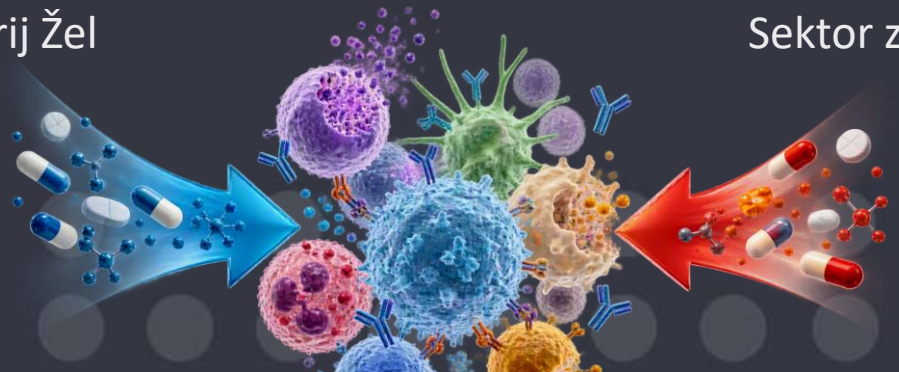
Neželeni učinki zdravil in imunotoksičnost

Adverse drug reactions and immunotoxicity

8. kongres Slovenskega toksikološkega društva, 22.10.2026

Jasmina Klopčič, Jurij Žel

Sektor za farmakovigilanco



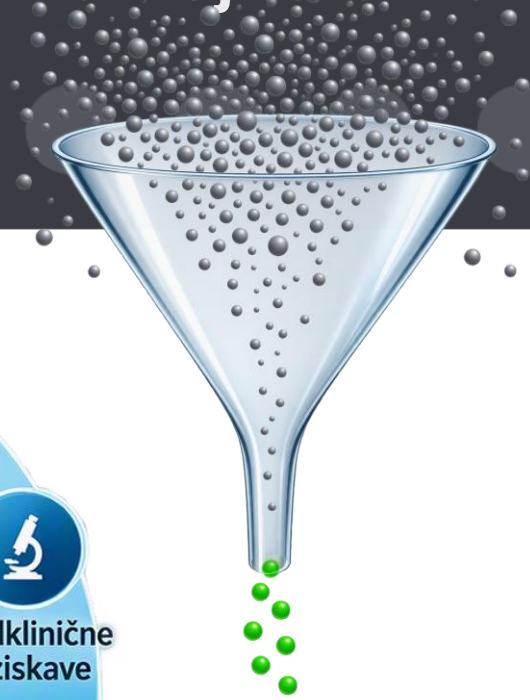
Imunotoksičnost?

Immunotoxicity is, for the purpose of this guideline, defined as unintended immunosuppression or enhancement. Drug-induced hypersensitivity and autoimmunity are excluded.

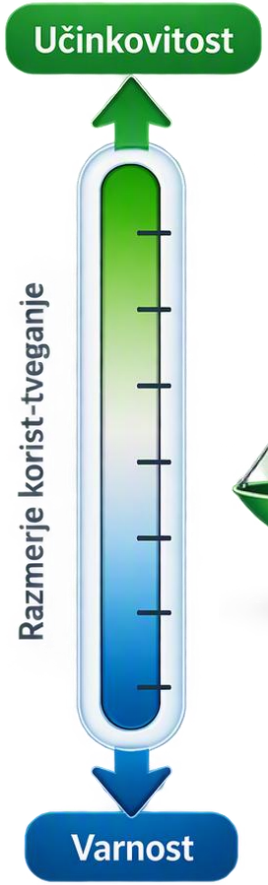
Immunotoxicity can be defined as any adverse effect on the immune system that can result from exposure to a range of environmental agents, including chemicals. It encompasses studies of various immune pathologies, including allergy, immune dysregulation (suppression or enhancement), autoimmunity and chronic inflammation.

