

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

Настоящото методично указание определя реда за съобщаване на нежелани лекарствени реакции (НЛР) от медицинските специалисти към Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ), съгласно изискванията на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), публикуван в ДВ бр.31 на 13.04.2007 г. и последващи изменения 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. бр.24 на 04.03.2008 г.

Методичното указание съдържа:

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

### **1. 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).

В съответствие с чл. 4. (1) от Наредба № 2, гражданите следва да съобщават на медицинските специалисти нежеланите лекарствени реакции при употреба на лекарствени продукти.

## 2. 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

разрешенията за употреба на лекарствени продукти в Р. България са публикувани на Интернет страницата на ИАЛ в рубриката Информация за медицинските специалисти/Лекарства:

[http://www.bda.bg/index.php?option=com\\_content&view=article&id=70&Itemid=81&lang=bg](http://www.bda.bg/index.php?option=com_content&view=article&id=70&Itemid=81&lang=bg)

EPAR (**European public assessment report**)-Европейски публичен оценъчен доклад, който се публикува на страницата на ЕМА (<http://www.ema.europa.eu>) за лекарствените продукти получили разрешение от Европейската Комисия по централизирана процедура.

**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.

### **3. УКАЗАНИЕ ЗА НАЧИНИТЕ, ПО КОИТО МОЖЕ ДА БЪДЕ НАПРАВЕНО СЪОБЩЕНИЕ ЗА ПОДОЗИРАНА НЛР.**

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 № 2/04.03.2008 г.

Изпълнителната агенция по лекарствата разпространява адресиран, самозалепващ 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:**

**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 предходните 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.

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

<b>Нежелани лекарствени реакции (НЛР) кратко описание:</b>	<b>Продължителност на НЛР:</b>	
	от: (дд,мм,гггг)	до: (дд,мм,гггг)

Подозирани/и лекарствен/и продукт/и:		Дневна доза	Начин на приложение	Продължителност на приложението:		Показания:
Търговко име/ ПРУ	лек.форма/доза единица			от: (дд,мм,гггг)	до: (дд,мм,гггг)	

<b>Други лекарствени продукти:</b>						

<p><b>Подозираният лекарствен продукт е:</b></p> <input type="checkbox"/> спрян <input type="checkbox"/> лечението продължава <input type="checkbox"/> намалена доза <input type="checkbox"/> неизвестно	<p><b>НЛР е довела до:</b></p> <input type="checkbox"/> хоспитализация <input type="checkbox"/> удължаване на хоспитализацията <input type="checkbox"/> животозастрашаващо състояние <input type="checkbox"/> вродени аномалии <input type="checkbox"/> друго с медицинска значимост/ изискващо интервенция <input type="checkbox"/> нищо от изброените	<p><b>Исход от НЛР:</b></p> <input type="checkbox"/> оздравял без последствия: <ul style="list-style-type: none"> <li>НЛР е лекувана</li> <li>НЛР не е лекувана</li> </ul> <input type="checkbox"/> оздравял с последствия <input type="checkbox"/> лечението(на НЛР) продължава <input type="checkbox"/> неизвестен <input type="checkbox"/> смърт-дата
<p><b>Предходна употреба на същия лекарствен продукт/активно вещество:</b></p> <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> неизвестно		

**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:  
 Телефон:

Адрес:  
 Дата:

2. Възможно е директно попълване on-line на формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции, достъпен на Интернет страницата на ИАЛ:

[http://www.bda.bg/images/stories/yellow\\_form/yellow\\_form.html](http://www.bda.bg/images/stories/yellow_form/yellow_form.html)

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

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

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

4. 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](mailto:pharmacovig@bda.bg)**

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

#### **4. ПОПЪЛВАНЕ НА ФОРМУЛЯРА ЗА НЛР.**

За да бъде прието за валидно дадено съобщение за НЛР е важно правилното попълване на формуляра 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*.

**Подозирани/и лекарствени/и продукти/и** - попълва се **търговското име на лекарствения продукт и името на притежателя на разрешението за употреба**. 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.

За ваксини и биологични продукти, както и за лекарствени продукти, за които има съмнение за отклонение в качеството се попълва и партидният номер.

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

Полето **показания** се отнася за показанията, за които е прилаган заподозреният 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 **“Подозирани/и лекарствени/и продукти/и”** 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 **“Подозирани/и лекарствени/и продукти/и”**.

**„Подозираният лекарствен продукт е”;**

- „НЛР е довела до“;
- „Изход от НЛР“;
- „Предходна употреба на същия лекарствен продукт/активно вещество“;
- ”Коментар (анамнестични данни, алергии, лечение на 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 Изпълнителна 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.

### 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 предходните 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): XXX	Възраст: 48 г.	Пол    × М <input type="checkbox"/> Ж
-------------------------	----------------	---------------------------------------

Нежелани лекарствени реакции (НЛР) <i>кратко описание:</i> Пациентът е получил: световъртеж около двадесет минути след прием на една таблетка XXX, 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.	Продължителност на НЛР:	
	от: (дд,мм,гггг) 20.02.2009 г.	до: (дд,мм,гггг) 21.02.2009 г.

Подозрян/и лекарствен/и продукт/и:		Дневна доза	Начин на приложение	Продължителност на приложението:		Показания:
Търговко име/ ПРУ	лек.форма/доза единица			от: (дд,мм,гггг)	до: (дд,мм,гггг)	
Търговко име XXX (еналаприл)/ ПРУ XXX	Табл. 5 mg	1 табл. еднократно	Перорален	20.02.2009 г.	20.02.2009 г.	Есенциална артериална хипертония
<b>Други лекарствени продукти:</b>						
Търговко име XXX (верапамил)/ ПРУ XXX	Табл. 120 mg	2x1 табл.	Перорален	03.03.2008 г.	Продължава	Есенциална артериална хипертония

**Подозираният 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:** XXX  
Специалност: XXXXX  
Телефон: XXXXX

Адрес: XXXXX  
Дата: 23.02.2009

**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.

## **5. 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, прегънете на две равни части и залепете двата края. Така се получава адресиран до 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 дори и в случаите когато лекарственият продукт е употребен в противоречие с изискванията за употреба в одобрената кратка характеристика на продукта.

Свързаните с приложението на ваксини нежелани реакции се съобщават според изискванията на Наредба № 15 от 12 май 2005 г. за имунизациите в Република България (Издадена от Министерството на здравеопазването, обн. ДВ. бр.45 от 31 Май 2005 г., и последващи изменения).

За лекарствените 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

## **6. ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНФИДЕНЦИАЛНОСТ ПРИ БОРАВЕНЕТО С ПРЕДОСТАВЕНАТА 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.

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

## **8. ЗНАЧЕНИЕ НА СЪБРАНАТА ИНФОРМАЦИЯ И КРАТКА ИСТОРИЯ НА ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ.**

Съобщаването от медицинските специалисти за подозирани НЛР, свързани с употребата на лекарствени продукти е въведено за пръв път през 1964 г. във

Великобритания, чрез така наречената “Система на жълтата карта”. И днес много страни в света, 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 **подозирани** 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.