



## VEILEDNING - INNHOLD OG UTFORMING AV BIVIRKNINGS-AVSNIITT

Denne veiledningen er et supplement til "A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)- September 2009" og representerer Legemiddelverkets tanker knyttet til disse problemstillingene på det nåværende tidspunkt.

### 1. Hvilke spontanrapporterte bivirkninger skal være med i preparatomtalen

- Bivirkninger med etablert årsakssammenheng
- Dessuten skal følgende momenter vurderes:
  - Klinisk relevans
  - Alvorlighetsgrad
  - Antall rapporter

Det er ikke hensiktsmessig å ta med alle spontanrapporterte bivirkninger, det er viktig å være selektiv i vurderingen av hvilke bivirkninger som tas opp i listen. Husk: bivirkninger som i prinsipp er like som for eksempel "døsighet, søvnighet, somnolence, trøtthet" skal grupperes til én bivirkning, for eksempel "søvnighet".

### 2. Frekvensbestemmelse av spontanrapporterte bivirkninger

- Frekvenskategori ikke kjent:

Spontanrapporter er i utgangspunktet ikke egnet for frekvensbestemmelser og bør plasseres i frekvenskategorien "ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)".

- "Rule of three":

I siste revisjon av "A Guideline on SmPC" åpnes det for å frekvensberegne spontanrapporterte bivirkninger basert på "Rule of three". Denne beregningen angir det øvre 95 % konfidensintervall for en bivirkning som ennå ikke har forekommet i egnete kliniske studier. Deretter forekommer bivirkningen sannsynligvis hos færre enn 1 i X/3.

*(X representerer antall pasienter i egnete kliniske studier hvor bivirkningen kunne ha blitt sett. Dette vil si at dersom en bivirkning ikke har forekommet hos for eksempel 100 pasienter kan det sies med 95 % sikkerhet at sannsynligheten for en slik bivirkning er maksimalt 3 %)*

- Dersom antallet pasienter i kliniske studier er lavt, kan en spontanrapportert bivirkning få en uforholdsmessig høy frekvens sammenlignet med bivirkninger oppført fra kliniske studier. MT-innehaver bør gjøre en vurdering om det er hensiktsmessig med å angi frekvens i slike tilfeller.
- Det bør tydelig fremgå at disse bivirkningene er hentet fra spontanrapporteringsystemet og på hvilken måte frekvensen er bestemt (se avsnitt 3. "Utforming av avsnitt 4.8").

### **3. Utforming av avsnitt 4.8**

Det bør det tydelig fremgå hvilket grunnlag de ulike bivirkningene er inkludert på, slik at bivirkninger fra kliniske studier enkelt kan differensieres fra spontanrapporterte bivirkninger.

Bivirkningsavsnittet kan organiseres på følgende ulike måter for å tydeliggjøre dette:

- Alternativ A: To tabeller
  - 1 tabell for bivirkninger fra kliniske studier
  - 1 tabell for spontanrapporterte bivirkninger
- Alternativ B: Én tabell som dekker bivirkninger fra både kliniske studier og spontanrapportering
  - Bivirkninger fra kliniske studier i beregnet frekvenskategori
  - Spontanrapporterte bivirkninger i frekvenskategori ”ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)”. Hvis en annen frekvenskategori brukes må bivirkningen markeres og nærmere beskrivelse på hvilken måte frekvensen er bestemt angis i fotnote.
- Alternativ C: Tabell og tekst:
  - 1 tabell for bivirkninger fra kliniske studier
  - Spontanrapporterte bivirkninger føres ikke opp i tabellen, men omtales i separat tekst under tabellen. Det kan gis en nærmere beskrivelse av de enkelte bivirkninger, for eksempel alvorlighetsgraden og antatt hyppighet.

### **4. Bivirkningsavsnittet for eldre preparater**

For eldre preparater kan det ofte være vanskelig å dokumentere bivirkningsfrekvenser fordi mye av kunnskapen om legemidlet er dannet gjennom erfaring med bruk av preparatet og at gamle kliniske studier ikke oppfyller dagens krav. Ettersom bivirkninger som søkes inkludert i 4.8 i dag vurderes etter strengere krav enn bivirkninger som ble oppført på et tidligere tidspunkt, kan det oppstå en uheldig ubalanse mellom frekvensen på nylig rapporterte bivirkninger og frekvensen på bivirkninger rapportert tidligere. Det anbefales derfor å gjøre følgende:

- Ved innsetting av en ny bivirkning gjøres det en total revurdering av hele bivirkningsavsnittet
- Dersom det ikke finnes grunnlag for å frekvensbestemme bivirkningene (også de som allerede er oppført), settes alle i frekvenskategorien ”ikke kjent” (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
- Det bør gis informasjon i innledningen av 4.8 om hvorfor frekvensberegning ikke er gjort.
- Det kan gis nærmere beskrivelse av utvalgte bivirkninger i tekst under bivirkningstabellen.
- Der alle bivirkninger settes til ”ikke kjent” frekvens er det svært viktig å gjøre en nøye vurdering av hvilke bivirkninger skal være med i preparatomtalen (se avsnitt 1). Det kan være hensiktsmessig å omtale slike bivirkninger i tekstformat istedenfor tabell (se også avsnitt 3, alternativ C).