Immunotoxicity is, for the purposes of this guidance, defined as unintended immunosuppression or stimulation (including hypersensitivity), which can include adverse effects of exaggerated pharmacology of pharmaceuticals that are intended to act as immunomodulators

Razvoj zdravila









Tipi neželenih učinkov glede na mehanizem oz. okoliščine njihovega pojava in imunotoksičnost*



- A (Augmented – povečani/ojačani)
- B (Bizarre – nepredvidljivi/bizarni)
- C (Chronic – kronični)
- D (Delayed – zapozneli)
- E (End of use / Withdrawal – odtegnitveni)

Za lažje razumevanje mehanizmov, ki vodijo do pojava neželenih učinkov, sta Rawlins in Thompson neželene učinke glede na mehanizem delovanja razvrstila v tip A in tip B. Nadalje obstajajo še tipi C, D in E, ki predstavljajo neželene učinke glede na okoliščine njihove pojavnosti.

*Rawlins-Thompsonova klasifikacija

A (Augmented – povečani/ojačani) 85-90%

Povezani s farmakološkim delovanjem, predvidljivi, od odmerka odvisni, imajo nizko smrtnost, običjano ugotovljeni pred pridobitvijo DzP

So lahko posledica:

- **prekomernega učinka na primarni farmakološki tarči** (npr. hipotenzija po antihipertenzivu, bradikardija po antagonistih adrenergičnih receptorjev beta)
- **delovanja na neciljne farmakološke tarče** (npr. zaprtje zaradi morfina, draženje prebavil z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), izpadanje las zaradi kemoterapije, sekundarne okužbe pri imunosupresivih),
- **interakcij med zdravili** (npr. depresija dihanja zaradi sočasne uporabe opioida in benzodiazepina).

B (Bizarre – nepredvidljivi/bizarni)

Niso povezani s farmakološkim delovanjem, nepredvidljivi, niso od odmerka odvisni, lahko so življenje ogrožajoči in celo povzročijo smrt, pogosto ugotovljeni po pridobitvi DzP

- **Alergijske/preobčutljivostne reakcije** **6-10 %**

Gre za imunsko posredovane reakcije, med katere sodijo vsi štirje tipi preobčutljivostnih reakcij po Gell–Coombs klasifikaciji:

  - takojšnje, anafilaktične reakcije, posredovane z IgE protitelesi (tip I, npr. anafilaksija po antibiotiku),
  - citotoksične reakcije, posredovane s protitelesi IgG ali IgM (tip II, npr. s heparinom povzročena trombocitopenija, HIT),
  - reakcije, posredovane z odlaganjem imunskih kompleksov (tip III, npr. vaskulitis pri fenitoinu) in
  - zapoznele, z limfociti T posredovane reakcije (tip IV, npr. Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza po uporabi alopurinola)

- **Pseudoalergijske/anafilaktoidne, idiosinkratične, druge imunološke reakcije**

*Rawlins-Thompsonova klasifikacija

C, D, E



- **C (Chronic – kronični, dlje časa trajajoči)**

povezani s kumulativnim odmerkom, dolgotrajni

- **D (Delayed – zapozneli)**

pojavijo se dlje časa po izpostavljenosti zdravilu

- **E (End of use / Withdrawal – odtegnitveni)**

povezani z odtegnitvijo zdravila

*Rawlins-Thompsonova klasifikacija


Razvoj
Predklinične raziskave
Klinična preskušanja
Odobritev
Spremljanje v obdobju trženja
ZDRAVILO
Farmakovigilančne aktivnosti
skozi življenjski cikel zdravila

Klinična preskušanja (RMS, MSC, saMS)

AT IT HR SI

Odobritev I/II

- Kakovost
- Neklinični del
- Klinični del (protokol)
  - Zasnova preskušanja
  - Varnost
  - Statistika

Potek

- Screening profile
- SUSAR
- ASR
- obvestila

konec

- Varnost
- Rezultati

Ukrepi

CTIS public

Kolikokrat je poročana imunotoksičnost v Sloveniji?

