyártmányú ampicillin készítmény, a Tetran injekció forgalomból való kivonását, az Arteparon, Rumalon készítmények forgalmazásának felfüggesztését. Az utóbbi két készítmény említése azért is tanulságos, mert az egyik esetében a forgalmazás magyarországi felfüggesztésére külföldi mellékhatás-bejelentések kapcsán, az ezzel kapcsolatos PER értesítés nyomán került sor, a másik esetében pedig fordított volt a helyzet, vagyis a PER körlevélben ismertetett magyarországi mellékhatások és az azzal kapcsolatos intézkedés nyomán történt meg külföldön a készítmény forgalmazásának felfüggesztése.

Archiválás

Miután elvégeztük az esetleges vizsgálatokat (minőségi, pyrogenitási stb.), kialakítottuk a bejelentett

mellékhatásra vonatkozó álláspontunkat, ill. megtettük a szükséges intézkedést, az ügyet lezárjuk. Az elvégzett vizsgálatok eredményét, az ügy lezárásának időpontját hozzáadjuk a már korábban számítógépe-

sen rögzített információkhoz. Az összegyűlt papírdokumentációt megőrizzük.

Sándor Elek: *Monitoring, evaluation and archiving of adverse reactions in National Institute of Pharmacy*

Közlésre érkezett: 1995. január 10.
Elek Sándor dr., Budapest V. Pf. 450. 1372

BEJELENTÉS
FELTÉTELEZHETŐEN GYÓGYSZER OKOZTA MELLÉKHATÁSRÓL
(Az adatok a bejelentőre, a betegre és az OGYI-ra nézve bizalmasak)

A beteg neve:

Életkora: Neme: Testtölye:

Az észlelt MELLÉKHATÁS

Tüneteinek leírása:

Megjelenésének ideje:

Megszűnésének ideje:

A mellékhatásért gyanúsítható GYÓGYSZERÉK neve és gyártási száma*	Napi dózis, alkalmazási mód	A kezelés kezdete / vége	A gyógyszer adásának oka betegség / tünet

* = az egyidejűleg adott egyéb gyógyszereket, gyógytermékeket is kérjük feltüntetni!

Szükséges volt-e a gyógyszer megvonása? Igen Nem

A gyógyszer megvonása után a tünetek megszűntek? Igen Nem

A gyógyszer újradaása után a tünetek megjelentek? Igen Nem

A mellékhatások KEZELÉSE:

KIMENEIÉLE: gyógyult következményekkel gyógyult és pedig:

kezelés alatt áll

nem ismert meghalt dátum:

Megjegyzések: (releváns anamnesztikus adat gyógyszerallergia stb.)

A BEJELENTŐ adatai:

Neve:

Telefon:

Munkahelye címe:

Dátum:

Aláírás:

Kérjük, hogy a jobb gyógyszerinformáció, a racionálisabb ellátás és az előny/hátrány arány jobb hazai felmérése érdekében jelentsen be bármely Ön által észlelt feltételezhetően gyógyszer vagy gyógytermék okozta mellékhatást függetlenül attól, hogy az ismert-e vagy sem

Különösen fontos a súlyos következményekkel járó, az újonnan bevezetett gyógyszer által okozott, a gyógyszer alkalmazási előírásában nem szereplő, vagy esetleg gyógyszer interakció következtében jelentkező mellékhatás bejelentése.