Filter on drug, reaction, patient age, patient sex

Slovenia | Global view

PT: Immunotoxicity | Country: Slovenia | Duplicate scope: De-duplicated

0 cases match your background and filter

- LLT
  - LLT Immunotoxicity
    - PT Immunotoxicity
      - HLT Immune and associated conditions NEC
        - HLGT Immune disorders NEC
          - SOC Immune system disorders
      - HLT Poisoning and toxicity

poročanje | procesiranje | vnos

Poročevalec	**Janez Novak**
Bolnik	J.N.
Dogodek	Stivens-Johanson sindrom ;)
Zdravilo	Paracetamol

- LLT Atypical Stevens-Johnson syndrome
- LLT Photoinduced Stevens-Johnson syndrome
- LLT Stevens Johnson reaction
- LLT Stevens Johnson syndrome
  - PT Stevens-Johnson syndrome
    - HLT Allergies to foods, food additives, drugs and other chemicals
      - HLGT Allergic conditions
        - SOC Immune system disorders
    - HLT Bullous conditions
      - HLGT Epidermal and dermal conditions
        - SOC Skin and subcutaneous tissue disorders
    - HLT Inflammatory disorders following infection
      - HLGT Ancillary infectious topics
        - SOC Infections and infestations
    - HLT Poisoning and toxicity
      - HLGT Exposures, chemical injuries and poisoning
        - SOC Injury, poisoning and procedural complications
- LLT Stevens Johnson type reaction
- LLT Stevens-Johnson syndrome
- LLT Syndrome Stevens-Johnson

- Validacija poročila
- Kodiranje
- Ocena resnosti
- Ocena pričakovanosti
- Ocena vzročnosti (pravilnost diagnoze?)
- Pridobivanje dodatnih informacij
- Prepoznavanje posebnih situacij



Primer: Stevens Johnsonov sindrom

NUZ | Signal | Ukrep

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

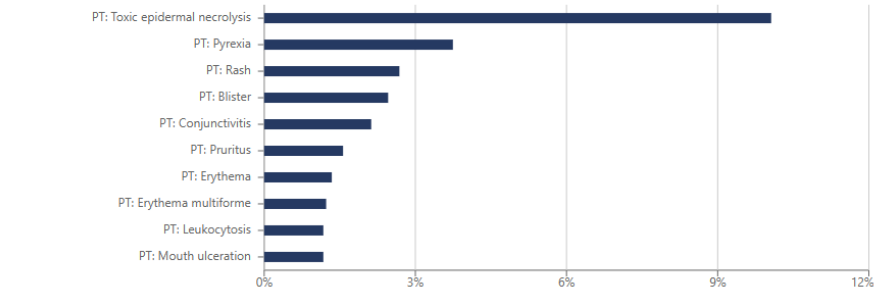
Create and send ICSRs | WEB Trader | ICSRs | Post | MedDRA | ICSR Download

VigiLyze Agency for medicinal products and medical devices — Quantitative

Filter on drug, reaction, patient age, patient sex | Filter | Clear filters

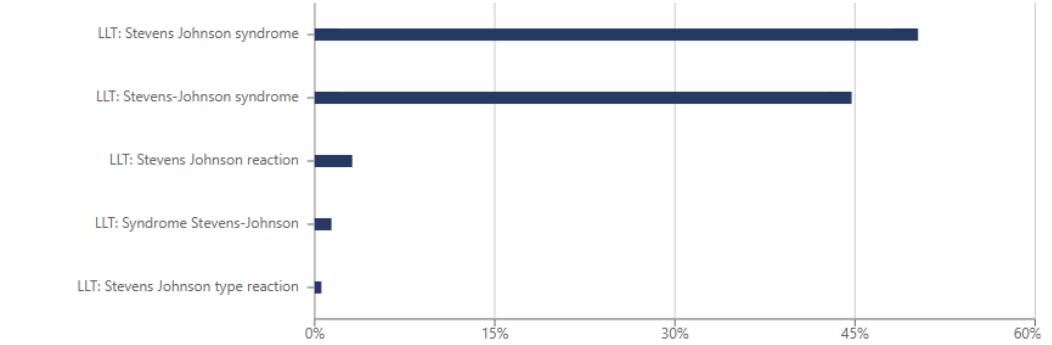
AI: Paracetamol | *PT:* Stevens-Johnson syndrome | *Country:* Slovenia | *Duplicate scope:* De-duplicated

Co-reported preferred terms (MedDRA)



Show more

Reaction (MedDRA)



ADR reports

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Disclaimer: baza Vigilyse

Primer: Stevens Johnsonov sindrom

NUZ | Signal | PSUR | Ukrep

PT: Pneumonitis — AI: Paracetamol

Filter-based disproportionality values
Calculated based on the current Drug and Reaction filter settings

$N_{observed}$	$N_{expected}$	N_{drug}	$N_{reaction}$	IC_{025}	IC

SI -> n=0
Global -> n=24

PT: Stevens-Johnson syndrome — AI: Paracetamol



IC_{025}	IC
3.4	4.2

SI ->

IC_{025}	IC
0.6	2.6

Global ->

IC_{025}	IC
2.3	2.4

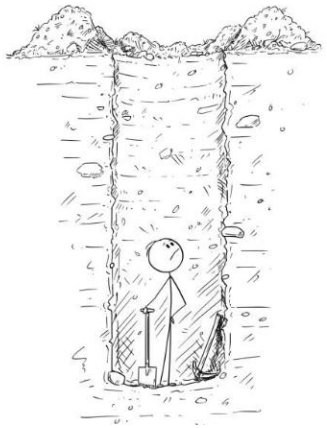
Primer: Stevens Johnsonov sindrom

NUZ → **Signal** → Ukrep

- Strength of association
- Consistency
- Specificity
- Temporality
- Biological gradient (dose-response relationship)
- Plausibility
- Coherence
- Experiment
- Analogy

AI: Paracetamol | PT: Stevens-Johnson syndrome | Country: Slovenia | Duplicate scope: De-duplicated

Overview | Cases | Disproportionality | Related investigations (9)



Paracetamol	Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)	03-06 February 2014 PRAC meeting minutes	Yes

PRAC signal list

Disclaimer: baza Vigilyse

Možni farmakovigilančni ukrepi

NUZ

- Posodobitev podatkov o zdravilu (SmPC in navodilo za uporabo), sledljivost
- Sprememba načina izdaje zdravila, velikost pakiranja, omejitev pri izdaji
- Za določen tip NUZ specifični "follow up vprašalniki" (DzP, RMP)

Dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganj

- DHPC (neposredno obveščanje zdr. delavcev)
- Izobraževalna gradiva
- Nadzorovan dostop
- Programi za preprečevanje nosečnosti
- Dodatne študije
- Odvzem DzP

Signal

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Datum: 08. oktober 2026

Številka dopisa: 031-NHH/2026

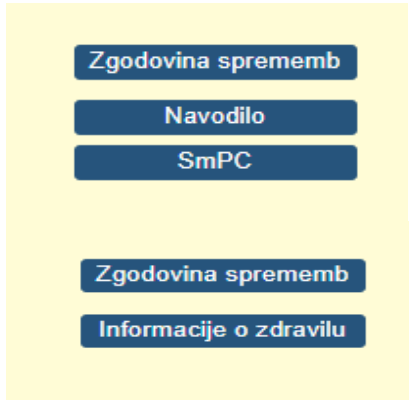
Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce

KARTICA ZA BOLNIKA

različica 9.0, december 2025

Ukrep





Primeri

16.4.2025

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

lberogast peroralne kapljice, raztopina: sprememba mesta izdaje zdravila izključno na lekarne, zaradi možnega tveganja za z zdravilom povzročeno okvaro jeter

08.09.2025

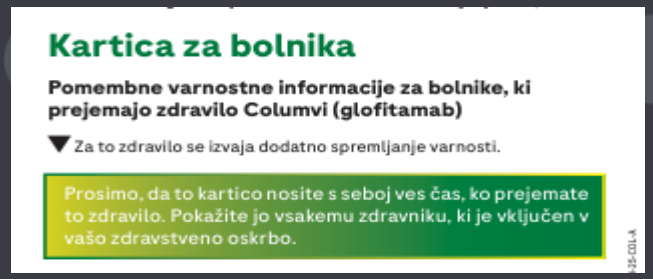
Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Klozapin (Leponex): posodobljena priporočila za rutinsko spremljanje krvne slike za zmanjšanje tveganja za agranulocitozo

EMA PRIPOROČILA UMIK ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO FOLKODIN, S TRGA EU

2. decembra, 2022 / Farmakovigilanca, Obvestila za javnost, Zdravila za uporabo v humani medicini

Primeri



Kartica za bolnika

Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora bolnika seznaniti s tveganjem za CRS in ICANS in z znaki in simptomi CRS in ICANS. Bolniku je treba naročiti, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se pri njem pojavijo znaki ali simptomi CRS in ICANS. Bolniku je treba izročiti kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. Na kartici so opisani znaki in simptomi CRS in ICANS; če se pojavijo, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Priporočila za preprečevanje napak pri odmerjanju zdravila Metotreksat Ebewe 2,5 mg, 5 mg in 10 mg tablete (metotreksat) s potencialno smrtnim izidom.

Izobraževalno gradivo je pripravljeno z namenom zagotavljanja varne in učinkovite uporabe zdravila ter ustreznega obvladovanja določenih pomembnih tveganj in je odobreno s strani JAZMP (marec 2021).

CEPIVO VAXZEVRIA (PREJ COVID -19 VACCINE ASTRAZENECA): EMA POTRDILA MOŽNO POVEZANOST CEPIVA S SICER ZELO REDKIMI PRIMERI NEOBIČAJNIH KRVNIH STRDKOV S SOČASNIM NIZKIM ŠTEVILOM TROMBOCITOV

8. aprila, 2021 / Farmakovigilanca, Obvestila za javnost, Zdravila za uporabo v humani medicini

Adenoviral Inciting Antigen and Somatic Hypermutation in VITT

Authors: Jing Jing Wang, Ph.D., Linda Schönborn, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D., Luisa Müller, Ph.D., Thomas Thiele, M.D., Lena Ulm, M.D., Uwe Völker, Ph.D., +13, and Andreas Greinacher, M.D.
Author Info & Affiliations

Published February 11, 2026 | N Engl J Med 2026;394:669-683 | DOI: 10.1056/NEJMoa2514824

Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT) is a rare prothrombotic complication that occurs after adenoviral vector–based vaccination against coronavirus disease 2019; in rare cases, it can also occur after natural adenovirus infection. VITT is mediated by platelet-activating antibodies against the highly cationic protein platelet factor 4 (PF4). The underlying inciting antigen trigger and immunopathogenesis remain unknown.

Zakaj je poročanje o domnevnih neželenih učinkih tako pomembno?

Neželene učinke, ki se pojavljajo redko in niso povezani s primarnim farmakološkim delovanjem zdravila, pogosto zaznamo šele po prihodu zdravila na trg.

Spontano poročanje neželenih učinkov zato predstavlja enega najpomembnejših virov informacij za odkrivanje novih varnostnih tveganj. Poročila se zbirajo v evropski in svetovni zbirki ter lahko vodijo do ukrepov za zmanjševanje tveganj in bolj varne uporabe zdravil.

Poročajte nam! Poročila so pomembna!

POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL

SPLETNI OBRAZEC ZA POROČANJE

APLIKACIJA **DNUZ** (ZA PAMETNE NAPRAVE)

Namestitev:

1. Odčitajte QR kodo ali tapnite na povezavo v imenu aplikacije.

Android (slikovna navodila za Android):

2. Na prikazani spletni strani zgoraj desno (na modri podlagi) tapnite gumb "Meni" ali ikono ⋮. Nato izberite "Namesti aplikacijo" ali "Dodaj na zaslon".

iPhone/iOS/Safari (slikovna navodila za iPhone):

2. Tapnite gumb "Deli" in nato izberite "Dodaj na zaslon" ⊞.

POROČANJE NA TISKANEM OBRAZCU

atisnjen obrazec pošljete Nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov:

Upravljajte soglasja

JAZMP
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

SKUPAJ ZA VARNO UPORABO ZDRAVIL

POROČAJTE NEŽELENE UČINKE

Spletni obrazec in aplikacija za poročanje **DNUZ**

VSAKO POROČILO ŠTEJE

POROČAJTE

BODITE OBVEŠČENI

FARMAKOVIGILANČNI BILTEN

Brezplačna e-publikacija s pomembnimi obvestili o varnosti in spremembah informacij o zdravilih, do 4-krat letno



NAROČITE SE

VEČ INFORMACIJ www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca

#MedSafetyWeek

2.–8. november 2026



Neželeni učinek?

Ne ignoriraj, poročaj!

Hvala za vašo pozornost!

h-farmakovigilanca@jazmp.si

